



Autoreferat

Katarzyna Turecka

Dziedzina: Nauki medyczne i nauk o zdrowiu

Dyscyplina: Nauki farmaceutyczne

**Charakterystyka aktywności biologicznej i właściwości nowych związków
przeciwdrobnoustrojowych aktywnych wobec bakterii i grzybów
z rodzaju *Candida*.**

Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej
Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk 2023

1. **Imię i Nazwisko:** Katarzyna Turecka
2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.**

- **Stopień doktora nauk farmaceutycznych** nadany w dniu 16 stycznia 2007 roku przez Radę Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego na podstawie rozprawy pt.: „**Analiza oddziaływań zmodyfikowanych w regionach -35 i -10 sekwencji promotora A1 faga T7 z polimerazą RNA *Escherichia coli* w procesie inicjacji transkrypcji**”; promotor pracy dr hab. Władysław Werel.
- **Tytuł magistra chemii** nadany w czerwcu 1998 roku przez Wydział Chemiczny Uniwersytetu Gdańskiego na podstawie pracy magisterskiej pt.: „Badanie wydzielania substancji o charakterze sideroforów przez organizmy fitoplanktonowe”. Praca została wykonana w Pracowni Biochemii Morza, Zakład Chemii i Biochemii Morza, Instytut Oceanologii Polska Akademia Nauk pod kierownictwem prof. dr hab. Alicji Kosakowskiej.

3. **Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.**

- Adiunkt w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Farmaceutycznej, Wydziału Farmaceutycznego, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego – od 2007 roku.
- Asystent w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Farmaceutycznej, Wydziału Farmaceutycznego, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego – od 1999 do 2006 roku.

4. **Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).**

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl 3 prac oryginalnych i jedną przeglądową, dotyczących charakterystyki fizykochemicznej i biologicznej związków przeciwgrzybiczych i przeciwbakteryjnych.

Łączna wartość wskaźnika cytowań **IF** (na dzień 17.06.2023 r.) dla prac składających się na osiągnięcie wynosi **21.626**. Łączna liczba punktów **MEN** dla prac składających się na osiągnięcie wynosi **440 pkt.** (zgodnie z załącznikiem do komunikatu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 18 grudnia 2019 r.).

- 4.1. **Tytuł osiągnięcia naukowego będącego podstawą habilitacji:**

Charakterystyka aktywności biologicznej i właściwości nowych związków przeciwdrobnoustrojowych aktywnych wobec bakterii i grzybów z rodzaju *Candida*.

- 4.2. **Lista publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego** (cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt 2b Ustawy).

4.2.1. **Turecka K.***, Waleron K. Inhibitors of bacterial transcription are compounds for potent antimicrobial drugs. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2013, 15(15), 1275-1285. DOI: 10.2174/1389201015666140508122947. **IF₂₀₁₃= 2.511**, **MEN₂₀₁₃= 30**; **IF₂₀₂₃= 2.829**, **MEN₂₀₂₃= 100**. * - autor korespondencyjny.

4.2.2. **Turecka K.***, Chylewska A., Kawiak A., Waleron K. Antifungal activity and mechanism of action of the Co(III) coordination complexes with diamine chelate ligands against reference and clinical strains of *Candida spp.* *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9, 1594.

DOI: 10.3389/fmicb.2018.01594. **IF₂₀₁₈= 4.259, MEN₂₀₁₈= 35; IF₂₀₂₃=6.064, MEN₂₀₂₃=100. * - autor korespondencyjny.**

- 4.2.3. **Turecka K.***, Chylewska A., Rychłowski M., Zakrzewska, J., Waleron K. Antibacterial activity of Co(III) complexes with diamine chelate ligands against broad spectrum of bacteria with DNA interaction mechanism. *Pharmaceutics*, 2021, 13, 946. DOI: 10.3390/pharmaceutics13070946. **IF₂₀₂₁= 6.525, MEN₂₀₂₁= 100. * - autor korespondencyjny.**
- 4.2.4. **Turecka K.***, Chylewska A., Dąbrowska, A., Hałasa R., Orlewska C., Waleron K. Ru(II) oxygen sensors for Co(III) complexes and amphotericin B antifungal activity detection by phosphorescence optical respirometry. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24, 8744. **IF₂₀₂₃= 6.208, MEN₂₀₂₃= 140. * - autor korespondencyjny.**

Oświadczenia współautorów publikacji określające indywidualny wkład każdego autora w powstanie poszczególnych publikacji zamieszczono w **załączniku nr 5**. Oświadczenia habilitantki dotyczące wkładu w powstanie wykonanych prac znajdują się w **załączniku nr 4**.

4.3. Syntetyczny opis badań oraz wyników prezentowanych we wskazanych jako osiągnięcie artykułach.

Wprowadzenie

Wzrastająca oporność bakterii i grzybów na dostępne leki przeciwdrobnoustrojowe stanowi od kilku dekad globalny problem. Oporność na związki przeciwdrobnoustrojowe jest zjawiskiem naturalnym i obejmuje szeroką gamę ludzkich patogenów. Powszechnie wiadome jest, że oporność wśród mikroorganizmów pojawia się dzięki zjawisku presji selekcyjnej spowodowanej stosowaniem związków przeciwdrobnoustrojowych. Wrażliwe na leki mikroorganizmy stają się organizmami opornymi ze względu na zmiany w ich genomie. Patogeny człowieka przechodzą przekształcenia ewolucyjne, a ich zdolności adaptacyjne prowadzi do lekooporności.

Oporność na związki przeciwdrobnoustrojowe może wpływać na ludzi na każdym etapie życia, a także na sektor opieki zdrowotnej, weterynarii i rolnictwa. To sprawia, że jest to jeden z najpilniejszych problemów zdrowia publicznego na świecie. Obecnie co najmniej 700 tys. ludzi na całym świecie umiera z powodu infekcji wywołanych przez mikroorganizmy odporne na leki przeciwdrobnoustrojowe. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) przewiduje, że do 2050 roku liczba ta może wzrosnąć do 10 mln. WHO, w roku 2017, po raz pierwszy opublikowała listę obejmującą 12 rodzin patogennych bakterii, które stanowią największe zagrożenie dla zdrowia człowieka (1,2). Lista została opracowana we współpracy z Oddziałem Chorób Zakaźnych Uniwersytetu w Tübingen w Niemczech. Kryteria wyboru patogenów do listy były następujące: jak śmiertelne są infekcje, które powodują; czy ich leczenie wymaga długich pobytów w szpitalu; jak często stają się odporne na istniejące antybiotyki; jak łatwo rozprzestrzeniają się między zwierzętami, ze zwierząt na ludzi i z człowieka na człowieka; czy można im zapobiegać (np. poprzez odpowiednią higienę i szczepienia); ile pozostaje możliwości leczenia; czy nowe antybiotyki do ich leczenia są już w fazie badań i rozwoju (1). Zgodnie z pilną potrzebą opracowania nowych antybiotyków do zwalczania tych patogenów, na opracowanej liście bakterie podzielone są na 3 kategorie priorytetu: krytyczny, wysoki i średni (3). Patogeny zaliczane do najbardziej krytycznej grupy to bakterie wielolekooporne, które stanowią zagrożenie dla pacjentów przebywających w szpitalach i domach opieki, a także dla pacjentów, których stan wymaga urządzeń medycznych, takich jak respiratory i cewniki do krwi (4,5). Są to bakterie gram-ujemne, takie jak: *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae* - *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* i *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp. Bakterie te są odporne na wiele antybiotyków, w tym karbapenemy i cefalosporyny trzeciej generacji – najlepsze dostępne antybiotyki do leczenia bakterii

wielolekoopornych. Wspomniane bakterie różnią się genetycznie, strategie oporności są wśród nich szeroko rozpowszechnione, są to m.in. zmniejszone wchłanianie, zmiana celu, inaktywacja leku czy aktywacja pomp usuwających lek. Bakterie te mogą przekazywać geny oporności na antybiotyki innym bakteriom, powodując, że bakteria do tej pory wrażliwa, staje się oporna. Drugi i trzeci poziom na liście – kategorie o wysokim i średnim priorytecie – zawierają inne, coraz bardziej lekooporne bakterie, powodujące bardziej powszechne choroby, takie jak rzeżączka i zatrucia pokarmowe wywołane przez salmonellę (1). W 2019 r., Światowa Organizacja Zdrowia umieściła oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe, ze względu na jej wpływ na zdrowie ludzi, jako jedno z dziesięciu największych zagrożeń dla zdrowia na świecie (6). Z kolei Centra Kontroli i Prewencji Chorób (Centres for Disease Control and Prevention, CDC) informują, że częstość występowania zakażeń wywołanych przez szczepy bakterii wielolekoopornych (multidrug resistant, MDR) w ciągu ostatnich 10 lat znacznie wzrosła (7). Na przykład infekcje spowodowane przez szczepy *Escherichia coli* wytwarzające β -laktamazę o szerszym spektrum działania (ESBL) wzrosły o 50% (8). Ponadto CDC informuje, że wśród szczepów *Candida* izolowanych z krwi, około 7% stanowią szczepy odporne na lek przeciwgrzybiczy, flukonazol (9). Chociaż *Candida albicans* jest najczęstszą przyczyną ciężkich zakażeń powodowanych przez grzyby z rodzaju *Candida*, oporność występuje najczęściej u innych gatunków, zwłaszcza *Candida auris*, *Candida glabrata* i *Candida parapsilosis* (10). Szczególnie niepokojąca jest wzrastająca oporność na inną klasę leków przeciwgrzybiczych, echinokandyny, zwłaszcza u gatunku *Candida glabrata*. Echinokandydny to preferowane leki do zwalczania infekcji powodowanych przez ten gatunek grzybów, a wzrastająca oporność na tę grupę leków może poważnie ograniczyć możliwości leczenia pacjentów z kandydozą wywołaną przez *Candida glabrata* (11). Według CDC *Candida glabrata* charakteryzuje się wysokim poziomem oporności na flukonazol i oporność ta utrzymuje się na stosunkowo stałym poziomie od ponad 20 lat (12). Pacjenci z infekcjami powodowanymi przez grzyby z rodzaju *Candida*, które są odporne zarówno na flukonazol jak i na echinokandyny, mają bardzo niewiele możliwości leczenia. Podstawową opcją w takim przypadku jest amfoterycyna B, należąca do leków polienowych, charakteryzująca się jednak dużą toksycznością (11, 12). Niepokojący jest również wzrost infekcji spowodowanych przez grzyby z gatunku *Candida auris* (13), którego wskaźniki oporności są znacznie wyższe, niż w przypadku innych gatunków z rodzaju *Candida*. Około 90% prób (USA), z których wyizolowano ten gatunek grzyba jest oporna na flukonazol, a około 30% na amfoterycynę B (14). Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) alarmuje, iż nowo zatwierdzone produkty niosą za sobą ograniczone korzyści kliniczne w porównaniu z dostępnymi już i stosowanymi lekami. Prawie 75% związków przeciwdrobnoustrojowych, będących w fazie badań klinicznych, to pochodne znanych i używanych już związków przeciwdrobnoustrojowych o dobrze znanych mechanizmach oporności (15). W związku z tym istnieje pilna potrzeba opracowywania nowych aktywnych leków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych o odmiennych, od dostępnych, mechanizmach działania i nie toksycznych dla ludzi.

Bardzo ważną grupę związków przeciwdrobnoustrojowych stanowią inhibitory transkrypcji, kluczowego etapu ekspresji danego genu. Transkrypcja pozostaje niedostatecznie wykorzystywanym celem w projektowaniu środków przeciwbakteryjnych. Proces ten obejmuje syntezę RNA na matrycy DNA katalizowaną przez enzym polimerazę RNA zależną od DNA (16). Bakteryjna polimeraza RNA jest sprawdzonym celem terapii przeciwbakteryjnej o szerokim spektrum działania. Wynika to z faktu, że białko to jest enzymem niezbędnym dla życia komórek, oraz z faktu, że sekwencje podjednostek bakteryjnej polimerazy są wysoce konserwowane (stanowiące podstawę dla aktywności o szerokim spektrum). Ponadto, sekwencje podjednostek bakteryjnej polimerazy nie są wysoce konserwowane w ludzkich RNAPI, RNAPII i RNAPIII (co stanowi podstawę selektywności terapeutycznej). Transkrypcja jest doskonałym celem dla dalszego rozwoju leków przeciwbakteryjnych, ponieważ może być ukierunkowana na bezpośrednie i allosteryczne hamowanie aktywności enzymatycznej lub na hamowanie interakcji białko-białko/białko-kwas nukleinowy, które są niezbędne dla życia komórek. Ukierunkowanie na transkrypcję bakteryjną to jeden z obszarów, który oferuje bogactwo niewykorzystanych możliwości (16).

Obiecującą grupą związków przeciwdrobnoustrojowych są metalofarmaceutyki ze względu na ich bogactwo i różnorodność strukturalną. Metale i ich kompleksy były stosowane w leczeniu chorób ludzi już od czasów starożytnych. Chińczycy wykorzystywali złoto elementarne do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów już 2500 lat p.n.e. (17). Jednakże, zastosowanie strukturalnie zdefiniowanych kompleksów metali w medycynie pojawiło się na początku XX wieku wraz z odkryciem salwarsanu, związku metaloorganicznego zawierającego arsen, będącego pierwszym syntetycznym środkiem bakteriobójczym skutecznie stosowanym w leczeniu kiły (18). Od tego czasu opracowano wiele innych kompleksów metali wykorzystywanych w chemii medycznej czy medycynie, w diagnostyce medycznej i terapii wielu schorzeń. Kompleksy Ba(II) stosowane są w obrazowaniu rentgenowskim, a związki Gd(III), Mn(II) czy Fe(III) w obrazowaniu MRI, jako środki kontrastowe. W roku 1965 Rosenberg odkrył właściwości przeciwnowotworowe cisplatyny, $\text{cis-[PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$, której mechanizm działania na poziomie molekularnym polega na oddziaływaniu labilnego jonu Pt(II) z cząsteczką DNA. Związek ten jest jednym z najczęściej stosowanych i najskuteczniejszych cytostatyków w leczeniu guzów litych, jednakże daje wiele skutków ubocznych, a komórki nowotworowe często nabywają oporność na ten związek (19). Kolejny związek, którego podstawę stanowi atom metalu, to sól złota, Auranofina, klasyfikowana przez Światową Organizację Zdrowia jako środek stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Niestety i ten związek powodował działania niepożądane, tj. neurotoksyczność, zaburzenia hematologiczne czy reakcje uboczne ze strony układu pokarmowego (20). Charakteryzuje się także wysoką aktywnością przeciwnowotworową w stosunku do komórek białaczki (21). Taką aktywnością przeciwnowotworową cechują się również m. in. kompleksy irydu (22), kobaltu (23-25), miedzi (26-28), rodu (29) czy ruten (30-32). Ponadto kompleksy oparte na srebrze, miedzi, żelazie, złocie, bizmucie czy galu, przeszły badania kliniczne na ludziach w leczeniu raka, malarii i chorób neurodegeneracyjnych (33-35). Rosnące zainteresowanie naukowców tego typu związkami związane jest z działaniem przeciwzapalnym, przeciwnowotworowym, przeciwwirusowym, przeciwbakteryjnym i przeciwgrzybiczym (36-40). W grupie związków będących w kręgu zainteresowań badaczy znajdują się również kompleksy na bazie kobaltu, w szczególności kompleksy koordynacyjne Co(III), ze względu na ich właściwości przeciwnowotworowe czy przeciwdrobnoustrojowe (41-54). Kobalt jest niezbędnym dla organizmu metalem, występującym w nim jednak w bardzo małej ilości. Powszechnie wiadome jest, że kobalt pełni funkcje biochemiczne, stanowi integralną część witaminy B₁₂. Związek jest kobaloksymem, czyli kompleksem kobaltu zawierającym ligand glioksymowy, będącym jednym z nielicznych przykładów naturalnie występującego kompleksu metaloorganicznego, tj. posiadającego wiązanie metal-węgiel (55). Witamina B₁₂ jest kofaktorem biorącym udział w kluczowych procesach zachodzących w organizmie człowieka, takich jak metabolizm kwasów tłuszczowych, synteza i regulacja DNA czy produkcja energii. Co(III) występuje także w niektórych białkach zawierających kompleks kobalt-porfiryna (56).

W układach biologicznych, kobalt występuje prawie wyłącznie jak Co(II) i Co(III) (57). Jony Co(III) tworzą głównie oktaedryczne, obojętne, stabilne kompleksy, podczas gdy jony Co(II) mogą indukować kompleksowanie czterech, pięciu lub sześciu ligandów, a ich konfiguracja elektronowa d⁷ sprawia, że kompleksy oparte na Co(II) są szczególnie nietrwałe. Obecność stabilnego Co(III) i labilnego Co(II) jest główną cechą pozwalającą na zastosowanie kompleksów Co(III) jako składników chemioterapeutyków. Kompleksy Co(II) są stabilne w postaci stałej, ale wykazują niezwykłą łatwość utleniania w warunkach biologicznych. Prosty jon Co³⁺ jest niestabilny w roztworze wodnym, jednakże można go uchronić przed redukcją do Co²⁺ poprzez koordynację z ligandami lub chelatorami. Najczęstszym typem liganda stosowanym do stabilizacji jonu Co(III) w roztworze wodnym jest chelatujący ligand będący donorem N, O. Kompleksy Co(III) tworzące związki koordynacyjne z tego typu ligandami znalazły zastosowanie jako środki przeciwbakteryjne lub przeciwwirusowe. Aktywność biologiczna kompleksów kobaltu została po raz pierwszy opisana przez Dwyer i wsp. W pracy tej wykazano mikromolową aktywność bójczą badanych związków przeciwko szczepom bakteryjnym. Ponadto związki te charakteryzowały się niską cytotoxycznością względem komórek myszy (58). Od tego czasu przeprowadzono ogromną ilość badań, które wykazały, że kompleksy Co(III) charakteryzują się aktywnością przeciwwirusową, przeciwbakteryjną

i przeciwgrzybiczą (59). Ich właściwości przeciwdrobnoustrojowe przypisuje się większej lipofilności kompleksów w porównaniu do samych ligandów, co zwiększa ich aktywność poprzez zwiększenie penetracji przez błonę komórkową. Wykazano również, że połączenie Co(III) oraz Co(II) z nietrwałymi ligandami umożliwia ich wymianę z ugrupowaniami biomolekuł, takimi jak łańcuchy boczne aminokwasów. Jedynym kompleksem kobaltu, który przeszedł badania kliniczne fazy II jest Doxovir (CTC-96), potencjalny lek mogący znaleźć zastosowanie w okulistyce, do leczenia wirusa opryszczki pospolitej typu 1 (HSV 1, ang. *herpes simplex virus*) (59). Seria związków opisywanych jako CTC są to kompleksy Co(III) zawierające N,O-donorowe ligandy (zasady Schiffa). Wiadome jest, że mechanizm działania CTC polega na wymianie labilnego liganda (2-metyloimidazolu) na reszty histydynowe białek, czego wynikiem jest wiązanie się do i hamowanie działania enzymów niezbędnych do replikacji DNA (60). Szybkość wymiany ligandów kompleksów Co(III) jest niższa, niż w przypadku kompleksów Co(II) (61), co skutkuje różnicą w ich reaktywności, a tym samym umożliwia specyficzne mechanizmy ich aktywności i czyni kobalt idealnym kandydatem do zastosowania w prolekach aktywowanych w reakcjach redox (62, 63). Termin „prolek” (ang. *prodrug*) wprowadzony przez Alberta w 1958 roku odnosi się do związków, które nie posiadają lub posiadają bardzo niską aktywność biologiczną i ulegają w organizmie przemianom enzymatycznym i chemicznym (np. hydrolizie) do związków wywierających określone działanie farmakologiczne (64).

W przypadku kompleksów kobaltu, oznacza to, że związek można podawać jako obojętny i biologicznie nieaktywny kompleks Co(III), a następnie przekształcić w nietrwały, lecz aktywny kompleks Co(II). Strategia taka była szeroko badana w ostatnich dziesięcioleciach pod kątem zastosowań przeciwnowotworowych (65, 66). W literaturze jednak brak jest doniesień dotyczących zastosowania kompleksów kobaltu do dostarczania leków przeciwdrobnoustrojowych poprzez aktywację bioredukcyjną. Ta droga może być dalej badana przez naukowców w celu opracowania nowych kompleksów, które są zdolne do indukowania selektywnego uwalniania aktywnych ligandów w określonych środowiskach chemicznych, takich jak mikroorganizmy.

Cel badawczy osiągnięcia habilitacyjnego

Celem naukowym osiągnięcia habilitacyjnego była ocena właściwości i przeprowadzenie charakterystyki biologicznej nowych związków chemicznych o potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej względem bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych oraz grzybów z rodzaju *Candida*. Szczegółowe cele naukowe stawiane w ramach osiągnięcia naukowego to:

- Poszukiwanie związków charakteryzujących się wysoką aktywnością przeciwbakteryjną lub przeciwgrzybiczą.
- Określenie minimalnego stężenia hamującego wzrost mikroorganizmów (ang. *minimum inhibitory concentration*, MIC) oraz minimalnego stężenia bójczego (ang. *minimum bactericidal concentration*, MBC; *minimum fungicidal concentration*, MFC) z wykorzystaniem technik tradycyjnych i sensorów tlenowrażliwych w metodzie fosforescencyjnej respirometrii optycznej;
- Badania cytotoksyczności związków
- Wyselekcjonowanie szczepów opornych;
- Ocena narastania oporności mikroorganizmów na testowane związki chemiczne;
- Ocena oddziaływania badanych związków z antybiotykami i dostępnymi lekami przeciwgrzybiczymi i wpływ takich połączeń na mikroorganizmy z wykorzystaniem metod tradycyjnych i sensorów tlenowrażliwych;
- Określenie mechanizmu działania testowanych związków przeciwdrobnoustrojowych;

Przedstawione w poniższych pracach wyniki badań nad związkami aktywnymi biologicznie wpisują się w ogólnoswiatowe wysiłki mające na celu znalezienie alternatywnych związków chemicznych zwalczających groźne patogeny bakteryjne i grzybicze.

A. Inhibitors of bacterial transcription are compounds for potent antimicrobial drugs.
Curr. Pharm. Biotechnol. 2013, 15(15), 1275-1285.

Poszukując nowych związków chemicznych aktywnych wobec bakterii, na początku swoją uwagę skupiałam na inhibitorach procesu transkrypcji. Poznawszy doskonale, podczas pięcioletnich badań, proces transkrypcji, a zwłaszcza inicjacji transkrypcji, w tym budowy polimerazy RNA zależnej od DNA i kompleksu tego białka z DNA, naturalna była dla mnie eksploracja związków działających na wspomniane cele. Wiadome jest, że polimeraza RNA zależna od DNA jest ważnym celem w chemioterapii przeciwbakteryjnej. Jest to duży, składający się z kilku podjednostek enzym. Połączenie analiz krystalograficznych z wynikami innych technik (crosslinking, footprinting, fluorescence resonance energy transfer i inne) umożliwiło stworzenie spójnego modelu polimerazy RNA. Na podstawie tego modelu można stwierdzić, że enzym składa się z rdzenia, w skład którego wchodzi podjednostki $\alpha 2\beta\beta'$ oraz czynnika σ . Rdzeń jest katalitycznie kompetentną częścią enzymu, niezdolną jednak do efektywnego i specyficznego zainicjowania procesu inicjacji transkrypcji. Czynniki sigma jest odpowiedzialny za wczesne etapy procesu transkrypcji, włączając rozpoznanie i wiązanie do specyficznych sekwencji DNA (promotor) i zainicjowania procesu transkrypcji. Rdzeń i podjednostka sigma tworzą holoenzym polimerazy RNA, który jest zdolny do zainicjowania procesu transkrypcji. Enzym ten jest kluczowy dla życia i wzrostu bakterii (67). Przerwanie/zakłócenie transkrypcji na jakimkolwiek etapie wpływa niekorzystnie na cały proces. Pozostaje więc wciąż ważnym celem dla nowych związków przeciwbakteryjnych, w tym antybiotyków. Obecnie tylko rifampicyna (68, 69) jest szeroko stosowana, będąc jednym z leków pierwszego rzutu i najbardziej skutecznym w leczeniu gruźlicy. Niestety, i na ten antybiotyk pojawiły się szczepy odporne (70-72), tak więc istnieje konieczność znalezienia związków przeciwbakteryjnych charakteryzujących się nowym/innym mechanizmem działania (zwłaszcza związków przeciwgruźliczych). Te przeciwbakteryjne związki powinny celować w polimerazę RNA zależną od DNA, nie dając oporności krzyżowej z rifampicyną.

Fidaksomycyna, antybiotyk należący do makrolidów, został pozytywnie zaaprobowany przez FDA w 2011 roku do leczenia infekcji spowodowanych *Clostridium difficile*. Antybiotyk ten wiąże się z kompleksem matryca DNA-polimeraza RNA, zapobiegając początkowemu rozdzielaniu się nici DNA podczas transkrypcji, hamując syntezę mRNA i tym samym, nie pozwalając na syntezę kluczowych dla przeżycia bakterii białek.

Bardzo obiecującą i interesującą grupą związków przeciwbakteryjnych, są antysensowne peptydowe kwasy nukleinowe, które wyłączają kluczowe i specyficzne geny na poziomie mRNA przez antysensowne analogi oligodeoksynukleotydów, poprzez hybrydyzację do docelowego mRNA (73). Wynikiem tego jest wyciszenie tych genów, powodujące zahamowanie wzrostu i śmierć komórki (74). Wspomniane związki przeciwdrobnoustrojowe są krótkimi (około 10 do 20 zasad), syntetycznymi analogami DNA, takimi jak: tiofosforanowe oligodeoksynukleotydy, peptydowe kwasy nukleinowe czy zamknięte kwasy nukleinowe (75, 76). Peptydowe kwasy nukleinowe charakteryzuje wysoka sekwencyjna specyficzność i powinowactwo, chemiczna i enzymatyczna stabilność i niska toksyczność (77). Niestety związki te słabo przenikają przez błonę, stanowią główne ograniczenie dla szerszego stosowania. Jednakże, połączenie z peptydem transportującym drastycznie zwiększa efekt na bakteriiach gram-ujemnych (78). Związki te stanowią dobry potencjał dla zwalczania bakterii gram-ujemnych, wielolekoopornych, jednakże konieczne jest zwiększenie bezpieczeństwa i potencjału tych związków.

Kolejną grupą związków są inhibitory (GKL001-003) (77) należące do rodziny peptydomimetyków, czyli związków chemicznych imitujących w komórkach żywych peptydy, oparte na bazie połączonych pierścieni indolowych. Peptydomimetyki są to

krótkie łańcuchy związków imitujące białka, opracowane tak, aby naśladować peptydy, ale różniące się strukturalnie, co daje większe zalety dla ich funkcji jako leków. Związki te łącząc się do regionu β' -CH polimerazy RNA zapobiegają oddziaływaniom z czynnikiem $\sigma A2.2$, a przez zapobiegając tworzeniu kompleksów inicjacyjnych transkrypcji (79). Kompleksy te, w warunkach *in vitro*, są aktywne w stężeniach nanomolarnych, natomiast *in vivo* stężenia te są znacznie wyższe. Może to sugerować, że związki te charakteryzują się niską przepuszczalnością przez błony komórkowe. Wspomniane kompleksy są aktywne wobec bakterii gram-ujemnych i gram-dodatnich, włączając szczepy MRSA (szczepy *Staphylococcus aureus* odporne na metycylinę) (77). Peptydomimetyki stanowią potencjalne i znaczące związki o działaniu przeciwbakteryjnym, nawet wobec bakterii wielolekoopornych.

Następną grupą związków, dla których celem jest polimeraza RNA są polimerowe kwasy karboksylowe (pochodne N-fenyl-2,5-dimetylopirolu z grupą kwasu karboksylowego) (80). Mechanizm działania tych związków oparty jest na oddziaływaniach elektrostatycznych pomiędzy dodatnio naładowaną powierzchnią polimerazy RNA, a ujemnie naładowanymi grupami karboksylowymi (podobnie do polianionów, np. heparyny wielosiarczanowe) (81, 82). Polimerowe kwasy karboksylowe hamują wczesne etapy inicjacji transkrypcji przez blokowanie wejścia matrycy DNA do polimerazy RNA (80). W badaniach *in vivo*, związki działające przeciwko bakteriom *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa* wykazały brak aktywności, ponieważ omawiane cząsteczki są zbyt duże, żeby pokonać poryny błony komórkowej bakterii i zbyt hydrofilowe dla dyfuzji biernej. Być może zmniejszenie rozmiarów cząsteczek pozwoliłoby na penetrację poryn przez te hydrofilowe związki (80). Polianiony, takie jak polimerowe kwasy karboksylowe, mogą być stosowane jako potencjalne leki na infekcje skóry i płuc.

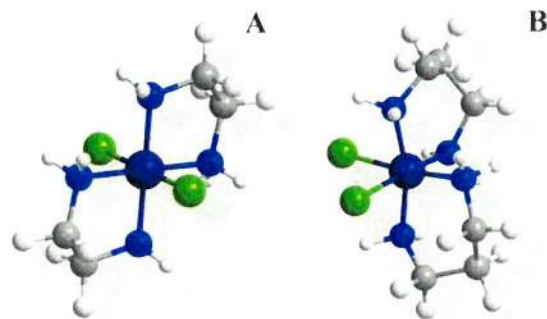
Ostatnią grupą związków, na które chciałabym zwrócić uwagę, są inhibitory typu hybrydowego (83) będące kombinacją dwóch antybiotyków: holomycyny (należącej do grupy antybiotyków pirotynowych, hamujących syntezę RNA) (84, 85) i myksopironiny (antybiotyki alfa-pironowe pochodne poliketydów) (86-88). Połączenie tych dwóch związków skutkowało wzmocnieniem aktywności przeciwbakteryjnej i stabilności oraz redukcją lipofilności. Hybrydy te wykazały dobrą aktywność przeciw bakteriom gram-dodatnim i słabą przeciw gram-ujemnym. Selektywność inhibitorów hybrydowych w działaniu przeciwbakteryjnym, podkreśla wagę hybrydyzacji, tworzenia związków tego typu.

Wobec wzrastającej oporności bakterii na dostępne na rynku antybiotyki, konieczne jest opracowanie nowych, celowanych pochodnych istniejących związków przeciwbakteryjnych lub synteza zupełnie nowych antybiotyków, specyficznie działających na zdefiniowane miejsca polimerazy RNA. Jest również możliwe zaprojektowanie i otrzymanie nowych związków hybrydowych, opartych np. na połączeniach antybiotyku i związku kompleksowego metali (np. Ru(II), Co(III)), wiążących się do więcej niż jednego miejsca w polimerazie RNA czy kompleksu DNA-polimeraza RNA, jednocześnie. Wykorzystując modele farmakoforowe (przestrzenna orientacja kluczowych elementów liganda tworzących oddziaływanie z receptorem, takich jak donory i akceptory wiązań wodorowych, obszary hydrofobowe, układy aromatyczne czy polaryzowalne atomy) (88), możliwe jest łatwe przeprowadzenie selekcji (screening) syntetycznych cząsteczek, które wiadomo, że hamują proces inicjacji transkrypcji, włączając polimerazę RNA.

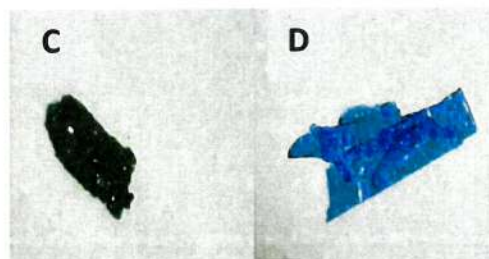
B. Antifungal activity and mechanism of action of the Co(III) coordination complexes with diamine chelate ligands against reference and clinical strains of *Candida* spp.
Frontiers in Microbiology, 2018, 9, 1594.

Lista leków przeciwgrzybiczych wykorzystywanych obecnie w terapii klinicznej do zwalczania infekcji powodowanych przez grzyby z rodzaju *Candida* jest ograniczona, np. polieni, azole czy echinokandyny, obecnie uważane są za najskuteczniejsze w terapii przeciwgrzybiczej (89-91). Głównymi miejscami działania/celami dla potencjalnych środków przeciwgrzybiczych są: ergosterol, lipid błony komórkowej drożdży (hamujący jego syntezę lub

wiążący się z nim) oraz chityna i β -glukan (hamowanie ich syntezy), stanowiące kluczowe składniki ściany komórkowej grzybów (92-94). Intensywne stosowanie dostępnych leków doprowadziło do powstania opornych szczepów grzybów. Do najczęstszych mechanizmów oporności należą: nadekspresja białek pompy efluksowej, mutacje enzymu docelowego (np. demetylaza lanosterolu) i tworzenie biofilmu (95-97). Ze względu na krótką listę dostępnych leków przeciwgrzybiczych starano się poprawić skuteczność lub zmniejszyć toksyczność tych leków, np. poprzez uzyskanie efektu synergistycznego przy łącznym stosowaniu leków przeciwgrzybiczych (np. połączenie flukonazolu i amfoterycyny B) (98). Ponadto wprowadzane modyfikacje struktury chemicznej cząsteczek dostępnych leków przeciwgrzybiczych poprawiły ich aktywność i parametry farmakokinetyczne (99). Jednocześnie poszukuje się zupełnie nowych związków chemicznych o alternatywnym sposobie działania, wysokiej aktywności przeciwgrzybiczej i niskiej toksyczności. Taką grupą związków wydają się być kompleksy Co(III) z ligandami diaminowymi. Szeroko opisywane są właściwości przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze (100-109). W analizowanej pracy podjęłam się badań dwóch kompleksów Co(III) z prostymi dwukleszczowymi nieorganicznymi ligandami: $[\text{CoCl}_2(\text{dap})_2]\text{Cl}$ (1) and $[\text{CoCl}_2(\text{en})_2]\text{Cl}$ (2), gdzie dap = 1,3-diaminopropan, a en = etylenodiamina (Rys. 1, 2).



Rys. 1. Struktury kationów koordynacyjnych Co(III) przejęte z artykułu z *Frontiers in Microbiology*, (Turecka, K., 2018): (A) konfiguracja $\text{trans}-[\text{CoCl}_2(\text{en})_2]^+$ (dla ciała stałego) i (B) konfiguracja $\text{cis}-[\text{CoCl}_2(\text{dap})_2]^+$ (dla roztworu) (publikacja 4.2.2).



Rys. 2. Zdjęcia mikroskopowe kryształów związków Co(III): (A) $\text{trans}-[\text{Co}(\text{en})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$ i (B) $\text{trans}-[\text{Co}(\text{dap})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$, powiększenie 20x (publikacja 4.2.2).

Zaplanowałam, opracowałam i przeprowadziłam większość badań oceniających aktywność przeciwgrzybiczą testowanych związków oraz ich mechanizm działania, przeciw siedemnastu szczepom grzybów z rodzaju *Candida*, zarówno referencyjnych jak i klinicznych. Szczepy pochodziły z kolekcji Katedry Technologii Leków i Biochemii Politechniki Gdańskiej. W pierwszej kolejności wyznaczyłam efektywne stężenia kompleksów Co(III), czyli wyznaczyłam minimalne stężenie hamujące (MIC) oraz minimalne stężenie bójcze (MFC) badanych kompleksów, wykorzystując metodę seryjnych rozcieńczeń. Badania przeprowadziłam w podłożu RPMI 160, rekomendowanym przez Clinical and Laboratory Standards Institute (110). Równoległe przeprowadziłam badania kontrole wykorzystując

dostępne leki przeciwgrzybicze, a mianowicie amfoterycynę B (należącą do polienów) i ketokonazol (należący do azoli).

Badane kompleksy Co(III) wykazały **wysoką aktywność przeciwgrzybiczą**, wartości MIC mieściły się w zakresie 16-125 µg/mL. Nie zaobserwowałam różnicy we wrażliwości na badane związki pomiędzy szczepami referencyjnymi, a klinicznymi. **Najbardziej wrażliwym szczepem *Candida***, wśród wszystkich testowanych, okazał się być szczep *C. glabrata*, **wartość MIC wynosiła w tym przypadku 16 µg/mL**, zarówno w przypadku szczepu referencyjnego (*C. glabrata* ATCC 2001), jak i klinicznego (*C. glabrata* 11644). Wartość MIC była **4-razy niższa, niż dla ketokonazolu**, dla którego MIC oznaczyłam jako 64 µg/mL. *C. glabrata* nie jest grzybem polimorficznym, jak *C. albicans* czy *C. krusei* (w tym wypadku wartości MIC wynosiły 62.5 i 125 µg/mL), tzn. nie ma zdolności tworzenia strzępek, ani pseudostrzępek, tylko blastokonidia (111). *C. glabrata* jest drugim najczęściej izolowanym gatunkiem *Candida* związanym z inwazyjną kandydozą (IC) po *C. albicans*. Posiada zdolność adherencji i tworzenia biofilmu oraz wytwarzania innych czynników chorobotwórczych, sprzyjających infekcji (enzymy: fofsfolipazy, proteazy, hemolizyny). Charakteryzuje je również zdolność unikania mechanizmów obronnych gospodarza (oporność na zabijanie przez neutrofile), wzrastająca oporność na dostępne leki przeciwgrzybicze, przede wszystkim na fukonazol i inne leki z grupy azoli oraz echinokandyny (111). Zmniejszona wrażliwość na leki przeciwgrzybicze i ograniczony wybór skutecznych środków przeciwgrzybiczych stanowi wyzwanie w leczeniu infekcji powodowanych przez *C. glabrata*. Niskie wartości MIC dla badanych kompleksów Co(III) względem szczepów *C. glabrata* oraz niektórych szczepów *C. albicans* czy *C. tropicalis* skłoniły mnie do sprawdzenia **czy związki te będą bezpieczne, nietoksyczne dla komórek ludzkich i zwierzęcych**. W związku z tym przeprowadziłam **badania na erytrocytach**, wykonując **test lizy erytrocytów**. Dodatkowo, współpraca z dr Anną Kawiak (Katedra Biotechnologii, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii, Uniwersytet Gdański i Gdański Uniwersytet Medyczny) zaowocowała badaniami na **linii komórkowej ludzkich keranocytów (HaCaT)**, komórce naskórka odpowiedzialne za produkcję keratyny. **Kompleksy okazały się być nietoksyczne w całym badanym zakresie stężeń, włączając stężenia MIC**.

Sprawdziłam również wrażliwość szczepów referencyjnych i klinicznych *C. albicans*, *C. glabrata* i *C. krusei* na połączenie ketokonazolu z kompleksami Co(III) i amfoterycyną z kompleksami Co(III). Przeprowadziłam tzw. „test szachownicy” (ang. *checkerboard assay*), który wykazał, że **aktywność przeciwgrzybicza ketokonazolu w połączeniu z kompleksami Co(III) wzrosła w przypadku testowanych szczepów *Candida* spp.** Postawiłam hipotezę, że **wzrost aktywności ketokonazolu w obecności związków Co(III) z ligandami diaminowymi spowodowały uszkodzenie błony mitochondrialnej lub błony retikulum endoplazmatycznego**. Ketokonazol należy do azoli, a mechanizm działania leków z tej klasy polega na blokowaniu zależnej od cytochromu P450 aktywności 14- α -demetylazy, hamując w ten sposób syntezę ergosterolu i ostatecznie uszkadzając błonę komórkową grzyba. Cytochrom P450 to białka transbłonowe związane z błoną retikulum endoplazmatycznego i wewnętrzną błoną mitochondrialną. **Przeprowadzone badania z wykorzystaniem transmisyjnej mikroskopii elektronowej** (w ramach współpracy z dr hab. Magdaleną Narajczyk, Sekcja Mikroskopii Elektronowej, Wydział Biologii, Uniwersytet Gdański) **wykazały uszkodzenia mitochondriów i błon retikulum endoplazmatycznego testowanych szczepów *Candida***, co potwierdziło moją hipotezę.

Przedstawione w pracy wyniki wskazują, że badane kompleksy Co(III) z ligandami diaminowymi mogłyby stanowić doskonałą alternatywę dla dostępnych leków przeciwgrzybiczych. Wykazują bowiem znakomite działanie przeciwgrzybicze wobec szerokiego spektrum gatunków *Candida*, szczególnie *Candida glabrata*, i są nietoksyczne w stężeniach badanych pod kątem działania przeciwdrobnoustrojowego.

C. Antibacterial activity of Co(III) complexes with diamine chelate ligands against broad spectrum of bacteria with DNA interaction mechanism. *Pharmaceutics*, 2021, 13, 946.

Kolejnym etapem mojej pracy było sprawdzenie aktywności kompleksów Co(III) z diaminowymi ligandami chelatującymi przeciwko szerokiemu spektrum bakterii gram-dodatnich i gram-ujemnych. Wśród badanych szczepów bakterii znalazły się zarówno szczepy referencyjne, jak i kliniczne.

W pierwszej kolejności przeprowadziłam badania wyznaczające minimalne stężenie hamujące (MIC) i minimalne stężenie bójcze (MBC) dla 34 szczepów bakterii wykorzystując metodę seryjnych rozcieńczeń w podłożu płynnym. Analizowane związki wykazywały mniejszą aktywność wobec bakterii, niż wobec badanych wcześniej grzybów z rodzaju *Candida*; **nie zaobserwowano również istotnych różnic we wrażliwości między bakteriami gram-dodatnimi i gram-ujemnymi. Najbardziej wrażliwymi bakteriami na testowane związki okazały się być bakterie hodowane w warunkach beztlenowych i mikroaerofilnych (*Streptococcus* spp., *Helicobacter pylori*, *Clostridium sporogenes* i *Propionibacterium acnes*).** Chcąc sprawdzić, czy tlen jest czynnikiem wpływającym na aktywność przeciwbakteryjną badanych kompleksów Co(III), przeprowadzono eksperymenty określające wartości MIC/MBC dla bakterii względnie beztlenowych (szczepy referencyjne i kliniczne *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*) w warunkach beztlenowych. Nie stwierdzono różnicy w aktywności w warunkach tlenowych i beztlenowych, potwierdzając tym samym, że **tlen nie jest czynnikiem wpływającym na aktywność badanych związków.**

Postawiłam hipotezę, że mniejsza aktywność związków względem bakterii może wynikać z trudności w pokonywaniu bariery, jaką tworzą błony lipidowe i ściana komórkowa bakterii, utrudniając w ten sposób ewentualne reakcje z celem (celami) znajdującymi się wewnątrz komórki bakteryjnej. Postawiłam także hipotezę, że niższa aktywność przeciwbakteryjna obserwowana dla obydwu związków, zwłaszcza w przypadku *Pseudomonas aeruginosa* czy *Enterococcus* spp., jest spowodowana obecnością pomp czynnie usuwających związki z komórki (ang. *efflux pomp*). Dane literaturowe wskazują, że aktywne wypompowywanie leku może stanowić pierwszą linię obrony, uniemożliwiając osiągnięcie przez lek stężenia letalnego dla komórki (112, 113).

Kolejnym etapem pracy było sprawdzenie, czy bakterie hodowane w obecności związków Co(III) w stężeniu niższym niż MIC (sub-MIC, ang. *subminimal inhibitory concentration*) przez wiele pasażów, w przypadku tych badań 20, rozwijają oporność na te związki. Wieloetapowe badania oporności pozwalają na określenie wpływu presji selekcyjnej antybiotyków na bakterie, powodującej nabycie mutacji na poziomie genetycznym (114, 115). Uważa się, że dobry skutek terapeutyczny (eradykacja drobnoustroju patogennego) można osiągnąć wówczas, gdy między kolejnymi dawkami leku, przez około połowę czasu, stężenie antybiotyku przewyższa wartość MIC. Jednakże często, podczas terapii antybiotykami, patogeny są poddane działaniu leku o stężeniu niższym niż MIC, czyli sub-MIC (116), które to stężenia przyczyniają się do wyselekcjonowania szczepów opornych, a powstanie zmienionych morfologicznie komórek bakteryjnych utrudnia ich rozpoznanie (117-119). **Otrzymane przeze mnie wyniki oceniające powstawanie oporności (po 20 pasażach) wśród bakterii hodowanych w obecności związków Co(III) w stężeniach mniejszych niż MIC nie wykazały istotnego zmniejszenia wrażliwości bakterii na testowane związki. Jest to bardzo ważna informacja wobec rosnącej oporności bakterii na dostępne antybiotyki.** W cytowanych w analizowanym artykule pracach, przedstawiono, że np. wartości MIC dla ciprofloksacyny przeciwko szczepom MRSA *S. aureus* wzrosły siedmiokrotnie po 14 pasażach, a przeciwko szczepom referencyjnym *S. aureus* czy *P. aeruginosa* wartości MIC wzrosły około 32 razy po 25 pasażach, a w przypadku *E. coli* 256-krotnie (120, 121).

Przeprowadziłam również badania oceniające aktywność przeciwdrobnoustrojową wybranych antybiotyków (ampicyliny, gentamycyny, ciprofloksacyny, polimyksyny B i kwasu nalidyksowego) w połączeniu ze związkami Co(III) wobec szczepów referencyjnych i klinicznych bakterii *S. aureus* i *E. coli*, wykorzystując metodę szachownicy (ang. *checkerboard assay*) (CSLI). Zaobserwowałam istotny spadek wartości MIC, po zmieszaniu z badanymi związkami w określonych stężeniach, jedynie w przypadku kwasu nalidyksowego. **Kompleksy Co(III) wzmocniły aktywność wspomnianego antybiotyku.** Kwas nalidyksowy (kwas 1-etylo-1,4-dihydro-7-metylo-4-okso-1,8-naftyrydino-3-karboksylowy) to antybiotyk należący do chinolonów, pierwszej generacji, stosowany w leczeniu dróg moczowych. Mechanizm jego działania polega na selektywnym i odwracalnym blokowaniu replikacji DNA poprzez hamowanie podjednostki gyrazy DNA i topoizomerazy IV. Enzym jest hamowany przez wychwytywanie (oddziaływanie) kompleksu rozszczepiającego (kompleks lek-enzym-DNA) (ang. *the cleavage complexes*), w którym dochodzi do rozerwania DNA (122). Nie jest jasne, dlaczego dodatek związków Co(III) zwiększa aktywność kwasu nalidyksowego. Postawiłam hipotezę, że badane związki przyłączają się do kompleksów rozszczepiających lub wpływają na samą cząsteczkę DNA, wzmacniając w ten sposób działanie leku. Rzeczywiście, przeprowadzone kolejne eksperymenty obejmujące ocenę oddziaływania cząsteczki plazmidowego DNA (plazmid pBR322) ze związkami Co(III) z wykorzystaniem metody miareczkowania spektrofotometrycznego UV-vis (przeprowadzone przez dr hab. Agnieszkę Chylewską, prof. UG) i wykonane przeze mnie testy sprawdzające zdolność trawienia DNA obrazowana za pomocą elektroforezy w żelu agarozowym, wykazały interakcję pomiędzy wspomnianymi elementami. Kompleks Co(III) z etylenodiaminą ($[\text{CoCl}_2(\text{en})_2]\text{Cl}$) wykazywał silne oddziaływanie z DNA i wskazywał na interkalacyjny typ wiązania z plazmidowym DNA. Natomiast wyniki dla kompleksu $[\text{CoCl}_2(\text{dap})_2]\text{Cl}$ wskazywały na znacznie słabszy typ oddziaływań między cząsteczkami – elektrostatyczny. Ponadto zdolność testowanych związków do trawienia/rozszczenia DNA, wykazana metodą elektroforezy w żelu agarozowym, potwierdziła ich aktywność metalonukleazy, zwłaszcza w obecności utleniacza (H_2O_2), dla obu kompleksów. **Zasugerowaliśmy w tym przypadku, że zjawisko to można przypisać powstawaniu wolnych rodników hydroksylowych, ale nie wyklucziliśmy również hydrolitycznego mechanizmu trawienia DNA**, podkreślając, że potrzebne są dalsze testy.

Przeprowadzono również analizy mikroskopowe (mikroskop skaningowy – dzięki współpracy z mgr Joanną Zakrzewską z Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN, Łódź; transmisyjny – dzięki współpracy z dr hab. Magdaleną Narajczyk z Sekcji Mikroskopii Elektronowej, Wydziału Biologii, Uniwersytetu Gdańskiego) i wykazano deformacje komórek obu badanych szczepów bakterii, tzn. *S. aureus* i *E. coli*. Deformacje takie sugerują zmiany w strukturze błony komórkowej, świadczą o jej przepuszczalności. Powyższe potwierdziły również analizy z użyciem mikroskopu konfokalnego (dzięki współpracy z dr Michałem Rychłowskim z Laboratorium Biologii Molekularnej Wirusów, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii, Uniwersytet Gdański i Gdański Uniwersytet Medyczny) i **nowosyntetyzowanego kompleksu Co(III) sprzężonego z fluoresceiną** ($[\text{Co}(\text{dap})_2\text{FLU}]\text{Cl}_2$) (dzięki współpracy z dr hab. Agnieszką Chylewską, prof. UG z Katedry Chemii Bionieorganicznej, Wydziału Chemii, Uniwersytetu Gdańskiego), gdzie zaobserwowano luminescencje komórek, **sugerując przepuszczalność błony komórkowej.**

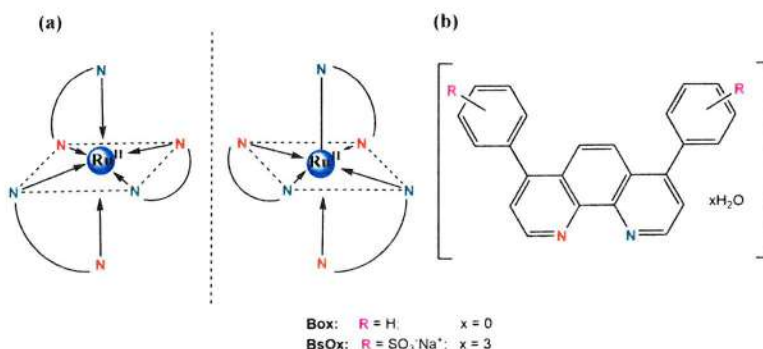
Podsumowując, **kompleksy Co(III) z ligandami diaminowymi charakteryzowały się większą aktywnością w stosunku do bakterii mikoaerofilnych i bezwzględnie beztlenowych. Wykazałam, że mechanizm działania testowanych związków na komórki bakteryjne może być złożony, obejmujący jako cel błonę komórkową i DNA**, ale konieczne jest przeprowadzenie szerszego spektrum testów, aby zrozumieć ich działanie przeciwdrobnoustrojowe na bakterie. **Ponadto nie zaobserwowałam znaczącego wzrostu oporności bakterii na testowane związki po 20 pasażach**, w porównaniu z komercyjnymi

antybiotykami. W dobie wzrastającej oporności mikroorganizmów na leki przeciwdrobnoustrojowe, kompleksy Co(III) z ligandami diaminowymi mogą stanowić bardzo dobrą alternatywę dla dostępnych na rynku antybiotyków.

D. Ru(II) oxygen sensors for Co(III) complexes and amphotericin B antifungal activity detection by phosphorescence optical respirometry

Analizy żywotności komórek są podstawowymi badaniami wykorzystywanymi w procesie poszukiwania/odkrywania leków, w tym leków o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Ocena aktywności metabolicznej komórek, mówiącej o ich żywotności, może być dokonywana poprzez pomiary zużycia tlenu, będącego kluczowym metabolitem wszystkich tlenowych systemów biologicznych. Tlen jest również efektywnym wygaszaczem fosforescencji, pozwalającym na przeprowadzenie analiz oceniających żywotność komórek wykorzystujących tzw. metodę fosforescencyjnej respirometrii optycznej (FRO). Umożliwia ona pomiary fosforescencji emitowanej przez tlenowrażliwe sensory, której intensywność zależy od ilości tlenu występującego w badanej próbce. Sygnał emitowany, w wyniku wzbudzenia przez światło o określonej długości fali, przez biosensor jest wygaszany przez tlen w odwracalny, niechemiczny sposób, a zmniejszenie stężenia rozpuszczonego tlenu (co jest związane ze wzrostem mikroorganizmów i oddychaniem tlenowym) powoduje znaczny wzrost fosforescencji biosensora. Monitorowanie zmian intensywności fosforescencji w hodowlach pozwala zatem na obserwację aktywności metabolicznej organizmów oraz wpływu czynników fizycznych i związków chemicznych na aktywność organizmów w czasie rzeczywistym (123, 124).

W analizowanej pracy przeprowadziłam badania aktywności przeciwgrzybiczej (wobec szczepu referencyjnego *C. albicans* ATCC 10231 i klinicznego *C. albicans* 12823) związków Co(III), $[\text{CoCl}_2(\text{dap})_2]\text{Cl}$ (1), $[\text{CoCl}_2(\text{en})_2]\text{Cl}$ (2) oraz, w celach porównawczych, komercyjnego leku przeciwgrzybiczego, amfoterycyny B (AmB) przy pomocy metody fosforescencyjnej respirometrii optycznej w podłożu RPMI (rekomendowanym do badań komórek eukariotycznych) oraz w obecności albuminy surowicy bydlęcej (BSA, ang. *bovine serum albumin*). Do tego celu wykorzystałam dwa tlenowrażliwe sensory oparte na kompleksach Ru(II): 1. chlorek *tris*-[(4,7-difenylo-1,10-fenantrolino)rutenu(II)] ($[\text{Ru}(\text{DPP})_3]\text{Cl}_2$, w pracy oznaczony akronimem Box) zaadsorbowany na żelu krzemionkowym DavisilTM, i osadzonym w silikonie Lactite Nuva-Sil® 5091, którym to następnie pokryto dno płytek 96-dołkowych (125, 126) i 2. rozpuszczalny w wodzie chlorek *tris*-[(4,7-difenylo-1,10-fenantrolino-disulfonowy kwas disodowy) rutenu(II)] (w pracy oznaczony akronimem BsOx) (127) (Rys. 3).



Rys. 3. Proponowane struktury sensorów tlenowrażliwych – kompleksów zawierających Ru(II) (a), struktury obu ligandów z obydwoma atomami N, N'-donorowymi zaznaczonymi różnymi kolorami (b). (publikacja 4.2.4).

Sensor, oznaczony jako Box, został zsyntetyzowany i osadzony na krzemionce przez dr Czesławę Orlewską z Katedry Chemii Organicznej, Wydziału Farmaceutycznego, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Tak przygotowany tlenowrażliwy sensor zatapiałam (pracując wraz

z dr Rafałem Hałasą, z Katedry i Zakładu Mikrobiologii Farmaceutycznej, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego) w silikonie, którym opłaszczalam płytki 96-dołkowe. Parametry charakteryzujące Box to optymalne długości fal wzbudzenia i emisji wynoszące odpowiednio 460 nm i 610, czas życia około 4µs. Sensor opisany jako BsOx, zsyntetyzowała i przeprowadziła analizy (RP-UHPLC, LCMS, MALDI, analiza elementarna, ATR, UV-Vis, 1H NMR i TG/IR) dr hab. Agnieszka Chylewska, prof. UG, z Katedry Chemii Bionieorganicznej, Wydziału Chemii, Uniwersytetu Medycznego. Parametry charakteryzujące BsOx to optymalne długości fal wzbudzenia i emisji wynoszące odpowiednio 480 nm i 615 nm, czas życia 3.7 µs.

W celu sprawdzenia zakresu stężeń sensora BsOx, w jakim należy przeprowadzić badania metodą fosforescencyjnej respirometrii optycznej, przeprowadziłam testy aktywności/toksyczności, określając minimalne stężenie hamujące (MIC) tego sensora wobec szczepów *Candida albicans* metodą seryjnych rozcieńczeń w podłożu płynnym. Sensor nie może wpływać hamująco na wzrost analizowanych mikroorganizmów. Wartości MIC dla obu badanych szczepów oznaczyłam jako 1000 µg/mL. Znając minimalne stężenie hamujące wzrost testowanych grzybów, przeprowadziłam analizy BsOx w zakresie stężeń 7.8 – 250 µg/mL dla referencyjnego i klinicznego szczepu *C. albicans* wykorzystując metodę fosforescencyjnej respirometrii optycznej i wyznaczyłam optymalne stężenie sensora, wykorzystane w kolejnych doświadczeniach.

Kolejnym etapem pracy było porównanie biosensorów Box i BsOx w badaniach aktywności metabolicznej grzybów, w związku z tym przeprowadziłam eksperymenty monitorujące ich wzrost (19h), testując hodowle grzybów o różnych gęstościach optycznych (10^4 – 10^8 kom./mL). W przypadku sensora Box (zatopionego w silikonie i unieruchomionego w dołkach płytki 96-dołkowej) uzyskano krzywe zmian intensywności fosforescencji w czasie - typowe dla wzrostu mikroorganizmów w hodowli stacjonarnej w podłożu płynnym, o kształcie sigmoidalnym. Oznacza to, że próby osiągnęły plateau, czyli fazę stacjonarną hodowli (niezależnie od początkowej gęstości komórek). Natomiast w próbach zawierających sensor w wersji rozpuszczalnej, uzyskany kształt krzywych odbiegał znacząco od kształtu sigmoidalnego, ale nadal można było określić czas, w którym kultura osiąga plateau. Zasugerowałam, że możliwą przyczyną różnic w kształcie krzywych opisujących wzrost/metabolizm grzybów jest oddziaływanie sensora na analizowane komórki (wiązanie z białkami i błonami). Rzeczywiście, Coogan i współpracownicy wykazali wejście analizowanego związku do komórki (127).

W następnej fazie pracy wykorzystałam tlenowrażliwe sensory do badania aktywności związków Co(III) z ligandami diaminowymi oraz, w celach porównawczych, amfoterycyną B wobec referencyjnego i klinicznego szczepu *C. albicans*. Możliwość zastosowania nowych związków przeciwdrobnoustrojowych w medycynie musi być poprzedzona badaniami nad wpływem tych związków na mikroorganizmy. Jednym z podstawowych badań jest wyznaczenie minimalnego stężenia hamującego wzrost mikroorganizmów (MIC, ang. *minimum inhibitory concentration*). Znając wartości MIC dla testowanych związków, wyznaczone wcześniej metodą seryjnych rozcieńczeń, przeprowadziłam badania dla kompleksów Co(III) w zakresie stężeń 15.6 – 500 µg/mL, natomiast dla amfoterycyny B w zakresie 0.06 – 8 µg/mL. Do tego celu wykorzystywałam metodę fosforescencyjnej respirometrii optycznej. Dodatkowo, w celu oceny wpływu białka albuminy na aktywność badanych związków, badania przeprowadziłam w podłożu RPMI z dodatkiem albuminy surowicy bydlęcej (ang. *bovine serum albumin, BSA*), w ilości 5 i 50%. BSA jest homologiem HSA (albuminy surowicy ludzkiej), występującym w osoczu w dużych ilościach, wiążącym szeroką gamę leków i metabolitów. Bierze udział w transporcie jonów metali i kompleksów metali z lekami przez krwiobieg. Wiązanie z tymi białkami może prowadzić do utraty lub wzmocnienia właściwości biologicznych oryginalnego leku lub zapewnić ścieżki transportu leku. Badanie interakcji wiązania między kompleksami, a albuminami surowicy jest pierwszym krokiem do wyjaśnienia szczegółowego zrozumienia farmakologii leków (128). Wykazałam, że aktywność przeciwgrzybicza kompleksów Co(III) z diaminowymi ligandami chelatowymi w obecności 5 i 50% BSA istotnie spadła dla obu sensorów. W przypadku prób zawierających amfoterycynę B, w obecności 5% surowicy i sensora Box nie zaobserwałam wzrostu wartości MIC, natomiast dla sensora BsOx zaobserwałam 4-krotny spadek wartości MIC (z 0.5 µg/mL do 0.125 µg/mL). W środowisku

50% surowicy zaobserwowałam drastyczny spadek jego aktywności wobec *C. albicans* ATCC 10231 (MIC > 4µg/mL) oraz dwukrotny spadek aktywności wobec *C. albicans* 12823. Należy jednak podkreślić, że kształty krzywych opisujących wzrost grzybów w warunkach 50% BSA są bardzo zniekształcone i drastycznie odbiegają od typowego sigmoidalnego kształtu krzywych. Różne frakcje białek obecnych w BSA mogą wpływać na wiązanie leku, a tym samym na jego aktywność przeciwgrzybiczą. Postawiłam tutaj hipotezę, że BsOx w dużej mierze wiąże się z BSA, zmniejszając sygnały intensywności fosforescencji i powodując, że obliczenie wartości MIC było niedokładne. Możliwe jest również, że związki mogą skutecznie blokować penetrację promieniowania wzbudzającego, powodując silny „efekt filtra wewnętrznego” na wzbudzenie sensora, utrudniając przenikanie światła do próbki. W grę wchodzi dodatkowo efekty optyczne, a mianowicie wyraźne rozpraszanie światła. Te efekty widmowe mogą silnie wpływać na sygnały intensywności fosforescencji (129).

Uzyskane w tej pracy wyniki wskazują, że obydwa testowane biosensory tlenowrażliwe oparte na Ru(II) mogą być z powodzeniem wykorzystane do badania aktywności przeciwgrzybiczej związków chemicznych oraz określania stanu metabolicznego organizmów w różnych warunkach. Ponadto, porównując oba sensory, stwierdziłam, że lepsze, bardziej miarodajne wyniki można uzyskać, stosując sensor oparty na Ru(II) zaadsorbowanym na krzemionce, zatopionym w silikonie i unieruchomionym w dołkach płytki 96-dołkowej. Zatapianie w polimerze i unieruchamianie w studzienkach wyklucza lub minimalizuje toksyczność i interakcje ze składnikami badanej próby. **W analizowanej pracy, po raz pierwszy zastosowałam rozpuszczalny sensor na bazie Ru(II) {Ru[DPP(SO₃Na)₂]₃}Cl₂, zwany w pracy BsOx, do badania aktywności przeciwgrzybiczej związków chemicznych wobec szczepów *Candida albicans* za pomocą fosforescencyjnej respirometrii optycznej.** Co więcej, po raz pierwszy zastosowałam dwa typy biosensorów do obserwacji efektów związanych z badanymi kompleksami Co(III) z ligandami diaminowymi. Po raz pierwszy w tej pracy wykazałam także, że BsOx wzmacnia działanie leku przeciwgrzybiczego, w tym przypadku amfoterycyny B, powodując znaczny wzrost jej aktywności wobec *Candida albicans*, co może wskazywać na synergistyczne działanie wspomnianych związków (8-krotny spadek wartości MIC z 0.5 µg/mL do 0.06 µg/mL). Natomiast ten sam sensor powodował spadek aktywności kompleksów Co(III), co wskazuje z kolei na działanie antagonistyczne. Wyniki te, w odniesieniu do BsOx, będą moim kolejnym celem badawczym. Należy zaznaczyć, że **brak jest danych literaturowych pozwalających ocenić synergizm badanych związków chemicznych za pomocą fosforescencyjnej respirometrii optycznej.** W pracy postawiłam hipotezę, że dzięki wykazaniu efektu synergistycznego (sensor oparty na rozpuszczalnym w wodzie Ru(II)-AmB) lub antagonistycznego (rozpuszczalny w wodzie kompleks Ru(II) - kompleksy Co(III)), możliwe jest określenie **prawdopodobnego mechanizmu działania związków.** W przypadku mieszaniny kompleksu Ru(II)-AmB wiadomo, że AmB działa na składnik błony komórkowej (ergosterol), co sugeruje, że kompleks Ru może wzmacniać wpływ na składniki błony komórkowej w celu zwiększenia przepuszczalności błony. Podobnie jak w przypadku mieszaniny Co(III)-Ru(II), spadek wartości MIC dla związków Co(III) w obecności sensora może świadczyć o tym, że oba związki mogą ze sobą konkurować o miejsce wiązania. Coogan i współautorzy (127) wykazali, że kompleks koordynacyjny Ru(II) osadzony w nanocząstkach poliakrylamidu o średnicy hydrodynamicznej wnika do analizowanych komórek. W mojej poprzedniej pracy (4.2.3) wykazałam, że nowo zsyntetyzowany znakowany FITC [Co(dap)₂]Cl₂ ([Co(dap)₂FLU]Cl₂) przenika przez błonę komórkową bakterii i jest równomiernie rozprowadzany wewnątrz komórek bakteryjnych. Za pomocą mikroskopii konfokalnej oraz wspomnianych właściwości badanych związków możliwe jest określenie miejsca ich wiązania w komórkach *Candida* spp. **Moim najbliższym celem badawczym jest prowadzenie takich analiz dla szerszego spektrum gatunków *Candida* i znanych leków przeciwgrzybiczych.**

Podsumowanie

Wzrastająca oporność bakterii i grzybów na dostępne leki przeciwdrobnoustrojowe zmusza do poszukiwania nowych związków chemicznych o odmiennych mechanizmach

działania i nietoksycznych względem komórek ludzkich i zwierzęcych. Bardzo dobrą alternatywę stanowią kompleksy metali. Rozwiązaniem mogą być również połączenia komercyjnych leków przeciwdrobnoustrojowych i wspomnianych związków kompleksowych. Takie układy mogłyby działać w komórkach mikroorganizmów na kilka celów jednocześnie. Ważnym miejscem wiązania jest enzym wpływający na wszystkie procesy życiowe zachodzące w komórkach mikroorganizmów – polimeraza RNA zależna od DNA czy cząsteczka DNA i enzymy regulujące jej strukturę oraz aktywność. Połączenie związków, o odmiennych mechanizmach działania, charakteryzujące się różnymi miejscami uchwytu, działających jednocześnie na wspomniane miejsca, mogą stanowić bardzo dobrą alternatywę dla dostępnych leków przeciwdrobnoustrojowych.

W analizowanych w osiągnięciu habilitacyjnym publikacjach przedstawiłam badania nowych związków aktywnych wobec bakterii gram-dodatnich i gram-ujemnych oraz grzybów z rodzaju *Candida* spp. Na szczególną uwagę zasługuje wysoka aktywność tych związków względem wspomnianych grzybów oraz brak toksyczności wobec ludzkich keranocytów w aktywnych stężeniach. Warty podkreślenia jest również fakt braku znaczącego wzrostu oporności mikroorganizmów względem testowanych związków po 20 pasażach. Ponadto, wykazany złożony mechanizm ich działania (cząsteczka DNA, błona komórkowa czy, w przypadku grzybów, mitochondria czy retikulum endoplazmatyczne) jest właściwością bardzo obiecującą w dobie wzrastającej oporności na związki przeciwdrobnoustrojowych. Zupełnym zaskoczeniem okazał się być wynik zmniejszenia stężenia aktywnego amfoterycyny B (wartość MIC spadła poniżej 0.06 µg/mL) w obecności kompleksu Ru(II), wykorzystywanego jako sensor tlenowrażliwy w metodzie fosforescencyjnej respirometrii optycznej, alternatywnej wobec metody seryjnych rozcieńczeń. Takie połączenie związków byłoby doskonałą alternatywą w leczeniu infekcji grzybiczych wywołanych przez grzyby z rodzaju *Candida*. Jednakże konieczne jest przeprowadzenie szeregu doświadczeń potwierdzających aktywność, mechanizm działania oraz brak toksyczności względem komórek ludzkich i zwierzęcych. Połączenie analizowanych kompleksów z antybiotykami czy lekami przeciwgrzybiczymi mogłoby zwiększyć aktywność leków oraz zmniejszyć ich działania niepożądane.

Plany badawcze

Moim celem badawczym w najbliższym czasie jest ocena aktywności przeciwgrzybiczej połączenia amfoterycyny B i chlorku *tris*-[(4,7-difenylo-1,10-fenantrolino-disulfonowy kwas disodowy) rutenu(II)] badanych w większym zakresie stężeń. Doświadczenia planuję przeprowadzić dla szerszego spektrum grzybów z rodzaju *Candida*, a mianowicie referencyjnych i klinicznych szczepów *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. auris*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*. Wyniki uzyskane w ostatniej z omawianych prac (publikacja 4.2.4.) wskazały nowe możliwości zastosowania omawianego sensora tlenowrażliwego – ocenę oddziaływań leków przeciwgrzybiczych i testowanych, nowych związków przeciwgrzybiczych. Dodanie związku Ru(II) do amfoterycyny B w odpowiednich stężeniach, spowodowało znaczny wzrost jej aktywności, zaobserwowałam spadek wartości MIC z 0.5 µg/mL do wartości poniżej 0.06 µg/mL. Sugeruje to uzyskanie efektu synergistycznego, czyli wzmocnienia efektu, w wyniku działania, w tym wypadku, dwóch związków. Planuję sprawdzić czy podobne zjawisko zaobserwuję w przypadku innych szczepów *Candida* spp. i innych leków przeciwgrzybiczych. Ważne jest również przeprowadzenie badań cytotoksyczności związków/leków złożonych, aby dowiedzieć się czy układy o zwiększonej efektywności będą bezpieczne jako potencjalne leki. Moim celem badawczym jest również sprawdzenie czy testowane grzyby nabierają oporności podczas inkubacji ze związkami w stężeniach sub-MIC podczas wielokrotnego pasażowania, cecha ta jest szczególnie ważna w dobie wzrastającej oporności mikroorganizmów na dostępne leki. Planuję również badania oceniające mechanizm działania chlorku *tris*-[(4,7-difenylo-1,10-fenantrolino-disulfonowy kwas disodowy) rutenu(II)], jego miejsce wiązania w komórce. Mechanizm działania amfoterycyny B i innych dostępnych leków przeciwgrzybiczych jest znany. Idealny lek złożony zawiera składniki, które nie należą do tej samej grupy, nawet jeżeli

mają różny punkt uchwytu, ani związków o podobnym mechanizmie działania. Wiadome jest, że amfoterycyna B wywołuje działania niepożądane, zmniejszenie jej stężenia efektywnego wobec grzybów, ogranicza takie działania wobec komórek ludzkich. Idealny lek złożony powinien stanowić stałą kombinację substancji czynnych o różnych punktach uchwytu i synergistycznym działaniu. Dobranych tak, aby nie interferowały ze sobą pod względem farmakokinetycznym i farmakodynamicznym oraz wzajemnie znosiły swoje działania niepożądane.

Planuję także, w ramach współpracy z dr hab. Krystyną Różgą-Wijas z Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych (PAN, Łódź) kontynuować badania oceniające właściwości fotodynamicznej inaktywacji mikroorganizmów z zastosowaniem nowych kationowych koniugatów fenosafraniny z polihebralnym oligomerycznym silseskwioxanem (POSS) aktywowanych światłem względem grzybów.

Literatura:

1. WHO, WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Dostępne on-line: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
2. Mulani, M.S.; Kamble, E.; Kumkar, S.N.; Tawre, M.S.; Pardesi, K.R. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front. Microbiol.* 2019, 10, 539.
3. De Oliveira, D.M.P.; Forde, B.M.; Kidd, T.J.; Harris, P.N.A.; Schembri, M.A.; Beatson, S.A.; Paterson, D.L.; Walker, M.J. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020, 33, 181.
4. Santajit, S.; Indrawattana, N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Res. Int.* 2016, 2016, 2475067.
5. Breijyeh, Z.; Jubeh, B.; Karaman, R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules* 2020, 25, 1340.
6. WHO. W.H.O. 10 Threats to Global Health in 2018. Available online: <https://medium.com/@who/10-threats-to-global-health-in-2018-232daf0bbef32018> (accessed on 18 December 2020).
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Antibiotic Resistance: An Increasing Threat to Human Health. 2018. Dostępne online: <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antibiotic-resistance-increasing-threat-human-health> (accessed on 29 September 2020).
8. Atlanta, GA: US Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2019. Dostępne online: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf> (accessed on 29 September 2020).
9. CDC (2019) Antibiotic resistance threats in the united states 2019. US Department of Health and Human Services. <https://doi.org/10.15620/cdc:82532>.
10. Toda M, Williams SR, Berkow EL, Farley MM, Harrison LH, Bonner L, et al. Population-based active surveillance for culture-confirmed candidemia — four sites, United States, 2012–2016. *MMWR Surveill Summ* 2019;68:1–15.
11. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 2013;56:1724–32 Jun 15.
12. Baddley JW, Patel M, Bhavnani SM, Moser SA, Andes DR. Association of fluconazole pharmacodynamics with mortality in patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3022–8.
13. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol* 2009;53:41–4.

14. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis* 2017;64:134–40.
15. Geneva: World Health Organization. 2019 Antibacterial Agents in Clinical Development: An Analysis of the Antibacterial Clinical Development Pipeline. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO 2019. Dostępne online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330420> (accessed on 29 September 2020).
16. Basu, R.S.; Warner, B.A.; Molodtsov, V.; Pupov, D.; Esyunina, D.; Fern´andez- Tornero, C.; Kulbachinskiy, A.; Murakami, K.S. Structural Basis of Transcription Initiation by Bacterial RNA. Polymerase Holoenzyme *J. Biol. Chem.* 2014, 289(35), 24549–24559.
17. Merchant, B. Gold, the noble metal and the paradoxes of its toxicology. *Biologicals* 1998, 26, 49–59.
18. Lloyd, N.C.; Morgan, H.W.; Nicholson, B.K.; Ronimus, R.S. The Composition of Ehrlich’s Salvarsan: Resolution of a Century-Old Debate. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 941–944.
19. Ghosh, S. Cisplatin: The First Metal Based Anticancer Drug. *Bioorg. Chem.* 2019, 88, 102925.
20. Wang Y, Chiu Y. Proteomic approaches in understanding action mechanisms of metal-based anticancer drugs. *Metal-Based Drugs* 2008; 1–9
21. Chen D, Milacic V, Frezza M i wsp. Metal complexes, their cellular targets and potential for cancer therapy. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 777–791.
22. Śliwińska U, Pruchnik F, Ułaszewski S i wsp. Properties of m5-pentamethylcyclopentadienyl rhodium(III) and iridium(III) complexes with quinolin-8-ol and their cytostatic activity. *Polyhedron* 2010; 29: 1653–1659.
23. Ware DC, Brothers PJ, Clark GR i wsp. Synthesis, structures and hypoxia-selective cytotoxicity of cobalt(III) complexes containing tridentate amine and nitrogen mustard ligands. *J Chem Soc, Dalton Trans* 2000: 925–932.
24. Reisner E, Arion V, Keppler B i wsp. Electron-transfer activated metal--based anticancer drugs. *Inorg Chim Acta* 2008; 361: 1569–1583.
25. Failes T, Cullinane C, Diakos C i wsp. Studies of a cobalt(III) complex of the MMP inhibitor marimastat: a potential hypoxia-activated prodrug. *Chem Eur J* 2007; 13: 2974–2982.
26. Porchia M, Benetollo F,FR i wsp. Synthesis and structural characterization of copper(I) complexes bearing N methyl-1,3,5-triaza-7-phosphaad-amantane (mPTA). Cytotoxic activity evaluation of a series of water soluble Cu(I) derivatives containing PTA, PTAH and mPTA ligands. *J Inorg Biochem* 2009; 103: 1644–1651.
27. Galal S, Hegab K, Kassab A i wsp. New transition metal ion complexes with benzimidazole-5-carboxylic acid hydrazides with antitumor activ-ity. *Eur J Med Chem* 2009; 44: 1500–1508.
28. Sathisha M, Shetti U, Revankar V i wsp. Synthesis and antitumor studies on novel Co(II), Ni(II) and Cu(II) metal complexes of bis(3 acetylcouma-rin)thiocarbohydrazone. *Eur J Med Chem* 2008; 43: 2338–2346.
29. Śliwińska U, Pruchnik F, Pelińska I i wsp. Synthesis, structure and anti-tumor activity of [RhCl₃(N–N)(DMSO)] polypyridyl complexes. *J Inorg Biochem* 2008; 102: 1947–1951.
30. Chang CX, Lippard SJ. New metal complexes as potential therapeutics. *Curr Opin Chem Biol* 2003; 7: 481–489.
31. Bergamo A, Sava G. Ruthenium complexes can target determinants of tumour malignancy. *Dalton Trans* 2007; 1267–1272.
32. Antonarakis E, Emadi A. Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time? *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: 1–9.
33. Biot, C.; Nosten, F.; Fraisse, L.; Ter-Minassian, D.; Khalife, J.; Dive, D. The Antimalarial Ferroquine: From Bench to Clinic. *Parasite* 2011, 18, 207–214.
34. Monro, S.; Colón, K.L.; Yin, H.; Roque, J.; Konda, P.; Gujar, S.; Thummel, R.P.; Lilge, L.; Cameron, C.G.; McFarland, S.A. Transition Metal Complexes and Photodynamic Therapy from a Tumor-Centered Approach: Challenges, Opportunities, and Highlights from the Development of TLD1433. *Chem. Rev.* 2019, 119, 797–828.

35. Kenny, R.G.; Marmion, C.J. Toward Multi-Targeted Platinum and Ruthenium Drugs— A New Paradigm in Cancer Drug Treatment Regimens? *Chem. Rev.* 2019, 119, 1058–1137.
36. Rekha, T.H.; Ibrahim, K.M.; Abdallah, A.M.; Hassanian, M.M. Synthesis, spectral and antimicrobial activity studies of o-aminoacetophenone o-hydroxybenzoylhydrazone complexes. *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.* 1996, 26, 1113.
37. Nawar, N.; Hosny, N.M. Mono- and Bi-nuclear Schiff base complexes derived from glycine, 3-acetylpyridine and transition metal ions. *Transit. Met. Chem.* 2000, 25, 1–8.
38. Da Silva Dantas, F.G.; de Almeida-Apolonio, A.A.; de Araújo, R.P.; Favarin, L.R.V.; de Castilho, P.F.; de Oliveira Galvão, F.; Svidzinski, T.I.E.; Casagrande, G.A.; de Oliveira, K.M.P. A promising copper(II) complex as antifungal and antibiofilm drug against yeast infection. *Molecules* 2018, 23, 1856.
39. Favarin, L.R.V.; Oliveira, L.B.; Silva, H.; Micheletti, A.C.; Pizzuti, L.; Machulek-Júnior, A.; Caires, A.R.L.; Back, D.F.; Lima, S.M.; Andrade, L.H.C.; et al. Sonochemical synthesis of highly luminescent silver complexes: Photophysical properties and preliminary in vitro antitumor and antibacterial assays. *Inorg. Chim. Acta* 2018, 492, 235–242.
40. Favarin, L.R.V.; Laranjeira, G.B.; Teixeira, C.F.A.; Silva, H.; Micheletti, A.C.; Pizzuti, L.; Machulek-Júnior, A.; Caires, A.R.L.; Deflon, V.M.; Pesci, R.R.B.P.; et al. Harvesting greenish blue luminescence in gold(I) complexes and their application as promising bioactive molecules and cellular bioimaging agents. *New J. Chem.* 2020, 44, 6862–6871
41. Giordano, T.J.; Palenik, G.J.; Palenik, R.C.; Sullivan, D.A. Preparation and x-ray crystal structure of a seven-coordinate cobalt(II) complex with 2,6-diacetylpyridine bis(2-picolinoylhydrazone). *Inorg. Chem.* 1979, 18, 2445.
42. Turecka, K.; Chylewska, A.; Kawiak, A.; Waleron, K. Antifungal activity and mechanism of action of the Co(III) coordination complexes with diamine chelate ligands against reference and clinical strains of *Candida* spp. *Front. Microbiol.* 2018, 9, 1594.
43. Walker, G.W.; Gene, R.J.; Sargeson, A.M.; Behm, C.A. Surface-active cobalt cage complexes: Synthesis, surface chemistry, biological activity, and redox properties. *Dalton Trans.* 2003, 2992–3001.
44. Yilmaz, I.; Cukurovali, A. Characterization and Antimicrobial Activity of the Schiff Bases Derived from 2,4-Disubstituted Thiazole and 3-Methoxy Salicylaldehyde and Their Cobalt(II), Copper(II), Nickel(II) and Zinc(II) Complexes. *Trans Met. Chem.* 2003, 28, 399–404.
45. Liang, F.; Wang, P.; Zhou, X.; Li, T.; Li, Z.; Lin, H.; Gao, D.; Zheng, C.; Wu, C. Nickel(II) and cobalt(II) complexes of hydroxylsubstituted triazamacrocyclic ligand as potential antitumor agents. *Bioorg Med. Chem Lett.* 2004, 14, 1901–1904.
46. Belicchi-Ferrari, M.; Bisceglie, F.; Casoli, C.; Durot, S.; Morgerstern-Badarau, I.; Pelosi, G.; Pilloti, E.; Pinelli, S.; Tarasconi, P. Copper(II) and Cobalt(III) Pyridoxal Thiosemicarbazone Complexes with Nitroprusside as Counterion: Syntheses, Electronic Properties, and Antileukemic Activity. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1671–1679.
47. Lv, J.; Liu, T.; Cai, S.; Wang, X.; Liu, L.; Wang, Y. Synthesis, structure and biological activity of cobalt(II) and copper(II) complexes of valine-derived schiff bases. *J. Inorg. Biochem.* 2006, 100, 1888–1896.
48. Zhong, X.; Yi, J.; Sun, J.; Wei, H.L.; Liu, W.S.; Yu, K.B. Synthesis and crystal structure of some transition metal complexes with a novel bis-Schiff base ligand and their antitumor activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2006, 41, 1090–1092.
49. Bisceglie, F.; Baldini, M.; Belicchi-Ferrari, M.; Buluggiu, E.; Careri, M.; Pelosi, G.; Pinelli, S.; Tarasconi, P. Metal complexes of retinoid derivatives with antiproliferative activity: Synthesis, characterization and DNA interaction studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 627–634.
50. Heern, M.C.; Yamamoto, N.; Holbrook, R.J.; Eckermann, A.L.; Meade, T.J. Cobalt derivatives as promising therapeutic agents. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2013, 17, 189–196.
51. Penumaka, N.; Satyanarayana, S. DNA Binding and Photocleavage Studies of Cobalt(III) Polypyridine Complexes: [Co(en)2PIP]3+, [Co(en)2IP]3+, and [Co(en)2phen-dione]3+.

52. Konidaris, K.F.; Raptopoulou, C.P.; Psycharis, V.; Perlepes, S.P.; Manessi-Zoupa, E.; Stamataos, T.C. Use of the 2-Pyridinealldoxime/N,N0-Donor Ligand Combination in Cobalt (III) Chemistry: Synthesis and Characterization of Two Cationic Mononuclear Cobalt (III) Complexes. *Bioinorg. Chem. Appl.* 2010, 7, 1–7.
53. Dias, B.B.; da Silva Dantas, F.G.; Galvão, F.; Cupozk-Pinheiro, W.J.; Wender, H.; Pizzuti, L.; Rosa, P.P.; Tenório, K.V.; Gatto, C.C.; Negri, M.; et al. Synthesis, structural characterization, and prospects for new cobalt (II) complexes with tiocarbamoyl-pyrazoline ligands as promising antifungal agents. *J. Ion. Bioch.* 2020, 213, 111277.
54. Thamilarasan, V.; Sengottuvelan, N.; Sudha, A.; Srinivasan, P.; Chakkaravarthi, G. Cobalt(III) complexes as potential anticancer agents: Physicochemical, structural, cytotoxic activity and DNA/protein interactions. *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology* 2016, 162, 558–569.
55. Kobayashi, M.; Shimizu, S. Cobalt proteins. *Eur. J. Biochem.* 1999, 261, 1–9.
56. Hatchikian, E.C. A cobalt porphyrin containing protein reducible by hydrogenase isolated from *Desulfovibrio desulfuricans* (Norway). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1981, 103, 521–530.
57. Okamoto, S.; Eltis, L.D. The biological occurrence and tracking of cobalt. *Metallomics* 2011, 3, 963.
58. Dwyer, F.P.; Gyarfas, E.C.; Rogers, W.P.; Koch, J.H. Biological Activity of Complex Ions. *Nature* 1952, 170, 190–191.
59. Chang, E.L.; Simmers, C.; Knight, D.A. Cobalt Complexes as Antiviral and Antibacterial Agents. *Pharmaceuticals* 2010, 3, 1711–1728.
60. Asbell, P.A.; Epstein, S.P.; Wallace, J.A.; Epstein, D.; Stewart, C.C.; Burger, R.M. Efficacy of cobalt chelates in the Rabbit eye model for epithelial herpetic keratitis. *Cornea* 1998, 17, 550–557.
61. Takeuchi, T.; Böttcher, A.; Quezada, C.M.; Meade, T.J.; Gray, H.B. Inhibition of Thermolysin and Human -Thrombin by Cobalt(III) Schiff Base Complexes. *Bioorg. Med. Chem.* 1999, 7, 815–819.
62. Bernhardt, P.V.; Jones, L.A.; Sharpe, P.C. Structural and Electron Self-Exchange Rate Variations in Isomeric (Hexaamine)cobalt(III/II) Complexes. *Inorg. Chem.* 1997, 36, 2420–2425.
63. Hall, M.D.; Failes, T.W.; Yamamoto, N.; Hambley, T.W. Bioreductive activation and drug chaperoning in cobalt pharmaceuticals. *Dalton Trans.* 2007, 36, 3983–3990.
64. Albert A.: Chemical aspects of selective toxicity. *Nature* 1958, 182: 421–423.
65. Renfrew, A.K. Transition Metal Complexes with Bioactive Ligands: Mechanisms for Selective Ligand Release and Applications for Drug Delivery. *Metallomics* 2014, 6, 1324–1335.
66. Renfrew, A.K.; O'Neill, E.S.; Hambley, T.W.; New, E.J. Harnessing the Properties of Cobalt Coordination Complexes for Biological Application. *Coord. Chem. Rev.* 2018, 375, 221–233.
67. Darst, S.A.; Kubalek, E.W.; Kornberg, R.D. Three-dimensional structure of *Escherichia coli* RNA polymerase holoenzyme determined by electron crystallography. *Nature* 1989, 340, 730-732.
68. Sensi, P.; Greco, A.N.; Ballota, R. Isolation and properties of rifamycin B and rifamycin complex. *Antibiot. Ann* 1959-1960, 1960, 7, 262-270.
69. Sensi, P. History of the development of rifampin. *Rev. Infect. Dis.*, 1983, 5, 402-406.
70. Darst, S.A.; New inhibitors targeting bacterial RNA polymerase. *Trends Biochemical Sci.* 2004, 29, 159-162.
71. Chopra, I.; Bacterial RNA polymerase: a promising target for the discovery of new antimicrobial agents. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2007, 8, 600-607.
72. Villain-Guillot, P.; Bastide, L.; Gualtieri, M.; Leonetti, J.P. Progress in targeting bacterial transcription. *Drug Discov. Today* 2007, 12(5/6), 200-208.
73. Bai, H.; Bo, X.; Wang, S. Targeting bacterial RNA polymerase σ^{70} for development of broad-spectrum antisense antibacterials. *Rec. Pat. Anti-Infect. Drug Discov.* 2012, 7, 213-222.

74. Rasmusen, L.C.; Sperling-Petersen, H.U.; Mortensen, K.K. Hitting bacteria at the heart of the central dogma: sequence-specific inhibition. *Microb. Cell Fact.* 2007, 6, 24.
75. Wright, G.D. Making sense of antisense in antibiotic drug discovery. *Cell Host Microbe* 2009, 6, 197-198.
76. Singh, S.B.; Phillips, J.W.; Wang, J. Highly sensitive target-based whole-cell antibacterial discovery strategy by antisense RNA silencing. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2007, 10, 160-166.
77. Good, L.; Nielsen, P.E.; Inhibition of translation and bacterial growth by peptide nucleic acid targeted to ribosomal RNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 2073-2076.
78. Bai, H.; You, Y.; Yan, H.; Meng, J.; Xue, X.; Hou, Z.; Zhou, Y.; Ma, X.; Sang, G.; Luo, X. Antisense inhibition of gene expression and growth in gram-negative bacteria by cell-penetrating peptide conjugates of peptide nucleic acids targeted to rpoD gene. *Biomaterials* 2012, 33, 659-667.
79. Zhu, W.; Groh, M.; Hauptenthal, J.; Hartmann, R.W. A detective story in drug discovery: elucidation of screening artifact reveals polymeric carboxylic acids as potent inhibitors of RNA polymerase. *Chem. Eur. J.* 2013, 19, 8397-8400.
80. Warnick, C.T.; Zazarus, H.M. Stimulation of transcription of mouse kidney chromatin by sulphated polysaccharides. *Nucleic Acids Res.* 1975, 2, 735-744.
81. Yakushiji, F.; Miyamoto, Y.; Kunoh, Y.; Okamoto, R.; Nakaminami, H.; Yamazaki, Y.; Noguchi, N.; Hayashi, Y. Novel hybrid-type antimicrobial agents targeting the switch region of bacterial RNA polymerase. *ACS Med. Chem. Lett.* 2013, 4, 220-224.
82. Kenig, M.; Reading, C. Holomycin and an antibiotic (MM19290) related to tunicamycin, metabolites of *Streptomyces clavuligerus*. *J. Antibiot.* 1979, 32, 549-554.
83. Oliva, B.; O'Neill, A.; Wilson, J.M.; O'Hanlon, P.J.; Chopra, I. Antimicrobial properties and mode of action of the pyrrothine holomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 532-539.
84. Irschik, H.; Gerth, K.; Hofle, G.; Kohl, W.; Reichenbach, H. The myxopyronins, new inhibitors of RNA synthesis from *Myxococcus fulvus* (Myxobacterales). *J. Antibiot.* 1983, 36, 1651-1658.
85. Kohl, W.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Hoefle, G. Antibiotics from gliding bacteria XVII. Myxopyronin A and B – two novel antibiotics from *Myxococcus fulvus* strain Mx f50. *Liebigs Annalen Der. Chem.* 1983, 1983, 1656-1667.
86. Kohl, W.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Hoefle, G. Antibiotics from gliding bacteria, XXII. Biosynthesis of myxopyronin A, an antibiotic from *Myxococcus fulvus*, strain Mx f50. *Liebigs Annalen Der. Chem.* 1984, 1984, 1088-1093.
87. Ho, M.H.; Hudson, B.P.; Das, K.; Arnold, E.; Ebright, R.H. Structures of RNA polymerase-antibiotic complexes. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2009, 19, 715-723.
88. Andriole, V. T. Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999, 44, 152-162. doi: 10.1093/jac/44.2.151.
89. Pierce, C. G., Srinivasan, A., Uppuluri, P., Ramasubramanian, A. K., and Lopez-Ribot, J. L. Antifungal therapy with an emphasis on biofilms. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013, 13, 726-730. doi: 10.1517/17460441.2013.807245.
90. Roemer, T., and Krysan, D. J. Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014, 4:a019703. doi: 10.1101/cshperspect.a01973.
91. Hof, H. A new, broad-spectrum azole antifungal: posaconazole - mechanisms of action and resistance, spectrum of activity. *Mycoses* 2006, 49, 2-6. doi: 10.1111/j.1439-0507.2006.01295.x.
92. Sundriyal, S., Sharma, R. K., and Jain, R. Current advances in antifungal targets and drug development. *Curr. Med. Chem.* 2006, 13, 1321-1335. doi: 10.2174/092986706776873023.
93. Ngo, H. X., Garneau-Tsodikova, S., and Green, K. D. A complex game of hide and seek: the search for new antifungals. *Med. Chem. Commun.* 2016, 7, 1285-1306. doi: 10.1039/C6MD00222F.
94. Perea, S., Lopez-Ribot, J. L., Kirkpatrick, W. R., McAtee, R. K., Santillan, R. A., Martinez, M., et al. Prevalence of molecular mechanisms of resistance to azole antifungal agents in

- Candida albicans* strains displaying high-level fluconazole resistance isolated from human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 2676–2684. doi: 10.1128/AAC.45.10.2676-2684.2001.
95. Ramage, G., Vande Walle, K., Wickes, B. L., and Lopez-Ribot, J. L. Standardized method for in vitro antifungal susceptibility testing of *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 2475–2479. doi: 10.1128/AAC.45.9.2475-2479.2001.
 96. Kuhn, D. M., and Ghannoum, M. A. *Candida* biofilms: antifungal resistance and emerging therapeutic options. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2004, 5, 186–197.
 97. Odds, F. C. Fluconazole plus amphotericin B combinations are not contraindicated and may add benefit for the treatment of candidemia. *Clin. Infect. Dis.* 2003a, 36, 1229–1231. doi: 10.1086/374856.
 98. Scorzoni, L., de Paula e Silva, A. C. A., Marcos, C. M., Assato, P. A., de Melo, W. C. M. A., de Oliveira, H. C., et al. Antifungal therapy: new advances in the understanding and treatment of mycosis. *Front. Microbiol.* 2017, 8(36). Doi:10.3389/fmicb.2017.00036.
 99. Arali, V. H., Revankar, V. K., and Mahale, V. B. Synthesis, characterization and biological studies of 2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)benzothiazole complexes of cobalt(II), nickel(II) and copper(II). *Transit. Met. Chem.* 1993, 18, 158–162. doi:10.1007/BF00139947.
 100. Yadave, M. S., and Patil, S. A. Synthesis, characterization and biological studies of cobalt(II) and nickel(II) complexes with new Schiff bases. *Transit. Met. Chem.* 1997, 22, 220–224. doi: 10.1023/A:1018400121316.
 101. Walker, G. W., Gene, R. J., Sargeson, A. M., and Behm, C. A. Surfaceactive cobalt cage complexes: synthesis, surface chemistry, biological activity, and redox properties. *Dalton Trans.* 2003, 15, 2992–3001. doi: 10.1039/B302230G.
 102. Yilmaz, I., and Cukurovali, A. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of the Schiff bases derived from 2,4-disubstituted thiazole and 3-methoxy salicylaldehyde and their cobalt(II), copper(II), nickel(II) and zinc(II) complexes. *Transit. Met. Chem.* 2003, 28, 399–404. doi: 10.1023/A:1023630209043.
 103. Liang, F., Wang, P., Zhou, X., Li, T., Li, Z., Lin, H., et al. Nickel(II) and cobalt(II) complexes of hydroxyl-substituted triazamacrocyclic ligand as potential antitumor agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 1901–1904. doi: 10.1016/j.bmcl.2004.01.089.
 104. Belicchi-Ferrari, M., Bisceglie, F., Casoli, C., Durot, S., Morgerstern-Badarau, I., Pelosi, G., et al. Copper(II) and cobalt(III) pyridoxal thiosemicarbazone complexes with nitroprusside as counterion: syntheses, electronic properties, and antileukemic activity. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1671–1679. doi: 10.1021/jm049529n.
 105. Lv, J., Liu, T., Cai, S., Wang, X., Liu, L., and Wang, Y.. Synthesis, structure and biological activity of cobalt(II) and copper(II) complexes of valine-derived schiff bases. *J. Inorg. Biochem.* 2006, 100, 1888–1896. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2006.07.014.
 106. Zhong, X., Yi, J., Sun, J., Wei, H. L., Liu, W. S., and Yu, K. B. Synthesis and crystal structure of some transition metal complexes with a novel bis-Schiff base ligand and their antitumor activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2006, 41, 1090–1092. doi: 10.1016/j.ejmech.2006.05.009.
 107. Bisceglie, F., Baldini, M., Belicchi-Ferrari, M., Buluggiu, E., Careri, M., Pelosi, G., et al. Metal complexes of retinoid derivatives with antiproliferative activity: synthesis, characterization and DNA interaction studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 627–634. doi: 10.1016/j.ejmech.2006.12.019.
 108. Penumaka, N., and Satyanarayana, S. DNA binding and photocleavage studies of cobalt(III) polypyridine complexes: [Co(en)₂PIP]₃C, [Co(en)₂IP]₃C, and [Co(en)₂phen-dione]₃C. *Bioinorg. Chem. Appl.* 2007, 8, 1–8. doi: 10.1155/2007/54562.
 109. Konidaris, K. F., Raptopoulou, C. P., Psycharis, V., Perlepes, S. P., Manessi-Zoupa, E., and Stamatatos, T. C. Use of the 2-Pyridinealldoxime/N,N'-Donor ligand combination in cobalt (III) chemistry: synthesis and characterization of two cationic mononuclear cobalt (III) complexes. *Bioinorg. Chem. Appl.* 2010, 7, 1–7. doi: 10.1155/2010/159656.
 110. Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI] (2008). Method M27-A3, "Reference Method for Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast; Approved Standard, 3rd Edn. Wayne, PA: CLSI.

111. Silva, S., Negri, M., Henriques, M., Oliveira, R., Williams, D. W., and Azeredo, J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity, and antifungal resistance. *FEMS* 2012, 36, 288–305. doi:10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x.
112. Costa, S.S.; Viveiros, M.; Amaral, L.; Couto, I. Multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus*: An update. *Open Microbiol. J.* 2013, 7 (Suppl. 1-M5), 59–71.
113. Anes, J.; McCusker, M.P.; Fanning, S.; Martins, M. The ins and outs of RND efflux pumps in *Escherichia coli*. *Front. Microbiol.* 2015, 6, 587.
114. Martinez, J.L.; Baquero, F.; Andersson, D.I. Beyond serial passages: New methods for predicting the emergence of resistance to novel antibiotics. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2011, 11, 439–445.
115. Davies, T.A.; Pankuch, G.A.; Dewasse, B.E.; Jacobs, M.R.; Appelbaum, P.C. In vitro development of resistance to five quinolones and amoxicillin-clavulanate in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999, 42, 1177–1182.
116. Braga, P.C., Dal Sasso, M., Sala, M.T. Sub-MIC concentrations of cefodizime interfere with various factors affecting bacterial virulence. *J Antimicrob Chemother.* 2000, 45, 15–25.
117. Eick S, Schmitt A, Sachse S, Schmidt KH, Pfister W: In vitro antibacterial activity of fluoroquinolones against *Porphyromonas gingivalis* strains. *J Antimicrob Chemother* 2004, 54, 553–556.
118. Henderson-Begg SK, Livermore DM, Hall LMC: Effect of subinhibitory concentrations of antibiotics on mutation frequency in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2006, 57, 849–854.
119. Gillespie SH, Basu S, Dickens AL, O’Sullivan DM, McHugh TD: Effect of subinhibitory concentrations of ciprofloxacin on *Mycobacterium fortuitum* mutation rates. *J Antimicrob Chemother* 2005, 56, 344–348.
120. Mohammad, H.; Younis, W.; Ezzat, H.G.; Peters, C.E.; Abdel-Khalek, A.; Cooper, B.; Pogliano, K.; Pogliano, J.; Mayhoub, A.S.; Seleem, M.N. Bacteriological profiling of diphenylureas as a novel class of antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS ONE* 2017, 12, 6.
121. D’Lima, L.; Friedman, L.; Wang, L.; Xu, P.; Anderson, M.; Debabov, D. No Decrease in Susceptibility to NVC-422 in Multiple-Passage Studies with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012, 56, 2753–2755.
122. Pommier, Y.; Leo, E.; Zhang, H.; Marchand, C. DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. *Chem. Biol.* 2010, 17, 421–433.
123. Alderman, J.; Hynes, J.; Floyd, S.M.; Krüger, J.; O’Connor, R.; Papkovsky, D.B. A low-volume platform for cell-respirometric screening based on quenched-luminescence oxygen sensing. *Biosensors and Bioelectronics* 2004, 19, 1529–1535.
124. O’Mahony, F.C. and Papkovsky, D.B. Rapid highthroughput assessment of aerobic bacteria in complex samples by fluorescence-based oxygen respirometry. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006, 72, 1279–1287.
125. Wodnicka, M.; Guarino, R.D.; Hemperly, J.J.; Timmins, M.R.; Stitt, D.; Pitner, B. Novel fluorescent technology platform for high throughput cytotoxicity and proliferation assays. *J. Biomol. Screen.* 2000, 5, 141–152.
126. Hałasa, R.; Turecka, K.; Orlewska, C.; Werel, W. Comparison of fluorescence optical respirometry and microbroth dilution methods for testing antimicrobial compounds. *J. Microbiol. Methods* 2014, 107, 98–105.
127. Coogan, M.P.; Gray, J.B. C.V. L.; Hayes, A.J.; Lloyd, S.H.; Millet, C.O.; Pope, S.J. A.; Lloyd, D. Probing intracellular ox-ygen by quenched phosphorescence lifetimes of nanoparticles containing polyacrylamide-embedded [Ru(dpp(SO₃Na₂)₃)Cl₂]. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2010, 9, 103–109.
128. Shi, J.H.; Chen, J.; Wang, J.; Zhu, Y.Y.; Wang, Q. Binding interaction of sorafenib with bovine serum albumin: Spectroscopic methodologies and molecular docking. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2015, 149, 630–637.

129. Elisseeva, S.; Santovito, E.; Linehan, E.; Kerry, J.P.; Papkovsky, D.B. Performance assessment of the two oxygen sensor based respirometric platforms with complex media and in selective bacterial assays. *Sensors & Actuators: B. Chemical*, 2023, 383, 133582.

Inne osiągnięcia naukowo-badawcze przed uzyskaniem i po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

Studia rozpoczęłam w roku 1994 na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Moje szczególne zainteresowanie budziła chemia organiczna. Jako studentka III roku brałam aktywny udział w organizacji XL Zjazdu PTCh i SITPChem, który odbył się we wrześniu 1997 roku w Gdańsku. Prace magisterską wykonywałam w Pracowni Biochemii Morza, Zakładzie Chemii i Biochemii Morza, Instytutu Oceanologii, Polskiej Akademii Nauk. Promotorem mojej pracy była prof. dr hab. Alicja Kosakowska, recenzentem prof. dr hab. Gotfryd Kupryszewski. Po zakończeniu studiów, poszukując swojej drogi badawczej, rozpoczęłam pracę w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Farmaceutycznej, Wydziału Farmaceutycznego, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Tam, pod kierownictwem dr hab. Władysława Werela, prowadziłam badania nad regulacją procesu transkrypcji, zdobywając doświadczenie w pracy z cząsteczką DNA i białkami. Poznałam wówczas szereg metod używanych w biologii molekularnej, a mianowicie klonowania i sekwencjonowania DNA, otrzymywania oraz oczyszczania białek.

W miesiącach marzec-wrzesień 2000, w ramach programu Erasmus/Sokrates, przebywałam na Politechnice Eindhoven w Holandii, prowadząc badania w Laboratorium Analizy Instrumentalnej, kierowanym przez prof. Claessens H.A. Podczas stażu zajmowałam się techniką chromatografii cieczowej z odwróconymi fazami (ang. *Reversed-Phase Liquid Chromatography, RPLC*). Badania przeprowadzone w tej jednostce zakończyły się publikacją (punkt 5.1).

Po powrocie kontynuowałam prace nad regulacją procesu transkrypcji, która to tematyka była przedmiotem mojej rozprawy doktorskiej. Planowałam, przygotowywałam zmienione w regionach -35 i -10 fragmenty promotora A1 faga T7 wykorzystując techniki klonowania, a następnie badałam oddziaływanie wspomnianych fragmentów promotora z polimerazą RNA zależną od DNA. Wyniki przedstawiłam na następujących Konferencjach.

1. **Lewandowska (Turecka), K., Marcyjaniak, M.; Werel, W.** The contribution of the promoter -35 and -10 elements to RNA polymerase binding. *Acta Biochim. Pol.* 2003, 50(1), 171. 39th Meeting of the Polish Biochemical Society, Gdańsk, 16-20 September 2003: abstracts.
2. **Turecka, K.; Marcyjaniak, M.; Werel, W.** Ranga regionów -35 i -10 promotorowego DNA w wiązaniu polimerazy RNA. W: XXII Sesja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku, Gdańsk, 16 grudnia 2003 r.: streszczenia. S.14.
3. **Turecka, K.; Werel, W.** Rola niespecyficznego oddziaływania białko-DNA w procesie inicjacji transkrypcji. W: I Konferencja Naukowa Komitetu Mikrobiologii PAN "W. J. H. Kunicki-Goldfinger mikrobiolog-filozof-mistrz", Warszawa, 22 października 2005. S75.
4. **Turecka, K.; Werel, W.** The promoter fragment with -35 region entirely modified forms open complex with polymerase RNA holoenzyme but is not able to RNA synthesis. *Acta Biochim. Pol.* 2005, 52, (1), 28. 40th Meeting of the Polish Biochemical Society, Lublin, 19-23 September 2005: abstracts.
5. **Turecka, K.; Werel, W.** Promoter A1 of the phage T7 with modified -35 element forms open complex with *E. coli* RNA polymerase holoenzyme. *Acta Biochim. Pol.* 2006, (53), suppl. 1, 160. Abstracts of the 41st Meeting of the Polish Biochemical Society, Białystok, 12-15 September 2006.

Obrona rozprawy doktorskiej pt. „Analiza oddziaływań zmodyfikowanych w regionach -35 i -10 sekwencji promotora A1 faga T7 z polimerazą RNA *Escherichia coli* w procesie inicjacji transkrypcji” odbyła się 16 stycznia 2007. Recenzentami mojej pracy byli: prof. dr hab. Józef Kur (Katedra Biotechnologii Molekularnej i Mikrobiologii, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska), prof. dr hab. Grzegorz Węgrzyn (Katedra Biologii Molekularnej, Wydział Biologii, Uniwersytet Gdański).

Po obronie rozprawy doktorskiej moja uwaga skupiła się na poszukiwaniu nowych związków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Zainteresowanie **inhibitorami procesu transkrypcji** stanowiło naturalne przejście od tematu, którym zajmowałam się od dawna do nowej ścieżki badawczej. Rezultatem pracy charakteryzującym związki hamujące proces transkrypcji była publikacja przeglądowa, która stanowi część osiągnięcia habilitacyjnego (wspomniana w punkcie 4.2.1). Poszukując kolejnych związków przeciwdrobnoustrojowych, o odmiennym mechanizmie działania, nawiązałam współpracę z dr hab. Agnieszką Chylewską, prof. UG. Moja uwaga skupiła się wówczas na kompleksach metali. Kompleksy, które zostały zsyntetyzowane i scharakteryzowane pod względem fizykochemicznym przez dr hab. Agnieszkę Chylewską, prof. UG, badałam następnie pod kątem aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej. Owocem tej pracy są 3 publikacje oryginalne (wspomniane w punktach 4.2.2 – 4.2.4) wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego.

Współpracowałam także z Katedrą Chemii Fizycznej (Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny), a współpraca z Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych (Polska Akademia Nauk w Łodzi) oraz Katedrą Chemii Bionieorganicznej (Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego) jest kontynuowana. **W miesiącach luty-wrzesień 2014, odbyłam też staż naukowy w Katedrze Biotechnologii, Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii, Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.** Podczas stażu prowadziłam badania aktywności przeciwbakteryjnej połączeń peptydów i związków fotoczułych z wykorzystaniem antybakteryjnej inaktywacji fotodynamicznej. Antybakteryjna inaktywacja fotodynamiczna (ang. *antimicrobial photodynamic inactivation (APDI)*) jest to metoda będąca potencjalną alternatywą dla antybiotyków. Wykorzystuje się tu fotouczulacze, które są wzbudzane światłem widzialnym do trypletowego stanu reaktywnego, a następnie wytwarzane są wolne rodniki i inne reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species, ROS*), które są wysoce toksyczne dla komórek.

Ponadto prowadziłam eksperymenty analizujące aktywność polisiloksanów, pochodnych indolu i związków fotoczułych.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

5.1. Jednostki naukowe w Polsce, z którymi współpracowałam i nadal współpracuję:

- **Katedra Chemii Fizycznej**

Współpraca z prof. dr hab. Wojciechem Kamyszem (w latach 2004-2005, dr), obecnie Dziekanem Wydziału Farmaceutycznego, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, dotyczyła badań aktywności przeciwdrobnoustrojowej naturalnych peptydów i ich pochodnych. **Współpraca zaowocowała 2 publikacjami i 9 doniesieniami zjazdowymi:**

Publikacje:

1. Kamysz W., **Turecka K.** Antimicrobial preservative effectiveness of natural peptide antibiotic. *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.* 2005, 62(5)5, 341-344. MNiSW=6.0; IF2023=0.555, MNiSW2023=100.

2. Kamysz W., Greber K., **Turecka K.**, Łukasiak J., Okrój M. The effect of temporin A and its retro-analogue on aerobic bacteria. *Pol. J. Cosmetol.* 2004, 3, 204-208. MNiSW₂₀₀₄=2.0

Konferencje:

1. Nadolski P., **Turecka K.**, Kamysz W. Influence of inoculum concentration for minimal inhibitory concentration of antimicrobial peptides. W: 18th Polish Peptide Symposium, Wrocław, 4-8 September 2005.
2. Greber K., **Turecka K.**, Łukasiak J., Kamysz W. Synthesis and antibacterial activity of citropin 1.1 and its truncated analogues. W: 18th Polish Peptide Symposium, Wrocław, 4-8 September 2005.
3. Kamysz W., Nadolski P., **Turecka K.** Naturalne antybiotyki. W: I Konferencja Naukowa Komitetu Mikrobiologii PAN "W. J. H. Kunicki-Goldfinger mikrobiolog-filozof-mistrz", Warszawa, 22 października 2005.
4. Kamysz W., **Turecka K.** Short lipopeptide as preservative of drugs and cosmetics. W: I Konferencja Naukowa Komitetu Mikrobiologii PAN "W. J. H. Kunicki-Goldfinger mikrobiolog-filozof-mistrz", Warszawa, 22 października 2005.
5. Kamysz W., Rodziewicz-Motowidło S., **Turecka K.**, Prokopowicz M. The antibacterial activity of Temporin A and its analogues against strains used for the evaluation of preservatives. W: Peptides 2004 "Bridges Between Disciplines" : Proceedings of the Third International and Twenty-Eighth European Peptide Symposium, September 5-10, 2004, Prague, Czech Republic/ed. by M. Flegel, M. Fridkin, C. Gilon, J. Slaninova. Geneva : Kenes Int., 2005.
6. Kamysz W., Rodziewicz-Motowidło S., **Turecka K.**, Prokopowicz M. The antibacterial activity of Temporin A and its analogues against strains used for the evaluation of preservatives. *J. Pept. Sci.* 2004; vol. 10, suppl., s. 180. 3rd International and 28th European Peptide Symposium, Prague, Czech Republic, September 5-10, 2004.
7. Kamysz W., Greber K., **Turecka K.**, Prokopowicz M., Łukasiak J., Nadolski P. Otrzymywanie i badania mikrobiologiczne syntetycznych polipeptydów pod kątem zastosowania w konserwacji farmaceutyków” W: VI Polskie Sympozjum "Proekologiczne pestycydy", Suche k/Poronina, 21-25 czerwiec 2004.
8. Nadolski P., Greber K., **Turecka K.**, Kamysz W. Synteza i badania mikrobiologiczne fragmentu mucyny MUC7. W: XIX Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego "Farmacja - tradycja i nowoczesność", Wrocław, 22-24 września 2004: streszcz. T. 2, S. 415-416.
9. Kamysz W., Nadolski P., **Turecka K.**, Prokopowicz M. Wpływ syntetycznych polipeptydów na wzrost wybranych bakterii tlenowych. W: XIX Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego "Farmacja - tradycja i nowoczesność", Wrocław, 22-24 września 2004: streszcz. T. 2, S. 417.

• **Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polska Akademia Nauk,
Łódź**

Współpraca z dr Urszulą Mizerską, dr Witoldem Fortuniakiem oraz prof. dr hab. Julianem Chojnowskim dotyczyła badań aktywności przeciwbakteryjnej polisiloksanów i pochodnych tych związków. Doświadczenia przeprowadziłam w roztworze względem bakterii gram-dodatnich i gram-ujemnych wyznaczając minimalne stężenia hamujące (MIC) i minimalne stężenia bójcze (MBC) związków. Ponadto wykonałam eksperymenty określające czas potrzebny do zabicia bakterii (ang. *time killing assay*) wykorzystując polisiloksany osadzone na płytkach. Przeprowadziliśmy również badania aktywności przeciwbakteryjnej, w ramach współpracy z dr Urszulą Mizerską, mikrosfer polisiloksanowych połączonych ze srebrem przeciwko bakteriom gram-dodatnim i gram-ujemnym.

Seria badań we współpracy z naukowcami z Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN, zakończonych publikacjami i patentem, zainicjowała dalszą współpracę.

Współpraca z dr hab. Krystyną Różga-Wijas dotyczy przeciwbakteryjnej inaktywacji fotodynamicznej (ang. *antibacterial photodynamic inactivation*, APDI). APDI wykorzystuje fotouczulacze (ang. *photosensitizers*, PS), które są wzbudzone światłem widzialnym do reaktywnego stanu trypletowego, a następnie wytwarzają wolne rodniki i inne reaktywne formy tlenu (ROS) będące wysoce toksycznymi dla komórek. W ramach współpracy badałam nowe kationowe koniugaty fenosafraniny z polihebrałnym oligomerycznym silseskwioxanem (POSS) aktywowane światłem względem bakterii: referencyjny szczep Newmana *S. aureus* i kliniczne szczepy *S. aureus* MRSA 12673 i *E. coli* 12519.

Prowadziłam również badania fotoreaktywnych przeciwdrobnoustrojowych powierzchni celulozowych aktywowanych światłem, uzyskane przez unieruchomienie światłoczułego barwnika fenosafraniny (PSF) w hybrydowej organiczno-nieorganicznej sieci silseskwioxanowej, naniesionej na arkusze ręcznie przygotowane ze standardowej bielonej masy celulozowej z drewna iglastego. Powłoki te osadzano w procesie zol-żel przy użyciu metylotrietoksylosilanu z PSF lub nowym światłoczułym prekursorem zolu-żelu, tj. grupa aminowa PSF.

Dzięki znakomitej współpracy z Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych, do NCBIIR został złożony grant przez dr Kingę Piórecką (Dział Funkcjonalnych Polimerów i Materiałów Polimerowych), gdzie ja wraz z dr Hałasą jesteśmy wykonawcami części mikrobiologicznej. Projekt dotyczy syntezy i właściwości przeciwdrobnoustrojowych emulsji do hydrofobizacji drewna.

Współpraca z Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk zaowocowała **5 publikacjami, 1 patentem i 3 doniesieniami zjazdowymi**.

Publikacje i Patenty:

1. Mizerska U., Fortuniak W., Chojnowski J., **Turecka K.**, Konopacka A., Werel W. Antimicrobial siloxane statistical and graft copolymers substituted with t-butylamine and t-butylammonium biocidal functions. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* 2010, 20(3), 554-563. **IF₂₀₁₀= 1.473, MEN₂₀₁₀= 32.**
2. Fortuniak W., Mizerska U., Chojnowski J., Basinska T., Slomkowski S., Chehimi M. M., Konopacka A., **Turecka K.**, Werel W. Polysiloxanes with quaternary ammonium salt biocidal functions and their behavior when incorporated into a silicone elastomer network. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* 2011, 21(3), 576-589. DOI: 10.1007/s10904-011-9485-7. **IF₂₀₁₁= 1.452, MEN₂₀₁₁= 25.**
3. Mizerska U., Hałasa R., **Turecka K.**, Chojnowski J., Pospiech P., Fortuniak W., Slomkowski S., Makowski T., Machnowski W., Sowinski P., Bacterial cell killing properties of silver-loaded polysiloxane microspheres. *J. Mater. Sci.* 2018, 53, (10), 7125-7137. DOI: 10.1007/s10853-018-2084-z. **IF₂₀₁₈= 3.442, MEN₂₀₁₈= 30.**

4. Rozga-Wijas K., Bak-Sypien I., ***Turecka K.**, Narajczyk M., Waleron K. Cationic phenosafranin photosensitizers based on polyhedral oligomeric silsesquioxanes for inactivation of gram-positive and gram-negative bacteria. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22(24), art. ID 13373, 1-23. DOI: 10.3390/ijms222413373. **IF₂₀₂₁= 6.208, MEN₂₀₂₁= 140.** * - autor korespondencyjny
5. Różga-Wijas, K., Ganisz, T., Miksza, B., Makowski, T., Knopik, L., **Turecka K.**, Waleron K. The new photosensitive cellulosic materials based on phenosafranin-modified silsesquioxane polymer for bactericidal applications. *Cellulose (w trakcie recenzji)*. **IF₂₀₂₃=6.123 (niewliczone do dorobku)**
6. **Uzyskany Patent:** Fortuniak W., Mizerska U., Chojnowski J., Basińska T., Słomkowski S., Konopacka A., **Turecka K.**, Werel W., 09.02.2011. Patent Nr 219655 za wynalazek pt. „Elastomer silikonowy do ochrony przed drobnoustrojami chorobotwórczymi oraz przedmieszka z tego elastomeru”. Patent autoryzowany przez Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi oraz Gdański Uniwersytet Medyczny.

Konferencje:

1. Mizerska U., Fortuniak W., Chojnowski J., **Turecka K.** Konopacka A., Werel W. Synthesis and antimicrobial activity of polysiloxanes with t-butylamine groups. W: 5th European Silicon Days, Vienna, Austria, 20-22 September 2009.
 2. Mizerska U., Fortuniak W., Chojnowski J., Janikowska G., Konopacka A., **Turecka K.**, WEREL W. Krzemoorganiczne polimery biobójcze. W: 52. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego oraz Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Łódź, 12-16 września 2009, Łódź : Agencja Reklamowa "Graphique", 2009, s. 129.
 3. Rozga-Wijas K., **Turecka K.**, Bak-Sypien Irena, Narajczyk Magdalena, Waleron K. Cationic phenosafranin photosensitizers based on polyhedral oligomeric silsesquioxanes for inactivation of gram-positive and gram-negative bacteria. W: International Union of Microbiological Societies : IUMS 2022, the hybrid edition, Rotterdam, Netherlands, July 20-22 2022: e-Poster, Abs. ID 705.
- **Katedra Chemii Bionieorganicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański**

W ramach współpracy z dr hab. Agnieszką Chylewską, prof. UG, prowadziłam badania mikrobiologiczne określające aktywność przeciwdrobnoustrojową związków chemicznych: kompleksy Co(III) z ligandami diaminowymi, kompleksy Ru(III) z pochodnymi pirazyny: 2,3-bis(2-pirydylo)pirazyna (*DPP*), pirazyno-2-amidoksym (*PAOX*) (strukturalny analog popularnego leku, jakim jest pirazyno-2-karboksyamid (*PZA*)), pirazyno-2-tiokarboksyamid (*PTCA*) i 2-amino-5-bromo-3-(metyloamino)pirazyna (*ABMAP*). Wyznaczyłam minimalne stężenia hamujące (MIC) i minimalne stężenia bójcze (MBC/MFC) dla szczepów gram-dodatnich i gram-ujemnych bakterii oraz grzybów z rodzaju *Candida*. Badania zaowocowały **3 publikacjami** i **6 doniesieniami konferencyjnymi**.

Publikacje:

1. Chylewska A., Ogryzek M., Głębocka A., Sikorski A., **Turecka K.**, Raczyńska E.D., Makowski M. Crystalline pirazine-2-amidoxime isolated by diffusion method and its structural and behavioral analysis in the context of crystal engineering and microbiological

activity. *RSC Advances* 2016, 6, 64499-64512. DOI:10.1039/C6RA10537H. **IF₂₀₁₆ =3.108, MNiSW₂₀₁₆= 30; IF₂₀₂₃ =4.036, MNiSW₂₀₂₃= 100.**

2. Ogryzek M., Chylewska A., Królicka A., Banasiuk R., **Turecka K.**, Lesiak D., Nidzworski D., Makowski M. Coordination chemistry of pyrazine derivatives analogues of PZA: design, synthesis, characterization and biological activity. *RSC Advances* 2016, 6, 52009-52025. DOI: 10.1039/C6RA03068H. **IF₂₀₁₆=3.108, MNiSW₂₀₁₆= 30; IF₂₀₂₃= 4.036, MNiSW₂₀₂₃= 100.**
3. Chylewska A., **Turecka K.**, Dąbrowska W., Werel W., Chmurzyński L. Synthesis, physicochemical characterization and antimicrobial activity of Co(III) complexes with diamine chelate ligands. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry (IJAPBC)* 2013, 2(3), 454-464.

Konferencje:

1. Chylewska A., **Turecka K.**, Zarzeczkańska D., Dąbrowska A., Werel W., Chmurzyński L. Potentiometric, spectroscopic study of nickel(II) ion binding by pyridoxamine, pyridoxine and pyridoxal and their antimicrobial activity. W: 55. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego "Chemia dla środowiska i cywilizacji", Białystok, 16-20 września 2012: materiały zjazdowe. Warszawa : Polskie Towarzystwo Chemiczne, 2012, S. 100.
2. Chylewska A., **Turecka K.**, Hałasa R., Dąbrowska A., Werel W., Chmurzyński L. Reactions of commercial ruthenium(III) chlorides with N,N-donor chelate ligands and antimicrobial activity this type complexes. 55. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego "Chemia dla środowiska i cywilizacji", Białystok, 16-20 września 2012 : materiały zjazdowe. Warszawa : Polskie Towarzystwo Chemiczne, 2012, S 100-101.
3. Chylewska A., Ogryzek M., **Turecka K.**, Chmurzyński L., Makowski M. Cobalt(II) complexes with pyrazine derivatives : chemical and antimicrobial properties. W: Modeling, molecules, processes and properties : Central European School on Physical Organic Chemistry, Przesieka, 26-30 of May 2014, S. 33.
4. Ogryzek M., Chylewska A., **Turecka K.**, Makowski M. Role of novel ruthenium(III) complexes with N,N-donor chelate ligands in survival of fungus and bacteria cell culture. W: 22nd International Student Scientific Conference for Students and Young Doctors, Gdańsk, 24-26 April 2014 : abstract book, s. 58.
5. Chylewska A., Ogryzek M., **Turecka K.**, Makowski M. Relationships between the structure and antimicrobial activity of the new complexes of Co(II) with pyrazine derivatives. W: 22nd International Student Scientific Conference for Students and Young Doctors, Gdańsk, 24-26 April 2014 : abstract book, s. 62.

- **Katedra i Zakład Farmakologii, Gdański Uniwersytet Medyczny**

Współpraca z dr Izabelą Rusiecką, z Katedry i Zakładu Farmakologii GUMed, zaowocowało **publikacją**, w której przedstawiłam wyniki badań aktywności przeciwbakteryjnej koniugatu wankomycyny z amfipatycznym peptydem penetrującym komórki (ang. *cell penetrating peptide, CPP*) – transportan 10 (TP10), o wysokiej

aktywności translokacyjnej. Wankomycyna posiada słabe właściwości penetrujące komórki, a więc ma utrudniony dostęp do bakterii wewnątrzkomórkowych. Połączenie wspomnianego antybiotyku z TP10 powinno zwiększyć właściwości penetrujące. Wspomniane związki testowałam przeciw metycylinoopornym szczepom *S. aureus* (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA*) i *Enterococcus* spp. Koniugaty charakteryzowały się wyższą aktywnością przeciwbakteryjną w porównaniu do wolnej wankomycyny, szczególnie wrażliwe okazały się być szczepy MRSA. Ponadto koniugat o najwyższej aktywności testowano przeciwko MRSA, którym zainfekowano komórki ludzkie. Badany związek wykazał wysoką aktywność baktriobójczą względem badanych szczepów bakterii.

1. Ruczyński J., Rusiecka I., **Turecka K.**, Kozłowska A., Alenowicz M., Gągało I., Kawiak A., Rekowski P., Waleron K., KOCIĆ I. „Transportan 10 improves the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin”. *Sci. Rep.* 2019, 9, ID 4237, 1-15. DOI: 10.1038/s41598-019-40103-w. **IF₂₀₁₉= 3.998**, **MNiSW₂₀₁₉= 140**; **IF₂₀₁₉= 4.996**, **MNiSW₂₀₁₉= 140**.

- **Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii Uniwersytet Gdański i Gdański Uniwersytet Medyczny**

W pracy przeprowadzono badania wykorzystujące rozpuszczalny w wodzie sensor tlenowy [Ru(dpp(SO₃Na)₂)₃]Cl₂·6H₂O do adaptacji do stresów środowiskowych i badań biochemicznych bakterii *Pectobacterium* spp. w 96-dołkowych systemach mikroplitek. Wzrost *Pectobacterium* spp. oceniano w różnych pożywkach, w tym w bulionie odżywczym (NB) o odczynie kwaśnym i zasadowym, pożywce NB z dodatkiem glikolu polietylenowego oraz pożywce minimalnej M63 z różnymi cukrami, jako jedynym źródłem węgla. Badania potwierdziły, że test jest prosty, tani i łatwy w interpretacji. Może być z powodzeniem stosowany do badania wzrostu bakterii, zamiast pomiaru gęstości optycznej i testu reazuryiny lub w połączeniu z tymi metodami, w celu lepszej oceny wzrostu i metabolizmu bakterii. Wyniki badań przedstawiono w **publikacji i doniesieniu zjazdowym**:

Jońca J., Stachowska A., Chylewska A., **Turecka K.**, Waleron K., Waleron M. Practical considerations in the application of a polypyridyl complex of Ru(II) in physiological and biochemical studies of *Pectobacterium* spp. and other bacteria. *Eur. J. Plant Pathol.* 2021, 159(2), 371-383. DOI: 10.1007/s10658-020-02168-6. **IF₂₀₂₁=2.224**, **MNiSW₂₀₂₁= 100**.

Konferencje:

Jonca J., Mazurowska A., Chylewska A., **Turecka K.**, Waleron M., Waleron K. Zastosowanie biosensorów tlenowych w testach fizjologiczno-biochemicznych patogenów roślinnych z rodzaju *Pectobacterium*. *Post. Mikrobiol.* 2017 : t. 56, supl. 2, s. 88.

- **Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Gdański Uniwersytet Medyczny**

W ramach współpracy z dr hab. Anitą Kornicką przeprowadziłam badania aktywności przeciwdrobnoustrojowej nowych pochodnych (Z)-1-[1-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2-fenylwinylo]-1H-indolu.

Wyniki doświadczeń zostały przedstawione na Konferencji:

Sączewski F., Kornicka A., Gzella K., **Turecka K.**, Gdaniec M. Synthesis and structure of novel (Z)-1-[1-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2-phenylvinyl]-1H-indole derivatives with potential biological activity. W: IX Konwersatorium Chemii Medycznej, Lublin, 13-15.09.2018.

6.3. Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych

Recenzowałam artykuły złożone do takich czasopism jak:

- *Scientific Reports*, IF= 4.996, MNiSW= 140 (1 artykuł),
- *American Journal of Plant Biology*, (1 artykuł),
- *Microorganisms*, IF=4.926, MNiSW=40 (2 artykuły),
- *Applied Sciences* IF=2.838, MNiSW=100 (1 artykuł),
- *Pharmaceutics* IF=6.525, MNiSW=100 (3 artykuły),
- *International Journal of Molecular Science* IF=6.208, MNiSW=140 (1 artykuł),
- *Plants* IF=4.658, MNiSW=70 (1 artykuł)

Tematyka recenzowanych przeze mnie prac dotyczyła oceny aktywności przeciwdrobnoustrojowej (przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej), mechanizmów działania związków chemicznych o różnym charakterze, ich cytotoksyczności oraz potencjalnego zastosowania.

6.4. Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism

- Antibiotics, Special Issue: „Design and Synthesis of Novel Antibiotics”, October 2022 – 30 June 2023, **Guest Editor**.
https://www.mdpi.com/journal/antibiotics/special_issues/1E91M5A6DK

6.5. Monografie, publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazie

1. Chylewska A., **Turecka K.**, Dąbrowska A., Werel W., Chmurzyński L. Aktywność bójcza połączeń koordynacyjnych kobaltu(III) z N,N'-donorowymi ligandami organicznymi. Na pograniczu chemii i biologii. 2011, T. 27/pod red. Henryka Koroniaka i Jana Barciszewskiego, Poznań : Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, S. 13-17
2. Ogryzek M., **Turecka K.**, Dąbrowska A., Chmurzyński L., Chylewska A. Rola połączeń koordynacyjnych Ru(III) z pochodnymi pirazyny w przetrwaniu bakterii i grzybów. W: Na pograniczu chemii i biologii. 2013, T. 31/pod red. Henryka Koroniaka i Jana Barciszewskiego, Poznań : Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, S. 185-190.
3. Chylewska A., **Turecka K.**, Dąbrowska A., Chmurzyński L. Aktywność mikrobiologiczna jednordzeniowych połączeń koordynacyjnych Cu(II) z witaminą B6. Na pograniczu chemii i biologii. 2013, T. 31/pod red. Henryka Koroniaka i Jana Barciszewskiego, Poznań: Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, S. 179-184.

6.6. Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

- **Projekt Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego RP (MPK 648 ZF 02), z dotacji projakościowej, w ramach programu Krajowe Centrum Badań Wiodących (KNOW) na lata 2012-2017:**
 - a. **Wniosek o dofinansowanie zakupu materiałów i odczynników potrzebnych do realizacji nowych zadań badawczych** p.t. "Czy związki koordynacyjne Co(III) z N,N'-donorowymi ligandami organicznymi mogą być źródłem nowych związków do walki z biofilmami bakteryjnymi?" **Kierownik Projektu;**

b. Wniosek o dofinansowanie zlecenia usług zewnętrznych związanych z realizacją zadania badawczego p.t. "Czy związki koordynacyjne Co(III) z N,N'-donorowymi ligandami organicznymi mogą być źródłem nowych związków do walki z biofilmami bakteryjnymi. **Kierownik Projektu;**

a. Skaningowy Mikroskop Elektronowy

b. Transmisyjny Mikroskop Elektronowy.

Przyznane finansowanie łącznie 25 000PLN

• **Udział w projektach:**

1. Grant MNiSW N205 012834 pt.: „Synteza polimerów i materiałów krzemowych z bioaktywnymi grupami” (w ramach współpracy z Zakładem Inżynierii Materiałów Polimerowych, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN), **wykonawca – badania mikrobiologiczne**

2. Grant NCN UMO - 2019/33/B/ST4/00031, pt. ”Synteza i właściwości biochemiczne pochodnych antybiotyków sulfonamidowych z analizą zmian ich profili bionieorganicznych wskutek kompleksowania z trójwartościowymi jonami metali (Ru, Rh, Os, Ir)” w ramach współpracy z Katedrą Chemii Bionieorganicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański, **wykonawca – badania mikrobiologiczne;**

2. DS/531-T120-D601-20 (w ramach współpracy z Uniwersytetem Gdańskim), wykonawca

3. DS/530-8236-D601-16 (w ramach współpracy z Uniwersytetem Gdańskim), wykonawca

4. BMN 538-8236-B022-15 (w ramach współpracy z Uniwersytetem Gdańskim), wykonawca

5. BMN 538-8236-B363-17 (w ramach współpracy z Uniwersytetem Gdańskim), wykonawca.

6.7. Nagrody za działalność naukową:

1. **Nagroda Zespołowa I Stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego** za „Charakterystykę biochemiczną, genetyczną i fizykochemiczną wybranych mikroorganizmów z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych”. 15 grudnia 2022.

2. **Nagroda specjalna Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za publikację** Antibacterial activity of Co(III) complexes with diamine chelate ligands against broad spectrum of bacteria with DNA interaction mechanism”. Pharmaceutics, 2021.

3. **Nagroda specjalna Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za publikację** „Cationic Phenosafranin Photosensitizers for Inactivation of Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria”. International Journal of Molecular Science, 2021.

5.8. Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

1. **Turecka, K.,** Hałasa, R., Chylewska, A., Orlewska, C., Waleron, K. The study of antimicrobial activity of synthesized and natural-source chemical compounds by optical fluorescence respirometry using a Ru(II)-based oxygen-sensitive sensor. W: 8th Edition of Global Conference on Pharmaceutics and Novel Drug Delivery Systems: Pharma 2023, virtual event, 13-14 March 2023: book of abstracts.

Wystąpienie ustne - zaproszenie.

2. **Turecka K.,** Chylewska A., Kawiak A., Waleron K. Are the Co(III) complexes with diamine chelate ligands a response to new antifungal compounds? w 8th International

Electronic Conference on Medicinal Chemistry (ECMC 2022) by MDPI, on-line, 01-30 November 2022. <https://doi.org/10.3390/ECMC2022-13231>
(<https://sciforum.net/paper/view/13231>).

3. Hałasa R., **Turecka K.**, Orlewska C. The use of fluorescent optical respirometry for microbiological development and evaluation of pharmaceutical preparations, w 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (ECMC 2022) by MDPI, on-line, 01-30 November 2022. <https://doi.org/10.3390/ECMC2022-13256>
(<https://sciforum.net/paper/view/13256>)
4. Różga-Wijas, K., **Turecka K.**, Bąk-Sypeń I., Narajczyk M., Waleron K. Cationic Phenosafranin Photosensitizers for Inactivation of Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria”, International Union of Microbiological Societies, The on-line edition, 20 – 22.07.2022.
5. Pogorzelska, A., Sławiński, J., Miś, D., **Turecka, K.** New 3-(3-benzenesulfonylguanidiny)thiourea derivatives with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus* spp., w 7th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (ECMC 2021), on-line, [Basel, Switzerland], 01-30 November 2021.
6. **Turecka K.**, Chylewska A., Kawiak A., Waleron K. Związki koordynacyjne Co(III) z diaminowymi ligandami chelatującymi wykazują znaczącą aktywność przeciw grzybom z rodzaju *Candida* uszkadzając błonę komórkową mitochondrium i retikulum endoplazmatycznego”, XXV Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego z OML Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk, 07-08.12.2018.
7. Sączewski F., Kornicka A., Gzella K., **Turecka K.**, Gdaniec M. Synthesis and structure of novel (Z)-1-[1-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2-phenylvinyl]-1H-indole derivatives with potential biological activity, IX Konwersatorium Chemii Medycznej, Lublin, 13-15.09.2018.
8. Gzella K., Kornicka A., **Turecka K.**, Gdaniec M. Synteza, struktura i aktywność biologiczna nowych pochodnych (Z)-1-[1-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2-fenylowinylo]-1H-indolu, XXV Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego z OML Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk, 07-08.12.2018.
9. **Turecka K.**, Chylewska A., Hałasa R., Waleron K. Badanie żywotności komórek grzybów z rodzaju *Candida*: fluorescencyjna respirometria optyczna. Ogólnopolska Konferencja Biotechnologów i Mikrobiologów BIOMILLENIUM 2017: "Trendy i rozwiązania w biotechnologii i mikrobiologii", Gdańsk, 6-8 września 2017. W: Post. Mikrobiol. 2017; t. 56, supl. 2, s. 89. Czasopismo umieszczone na liście Filadelfijskiej.
10. Jońca J., Mazurowska A., Chylewska A., **Turecka K.**, Waleron M., Waleron W. Zastosowanie biosensorów tlenowych w testach fizjologiczno-biochemicznych patogenów roślinnych z rodzaju *Pectobacterium*. Ogólnopolska Konferencja Biotechnologów i Mikrobiologów BIOMILLENIUM 2017: "Trendy i rozwiązania w biotechnologii i mikrobiologii", Gdańsk, 6-8 września 2017. W: Post. Mikrobiol. 2017; t. 56, supl. 2, s. 88. Czasopismo umieszczone na liście Filadelfijskiej.
11. **Turecka K.**, Hałasa R., Chylewska A., Waleron K. Fluorescencyjna respirometria optyczna: ocena aktywności przeciwgrzybiczej związków koordynacyjnych kobaltu(III) z diaminowymi ligandami chelatującymi. W: XXVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów "Mikrobiologia - nowe wyzwania, nowe możliwości". Bydgoszcz, 25-27 września 2016 r.

12. **Turecka K.**, Chylewska A., Kawiak A., Waleron K. Związki koordynacyjne kobaltu(III) z diaminowymi ligandami chelatującymi wykazują znaczącą aktywność przeciw grzybom z rodzaju *Candida*. XXVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów "Mikrobiologia - nowe wyzwania, nowe możliwości". Bydgoszcz, 25-27 września 2016 r.
13. **Turecka K.**, Chylewska A., Hałasa R., Waleron K. Coordination compounds of Co(III) with N,N'-donor organic ligands exhibit significant antimicrobial activity. 6th International Weigl Conference on Microbiology, Gdańsk, July 8th-10th 2015: abstracts in Acta Biochim. Pol. (2015), vol. 62, suppl. 2, s. 116. Czasopismo umieszczone na liście Filadelfijskiej.
14. Hałasa R., **Turecka K.**, Orlewska C. „Fluorescence optical respirometry: an interesting method for testing antimicrobial compounds”. 6th International Weigl Conference on Microbiology, Gdańsk, July 8th-10th 2015: abstracts w Acta Biochim. Pol. (2015), vol. 62, suppl. 2, s. 150, bibliogr. 3 poz. Czasopismo umieszczone na liście Filadelfijskiej
15. Greber K.E., **Turecka K.**, Sawicki W. Short cationic lipopeptides as preservatives of emulsion system. W: 5th International Meeting on Anti-microbial Peptides, London, [UK], September 7-8, (2015) S. 15 : Bibliogr. 1 poz.
16. Chylewska A., Ogryzek M., **Turecka K.**, Makowski M. Relationships between the structure and antimicrobial activity of the new complexes of Co(II) with pyrazine derivatives. [Dokument elektroniczny]; W: 22nd International Student Scientific Conference for Students and Young Doctors, Gdańsk, 24-26 April 2014: abstract book, s. 62.
17. Ogryzek M., Chylewska A., **Turecka K.**, Makowski M. Role of novel ruthenium(III) complexes with N,N-donor chelate ligands in survival of fungus and bacteria cell culture. [Dokument elektroniczny]; W: 22nd International Student Scientific Conference for Students and Young Doctors, Gdańsk, 24-26 April 2014 : abstract book, s. 58.
18. **Turecka K.**, Chylewska A., Waleron K. Kompleksy Co(III) z ligandami diaminowymi zapewniają ochronę i redukują kłopotliwy biofilm bakteryjny. W: I Ogólnopolska Konferencja "Drobnoustroje w świecie człowieka - Drobnoustroje oportunistyczne", Bydgoszcz, 18-20 września 2014 r., [1] k.
19. Chylewska A., Ogryzek M., **Turecka K.**, Chmurzyński L., Makowski M. Cobalt(II) complexes with pyrazine derivatives: chemical and antimicrobial properties. W: Modeling, molecules, processes and properties: Central European School on Physical Organic Chemistry, Przesieka, 26-30 of May 2014, S. 33: Bibliogr. 3 poz.
20. Ogryzek M., Chylewska A., **Turecka K.**, Chmurzyński L., Makowski M. Synthesis and antimicrobial properties of novel ruthenium(III) complexes with pyrazine derivatives. W: Modeling, molecules, processes and properties : Central European School on Physical Organic Chemistry, Przesieka, 26-30 of May 2014, S. 60: Bibliogr. 3 poz.
21. Chylewska A., **Turecka K.**, Zarzeczkańska D., Dąbrowska A., Werel W., Chmurzyński L. Potentiometric, spectroscopic study of nickel(II) ion binding by pyridoxamine, pyridoxine and pyridoxal and their antimicrobial activity. 55. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu

Chemicznego "Chemia dla środowiska i cywilizacji", Białystok, 16-20 września 2012 : materiały zjazdowe, S. 100

22. Chylewska A., **Turecka K.**, Hałasa R., Dąbrowska A., Werel W., Chmurzyński L. Reactions of commercial ruthenium(III) chlorides with N,N-donor chelate ligands and antimicrobial activity this type complexes. W: 55. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego "Chemia dla środowiska i cywilizacji", Białystok, 16-20 września 2012: materiały zjazdowe, S. 100-101.
23. Konopacka A., **Turecka K.**, Werel W., Mizerska U., Fortuniak W., Chojnowski J. Mikrobiologiczne analizy przeciwbakteryjnych właściwości polisiloksanów. W: XXI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego "Farmacja polska na tle Unii Europejskiej", Gdańsk, 12-15 września 2010 : streszczenia/red. Joanna Cach, S.
24. Mizerska U., Fortuniak W., Chojnowski J., Janikowska G., Konopacka A., **Turecka K.**, Werel W. Krzemoorganiczne polimery biobójcze. W: 52. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego oraz Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Łódź, 12-16 września 2009 : streszczenia, s. 129.
25. Mizerska U., Fortuniak W., Chojnowski J., **Turecka K.**, Konopacka A., Werel W. Synthesis and antimicrobial activity of polysiloxanes with t-butylamine groups. W: 5th European Silicon Days, Vienna, Austria, 20-22 September 2009: programme, abstracts and list of participants.
26. **Turecka K.**, Werel W. Promoter A1 of the phage T7 with modified -35 element forms open complex with E. coli RNA polymerase holoenzyme. Acta Biochim. Pol. 2006; vol. 53, suppl. 1, s.160. Abstracts of the 41st Meeting of the Polish Biochemical Society, Białystok, 12-15 September 2006. Czasopismo umieszczone na liście Filadelfijskiej.
27. Nadolski P., **Turecka K.**, Kamysz W. Influence of inoculum concentration for minimal inhibitory concentration of antimicrobial peptides. W: 18th Polish Peptide Symposium, Wrocław, 4-8 September 2005.
28. Greber K., Turecka K., Łukasiak J., Kamysz W. Synthesis and antibacterial activity of citropin 1.1 and its truncated analogues. W: 18th Polish Peptide Symposium, Wrocław, 4-8 September 2005.
29. **Turecka K.**, Werel W. The promoter fragment with -35 region entirely modified forms open complex with polymerase RNA holoenzyme but is not able to RNA synthesis. Acta Biochim. Pol. 2005; vol. 52, suppl. 1, s. 28. 40th Meeting of the Polish Biochemical Society, Lublin, 19-23 September 2005 : abstracts. Czasopismo umieszczone na liście Filadelfijskiej.
30. Kamysz W., Nadolski P., **Turecka K.** Naturalne antybiotyki. W: I Konferencja Naukowa Komitetu Mikrobiologii PAN "W. J. H. Kunicki-Goldfinger mikrobiolog-filozof-mistrz", Warszawa, 22 października 2005.
31. **Turecka K.**, Werel W. Rola niespecyficznego oddziaływania białko-DNA w procesie inicjacji transkrypcji. W: I Konferencja Naukowa Komitetu Mikrobiologii PAN "W. J. H. Kunicki-Goldfinger mikrobiolog-filozof-mistrz", Warszawa, 22 października 2005.
32. Kamysz W., **Turecka K.** Short lipopeptide as preservative of drugs and cosmetics. W: I Konferencja Naukowa Komitetu Mikrobiologii PAN "W. J. H. Kunicki-Goldfinger mikrobiolog-filozof-mistrz", Warszawa, 22 października 2005.

33. Kamysz W., Rodziewicz-Motowidło S., **Turecka K.**, Prokopowicz M. The antibacterial activity of Temporin A and its analogues against strains used for the evaluation of preservatives. W: Peptides 2004 "Bridges Between Disciplines" : Proceedings of the Third International and Twenty-Eighth European Peptide Symposium, September 5-10, 2004, Prague, Czech Republic / ed. by M. Flegel, M. Fridkin, C. Gilon, J. Slaninova. Geneva : Kenes Int., 2005. PM=12.
34. Kamysz W., Rodziewicz-Motowidło S., **Turecka K.**, Prokopowicz M. The antibacterial activity of Temporin A and its analogues against strains used for the evaluation of preservatives. J. Pept. Sci. 2004; vol. 10, suppl., s. 180. 3rd International and 28th European Peptide Symposium, Prague, Czech Republic, September 5-10, 2004.
35. Kamysz W., Greber K., **Turecka K.**, Prokopowicz M., Łukasiak J., Nadolski P. Otrzymywanie i badania mikrobiologiczne syntetycznych polipeptydów pod kątem zastosowania w konserwacji farmaceutyków” W: VI Polskie Sympozjum "Proekologiczne pestycydy", Suche k/Poronina, 21-25 czerwiec 2004.
36. Nadolski P., Greber K., **Turecka K.**, Kamysz W. Synteza i badania mikrobiologiczne fragmentu mucyny MUC7. W: XIX Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego "Farmacja - tradycja i nowoczesność", Wrocław, 22-24 września 2004: streszcz. T. 2, S. 415-416.
37. Kamysz W., Nadolski P., **Turecka K.**, Prokopowicz M. Wpływ syntetycznych polipeptydów na wzrost wybranych bakterii tlenowych. W: XIX Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego "Farmacja - tradycja i nowoczesność", Wrocław, 22-24 września 2004: streszcz. T. 2, S, 417.
38. **Lewandowska K. (Turecka)**, Marcyjaniak M., Werel W. The contribution of the promoter -35 and -10 elements to RNA polymerase binding. Acta Biochim. Pol. 2003; vol. 50, suppl. 1, s. 171. 39th Meeting of the Polish Biochemical Society, Gdańsk, 16-20 September 2003: abstracts.
39. **Turecka K.**, Marcyjaniak M., Werel W. Ranga regionów -35 i -10 promotorowego DNA w wiązaniu polimerazy RNA. W: XXII Sesja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku, Gdańsk, 16 grudnia 2003 r.: streszczenia. S. 14 : bibliogr. 1 poz.
40. **Lewandowska K. (Turecka)**, Werel B., Werel W. Analiza kompleksów TetRB z sekwencją operatorową. W: XXXVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego, Poznań [11-14.IX] 2000: streszcz. S. 82-83, P04-34.
41. **Lewandowska K. (Turecka)**, Werel B., Werel W. Ekspresja, oczyszczanie i analiza oddziaływań Tet represora z sekwencją operatorową. W: XXI Sesja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku, 3 grudnia 1999: streszcz. S. 66, P-47.

6.8. Inne

Szkolenie z Mikrobiologii Farmaceutycznej w ramach specjalizacji diagnostów laboratoryjnych. Szkolenie pt. „Czystość mikrobiologiczna w produktach farmaceutycznych”, 2018.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę

6.1. Prowadzone zajęcia dydaktyczne:

- Ćwiczenia z Mikrobiologii dla III r. kierunku Farmacja – rok akademicki 2018/2019 (165 godzin), 2019/2020 (165 godzin), 2020/2021(laboratoria - 64 godziny, ćwiczenia – 44 godziny),
- Ćwiczenia z Mikrobiologii dla II r. kierunku Farmacja – rok akademicki 2020/2021(laboratoria 45 godzin)
- Ćwiczenia z Immunologii dla III r. kierunku Farmacja – rok akademicki 2018/2019 (40 godzin); 2019/2020 (40 godziny); 2020/2021(laboratoria - 18 godzin, ćwiczenia - 15 godzin)
- Ćwiczenie z Immunologii dla II r. kierunku Farmacja – rok akademicki 2020/2021(laboratoria - 16 godzin, ćwiczenia - 17 godzin)
- Ćwiczenie z Podstaw Mikrobiologii II r Analityki Medycznej rok akademicki 2018/2019 (60 godzin); 2019/2020 (60 godzin)
- Wykład fakultatywny „Wirusy-współczesne zagrożenia” w ramach bloku Farmacja kliniczna dla IV r. kierunku Farmacja – rok akademicki 2018/2019 (4 godziny), 2019/2020 (4 godziny), 2020/2021(4 godziny)
- Ćwiczenia z Mikrobiologii dla I roku Przemysł Farmaceutyczny i Kosmetyczny w ramach bloku Przedmiotów Biologicznych – rok akademicki 2018/2019 (12 godzin), 2019/2020 (12 godzin), 2020/2021 (14 godzin).

Wysoka ocena w ankietach dydaktycznych:

2021/2022 – wartość średnia 96%

2022/2023 – wartość średnia 98%

6.2. Osiągnięcia dydaktyczne:

- Autorstwo nowych ćwiczeń dla III roku kierunku Farmacja w ramach ćwiczeń z Mikrobiologii (autorstwo – Badanie jałowości leków i współautorstwo – Kontrola mikrobiologiczna żywności.)
- Opracowanie materiałów do ćwiczeń z Mikrobiologii dla Studentów III Farmacji (autorstwo lub współautorstwo 4 rozdziałów).
- Opracowanie materiałów do ćwiczeń z Podstaw Mikrobiologii Lekarskiej/Podstaw Mikrobiologii dla Studentów II Analityki Medycznej (autorstwo 1 rozdziału).
- Opracowanie materiałów do ćwiczeń z Biologii Molekularnej dla Studentów II Analityki Medycznej (współautor).

6.3. Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

Sprawowanie opieki naukowej w charakterze opiekuna merytorycznego prac magisterskich w latach 2003-2022:

Opiekun **11 prac magisterskich** Studentów Farmacji, w tym jednej nagrodzonej: **I Nagroda w Konkursie prac magisterskich na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w 2004 roku oraz I Nagroda w Konkursie Ogólnopolskim w 2004 roku.**

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

7.1. Szkolenia:

- Szkolenie: "Innovative use of biolog technology to the identification and phenotyping of microorganisms", 03.04.2014, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski;
- Szkolenie: "V Konferencja Naukowo-Szkoleniowa, Mikrobiologia Farmaceutyczna", Poznań, 27-29 Maj 2015, Narodowy Instytut Leków i Transpharmacia Education
- Szkolenie praktyczne: " Audyt w Laboratorium Mikrobiologicznym", Warszawa, 7-8 Grudzień 2016, Transpharmacia Education.
- VI Konferencja Naukowo-Szkoleniowa, Mikrobiologia Farmaceutyczna, 31 Maj - 02 czerwiec 2017, Polskie Towarzystwo Mikrobiologiczne i TRANSpharmacia
- Kurs dla Kadry Dydaktycznej GUMed „Pedagogika Dorosłych” w ramach projektu Poprawa jakości kształcenia studentów Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego poprzez rozwój infrastruktury dydaktycznej i wsparcie procesu nauczania o metody symulacji medycznej współfinansowanego przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020. Certyfikat ukończenia kursu.
- Szkolenie: „Mikrobiologia żywności dla nie-mikrobiologów i początkujących mikrobiologów żywności” – tajniki warsztatu laboratoryjnego. Lublin, 02.12.2021. Zaświadczenie ukończenia kursu.
- Antimicrobial resistance – theory and methods, kurs on-line autoryzowany przez Technical University of Denmark (DTU) i oferowany przez Coursera. Październik 2022. Certyfikat ukończenia kursu.
- Szkolenie “Praktyczne zastosowanie Pythona w naukach przyrodniczych i medycznych – dla początkujących”, Fundacja Tygiel. 06.12.2022 – 20.12.2022. Certyfikat ukończenia kursu.

7.2. Działalność organizacyjna na rzecz Uczelni:

- Członek Komisji Egzaminacyjnej na kierunku Przemysł Farmaceutyczny i Kosmetyczny 2019 rok, Sekretarz.
- Członek I Komisji weryfikującej dokumenty kandydatów ubiegających się o przyjęcie na I rok studiów na Wydziale Farmaceutycznym, kierunek Przemysł Farmaceutyczny i Kosmetyczny, studia II stopnia stacjonarne, 2022 rok
- Przewodnicząca I Komisji weryfikującej dokumenty kandydatów ubiegających się o przyjęcie na I rok studiów II stopnia na rok akademicki 2023/2024 na Wydziale Farmaceutycznym na kierunku: Przemysł farmaceutyczny i kosmetyczny.
- Rozliczanie godzin dydaktycznych w e-pensum od momentu powstania.

Katarzyna Twarda
(podpis wnioskodawcy)



Katarzyna Turecka

**Wykaz osiągnięć naukowych stanowiących
znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny**

Dziedzina: Nauki medyczne i nauk o zdrowiu

Dyscyplina: Nauki farmaceutyczne

Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej
Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk 2023

Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny

I. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH NAUKOWYCH ALBO ARTYSTYCZNYCH, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1. PKT 2 USTAWY

I.2. Cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b Ustawy;

1. **Turecka K.***, Waleron K. Inhibitors of bacterial transcription are compounds for potent antimicrobial drugs. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2013, 15(15), 1275-1285. DOI: 10.2174/1389201015666140508122947. **IF₂₀₁₃= 2.511, MEN₂₀₁₃= 30; IF₂₀₂₃= 2.829, MEN₂₀₂₃= 100.** * - autor korespondencyjny.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na koncepcji, zebraniu materiałów i napisaniu wstępnej wersji manuskryptu. Brałam istotny udział w edycji pracy, przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów i przygotowaniu wersji do druku. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

2. **Turecka K.***, Chylewska A., Kawiak A., Waleron K. Antifungal activity and mechanism of action of the Co(III) coordination complexes with diamine chelate ligands against reference and clinical strains of *Candida spp.* *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9, 1594. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01594. **IF₂₀₁₈= 4.259, MEN₂₀₁₈= 35; IF₂₀₂₃=6.064, MEN₂₀₂₃= 100.** * - autor korespondencyjny.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu większej części doświadczeń (z wyjątkiem badania cytotoksyczności związków na linii komórkowej HaCaT, badania z wykorzystaniem TEM oraz syntezy związków. Wykonane przeze mnie badania obejmują:

1. Ocena aktywności przeciwgrzybiczej kompleksów Co(III) z diaminowymi ligandami chelatującymi z wykorzystaniem metody seryjnych rozcieńczeń w podłożu płynnym (określenie wartości MIC and MFC)
2. Ocena możliwego efektu synergistycznego badanych związków koordynacyjnych i wybranych chemioterapeutyków na referencyjne i kliniczne szczepy grzybów z rodzaju *Candida*.
3. Sprawdzenie występowania oporności na badane związki w populacji szczepów klinicznych.
4. Badanie cytotoksyczności związków koordynacyjnych Co(III) – hemolytic assay
5. Ocena kształtowania oporności grzybów z rodzaju *Candida* na badane związki
6. Badanie mechanizmu działania związków koordynacyjnych Co(III) z diaminowymi ligandami organicznymi na grzyby z rodzaju *Candida*.

Mój udział to również: interpretacja wyników badań, przygotowanie i opis wykresów, tabel i zdjęć, napisanie wstępnej wersji manuskryptu. Brałam wiodący udział w jej edycji i odpowiadałam za ostateczny wygląd pracy przesłany do druku.

Mój wkład w powstanie pracy szacuję na 75%

3. **Turecka K.***, Chylewska A., Rychłowski M., Zakrzewska, Waleron K. Antibacterial activity of Co(III) complexes with diamine chelate ligands against broad spectrum of bacteria with DNA interaction mechanism. *Pharmaceutics*, 2021, 13, 946. DOI: 10.3390/pharmaceutics13070946. **IF_{2021/23}= 6.525**, **MEN_{2021/23}= 100**. * - autor korespondencyjny.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu większej części doświadczeń (z wyjątkiem syntezy związków, badania oddziaływania związków z DNA za pomocą spektrofotometru UV-Vis, badania z wykorzystaniem TEM oraz SEM. Wykonane przeze mnie badania obejmują:

1. Ocena aktywności przeciwbakteryjnej kompleksów Co(III) z diaminowymi ligandami chelatującymi z wykorzystaniem metody seryjnych rozcieńczeń w podłożu płynnym (określenie wartości MIC and MBC);
2. Ocena możliwego efektu synergistycznego badanych związków koordynacyjnych i wybranych antybiotyków na referencyjne i kliniczne szczepy bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych;
3. Sprawdzenie występowania oporności na badane związki w populacji szczepów klinicznych.;
4. Ocena kształtowania oporności bakterii na badane związki;
5. Badanie oddziaływania związków kompleksowych z bakteryjnym DNA (cleavage of DNA).

Mój udział to również: interpretacja wyników badań, przygotowanie i opis wykresów (z wyjątkiem 6 i 7), tabel i zdjęć, napisanie wstępnej wersji manuskryptu. Brałam wiodący udział edycji manuskryptu i odpowiadałam za ostateczny wygląd pracy przesłany do druku.

Mój wkład w powstanie pracy szacuję na 70%

4. **Turecka K.***, Chylewska A., Dąbrowska, A., Hałasa R., Orlewska C., Waleron K. Ru(II) oxygen sensors for Co(III) complexes and amphotericin B antifungal activity detection by phosphorescence optical respirometry. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24, 8744. [oi.org/10.3390/ijms24108744](https://doi.org/10.3390/ijms24108744). **IF₂₀₂₃= 6.208**, **MNiSW₂₀₂₃= 140**. * - autor korespondencyjny.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu pracy, doświadczeń i przeprowadzeniu wszystkich badań aktywności przeciwdrobnoustrojowej związków Co(III) względem szczepów referencyjnych i klinicznych grzybów z rodzaju Candida z wykorzystaniem metody seryjnych rozcieńczeń oraz fosforescencyjnej respirometrii optycznej wykorzystując biosensory oparte na Ru(II); przygotowanie biosensora Ru(II)dpp poprzez zatopienie w silikonie i opłaszczanie płytek 96-dolkowych.

Mój udział to również: interpretacja wyników badań, przygotowanie wszystkich wykresów, napisanie wstępnej wersji manuskryptu. Brałam wiodący udział w edycji manuskryptu i odpowiadałam za ostateczny wygląd pracy przesłany do druku.

Mój wkład w powstanie pracy szacuję na 65%.

Sumaryczny punkty IF i MEN w roku opublikowania:

IF = 19.503

MEN = 305

Sumaryczny punkty IF i MEN na dzień 17.06.2023

IF = 21.626

MEN = 440

II. WYKAZ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ ALBO ARTYSTYCZNEJ

1. Wykaz opublikowanych monografii naukowych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.1).

nie dotyczy

2. Wykaz opublikowanych rozdziałów w monografiach naukowych i podręcznikach.

1. Chylewska A., **Turecka K.**, Dąbrowska A., Werel W., Chmurzyński L. Aktywność bójcza połączeń koordynacyjnych kobaltu(III) z N,N'-donorowymi ligandami organicznymi. Na pograniczu chemii i biologii. 2011, T. 27/pod red. Henryka Koroniaka i Jana Barciszewskiego, Poznań : Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, S. 13-17
2. Ogryzek M., **Turecka K.**, Dąbrowska A., Chmurzyński L., Chylewska A. Rola połączeń koordynacyjnych Ru(III) z pochodnymi pirazyny w przetrwaniu bakterii i grzybów. W: Na pograniczu chemii i biologii. 2013, T. 31/pod red. Henryka Koroniaka i Jana Barciszewskiego, Poznań : Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, S. 185-190.
3. Chylewska A., **Turecka K.**, Dąbrowska A., Chmurzyński L. Aktywność mikrobiologiczna jednordzeniowych połączeń koordynacyjnych Cu(II) z witaminą B6. Na pograniczu chemii i biologii. 2013, T. 31/pod red. Henryka Koroniaka i Jana Barciszewskiego, Poznań : Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, S. 179-184.

4. Wykaz członkostwa w redakcjach naukowych monografii.

nie dotyczy

5. Wykaz opublikowanych artykułów w czasopismach naukowych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.2).

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (zaczynając od najnowszych)

1. Różga-Wijas, K., Ganisz, T., Miksza, B., Makowski, T., Knopik, L., **Turecka K.**, Waleron K. The new photosensitive cellulosic materials based on phenosafranin-modified silsesquioxane polymer for bactericidal applications. *Cellulose* (zaakceptowane do publikacji). IF₂₀₂₃=6.123 (niewliczone do dorobku).

Publikacja nr 1 niewymieniona w punkcie I2

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na koncepcji, zaplanowaniu oraz wykonaniu części badań mikrobiologicznych obejmujących określenie aktywności przeciwdrobnoustrojowych zmodyfikowanych arkuszach celulozy pokrytych fotouczulaczem (PSF – fenylosafraniną) w liczbie 20 sztuk (badanie skomplikowane, wieloetapowe, wykonane w 3 powtórzeniach) oraz badanie lizy erytrocytów dla wszystkich arkuszy. Brałam także udział w interpretacji wyników mikrobiologicznych oraz wyników dotyczących badania cytotoksyczności z wykorzystaniem erytrocytów oraz napisaniu tych części manuskryptu.

Mój udział procentowy szacuję na 30%.

2. Hałasa R., **Turecka K.**, Smoktunowicz M., Mizerska U., Orlewska, C. Application of tris-(4,7-diphenyl-1,10 phenanthroline)ruthenium(II) dichloride to detection of microorganisms in pharmaceutical products. *Pharmaceuticals* 2023, 16, 856. **IF₂₀₂₃=5.215, MEN₂₀₂₃=100.**

Publikacja nr 2 niewymieniona w punkcie I2

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na koncepcji oraz edycji manuskryptu zarówno pod względem merytorycznym jak i językowym.

Mój udział procentowy szacuję na 25%.

3. **Turecka K.***, Chylewska A., Dąbrowska, A., Hałasa R., Orlewska C., Waleron K. Ru(II) oxygen sensors for Co(III) complexes and amphotericin B antifungal activity detection by phosphorescence optical respirometry. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24, 8744. **IF₂₀₂₃=6.208, MEN₂₀₂₃=140.** * - autor korespondencyjny.
4. **Turecka K.***, Chylewska A., Rychłowski M., Zakrzewska, Waleron K. Antibacterial activity of Co(III) complexes with diamine chelate ligands against broad spectrum of bacteria with DNA interaction mechanism. *Pharmaceutics*, 2021, 13, 946. DOI: 10.3390/pharmaceutics13070946. **IF_{2021/23}= 6.525, MEN_{2021/23}= 100.** * - autor korespondencyjny.
5. Różga-Wijas, K., **Turecka K*.**, Bąk-Sypeń I., Narajczyk M., Waleron K. (2021). "Cationic Phenosafranin Photosensitizers for Inactivation of Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria", *Int. J. Mol. Sci.* 22(24), 13373. **IF_{2021/23}=6.208, MEN_{2021/23} 140.** * - autor korespondencyjny.

Publikacja nr 5 niewymieniona w punkcie I2.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu, wykonaniu badań mikrobiologicznych (antybakteryjne badania fotodynamiczne in vitro, ocena wiązania POSSPSF, iBuPOSSPSF and POSSPSFDAU do komórek bakteryjnych), przygotowaniu materiałów do preparatów do mikroskopu konfokalnego i transmisyjnego. Mój udział to również: interpretacja wyników badań mikrobiologicznych, przygotowanie i opis wykresów 6, 7, 10 oraz zdjęć 9. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

6. Jońca J., Stachowska A., Chylewska A., **Turecka K.**, Waleron K., Waleron M. (2021). „Practical considerations in the application of a polypyridyl complex of Ru(II) in physiological and biochemical studies of *Pectobacterium* spp. and other bacteria”. *Eur. J. Plant Pathol.*, 159, 2, 371-383. **IF₂₀₂₁=1.582, MEN₂₀₂₁= 100.**

Publikacja nr 6 niewymieniona w punkcie I2.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w interpretacji części wyników i sprawdzeniu/ocenie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 10%

7. **Turecka K.***, Chylewska A., Kawiak A., Waleron K. Antifungal activity and mechanism of action of the Co(III) coordination complexes with diamine chelate ligands against reference and clinical strains of *Candida* spp. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9, 1594. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01594. **IF₂₀₁₈= 4.259, MEN₂₀₁₈= 35; IF₂₀₂₃=6.064, MEN₂₀₂₃= 100.** * - autor korespondencyjny.
8. Ruczyński J., Rusiecka I., **Turecka K.**, Kozłowska A., Alenowicz M., Gągało I., Kawiak A., Rekowski P., Waleron K., KOCIĆ I. „Transportan 10 improves the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin”. *Sci. Rep.* 2019, 9, ID 4237, 1-15.
IF₂₀₁₉= 3.998, MEN₂₀₁₉= 140; IF₂₀₂₃=4.379, MEN₂₀₂₃=140.

Publikacja nr 8 niewymieniona w punkcie I2.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu części badań mikrobiologicznych (badanie aktywności koniugatów Van-TP10, Określenie oddziaływań pomiędzy Van i TP10) oraz badanie lizy erytrocytów. Brałam także udział w interpretacji wyników mikrobiologicznych oraz wyników dotyczących badania cytotoksyczności z wykorzystaniem erytrocytów, a także napisaniu tych części manuskryptu. Brałam także aktywny udział w udzielaniu odpowiedzi Recenzentom. Mój udział procentowy szacuję na 25%.

9. Mizerska U., Hałasa, R., **Turecka, K.**, Chojnowski J., Pospiech P., Fortuniak, W., Słomkowski S., Makowski, T., Machnowski W. (2018) "Bacterial cell killing properties of silver loaded polysiloxane microspheres", *J. Material Science., Biomaterials*, 53, 7125-7137. **IF₂₀₁₈=2.599, MEN₂₀₁₈=30. IF₂₀₂₃=4.682, MEN₂₀₂₃=100.**

Publikacja nr 9 niewymieniona w punkcie I2.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu części badań mikrobiologicznych (określenie właściwości przeciwdrobnoustrojowych (MIC/MBC), pomoc w interpretacji i opisie wyników mikrobiologicznych. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

10. Chylewska A., Ogryzek M., Głębocka A., Sikorski A., **Turecka K.**, Raczyńska E.D., Makowski M. (2016). „Crystalline pirazine-2-amidoxime isolated by diffusion method and its structural and behavioral analysis in the context of crystal engineering and microbiological activity”. *RSC Adv*, 6, 64499-64512. **IF₂₀₁₆=3.907, MEN₂₀₁₆= 30, IF₂₀₂₃= 4.036, MEN₂₀₂₃=100.**

Publikacja nr 10 niewymieniona w punkcie I2.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu badań mikrobiologicznych oraz opisie i interpretacji wyników tych badań. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

11. Ogryzek M., Chylewska A., Królicka A., Banasiuk R., **Turecka K.**, Lesiak D., Nidzworski D., Makowski M. (2016). „Coordination chemistry of pyrazine derivatives analogues of PZA: design, synthesis, characterization and biological activity”. *RSC Advances*, 6, 52009-52025. **IF₂₀₁₆=3.907, MEN₂₀₁₄= 30; IF₂₀₂₃=4.036, MEN₂₀₂₃=100.**

Publikacja nr 11 niewymieniona w punkcie I2.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu badań mikrobiologicznych oraz opisie i interpretacji wyników tych badań. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

12. Hałasa R., **Turecka K.**, Orlewska C., Werel W. (2014). „Comparison of fluorescence optical respirometry and microbroth dilution methods for testing antimicrobial compounds”. *J. Microbiol. Methods*, vol. 107, s. 98-105. **IF₂₀₁₄=2.026, MEN₂₀₁₄=25; IF₂₀₂₃=2.622, MEN₂₀₂₃=70.**

Publikacja nr 12 niewymieniona w punkcie I2.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu płytek do fluorescencyjnej respirometrii optycznej, pomocy w pisaniu i edycji manuskryptu, sprawdzeniu poprawności języka angielskiego. Brałam też aktywny udział w udzielaniu odpowiedzi Recenzentom. Mój udział procentowy szacuję na 25%.

13. **Turecka K.***, Waleron K. Inhibitors of bacterial transcription are compounds for potent antimicrobial drugs. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2013, 15(15), 1275-1285. DOI: 10.2174/1389201015666140508122947. **IF₂₀₁₃= 2.511, MEN₂₀₁₃= 30; IF₂₀₂₃= 2.829, MEN₂₀₂₃= 100.** * - autor korespondencyjny.
14. Chylewska A., **Turecka K.**, Dąbrowska W., Werel W., Chmurzyński L. (2013). „Synthesis, physicochemical characterization and antimicrobial activity of Co(III) complexes with diamine chelate ligands”. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry (IJAPBC)*, 2(3), 454-464.

Publikacja nr 14 niewymieniona w punkcie I2.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu, wykonaniu, interpretacji i opisie badań mikrobiologicznych. Mój udział procentowy szacuję na 25%.

15. Fortuniak W., Mizerska U., Chojnowski, J., Basińska T., Słomkowski S., Chehimi M.M., Konopacka A., **Turecka K.**, Werel W. "Polysiloxanes with quaternary ammonium salt biocidal functions and their behavior when incorporated into a silicone elastomer network". *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, 2011, 21 (3), 576-589, **IF₂₀₁₁=1.452, MEN₂₀₁₀=25; IF₂₀₂₃=3.518, MEN₂₀₂₃=70.**

Publikacja nr 15 niewymieniona w punkcie I2

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu, wykonaniu, opisie i interpretacji badań mikrobiologicznych. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

16. Mizerska U., Fortuniak W., Chojnowski J., **Turecka K.**, Konopacka A., Werel W. (2010), "Antimicrobial siloxane statistical and graft copolymers substituted with t-butylamine and t-butylammonium biocidal functions. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, 20(3), 554-563., IF₂₀₁₀=1.473, MEN₂₀₁₀=32; IF₂₀₂₃=3.518, MEN=70.

Publikacja nr 16 niewymieniona w punkcie I2.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu, wykonaniu, opisie i interpretacji badań mikrobiologicznych. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

1. Kamysz W., **Turecka K.** (2005), „Antimicrobial preservative effectiveness of natural peptide antibiotics”. *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.*; vol. 62, nr 5, s. 341-344. MEN₂₀₀₅=6.0; IF₂₀₂₃=0.555, MEN₂₀₂₃=40.
2. Kamysz W., Greber K., **Turecka K.**, Łukasiak J., Okrój M. (2004). The effect of temporin A and its retro-analogue on aerobic bacteria.” *Pol. J. Cosmetol.*, nr 3, s. 204-208. MEN₂₀₀₅=2.0;
3. Vonk E.C., Lewandowska K. (Turecka), Claessens H.A., Kaliszan R., Cramers C. A. (2003). „Quantitative structure-retention relationships in reversed-phase liquid chromatography using several stationary and mobile phases”. *J. Sep. Sci.*; vol. 26, nr 9/10, s. 777-792. IF₂₀₀₃=2.108, MEN₂₀₀₃=11.0; IF₂₀₂₃=3.614, MNiSW= 70.

6. Wykaz osiągnięć projektowych, konstrukcyjnych, technologicznych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.3).

nie dotyczy

7. Wykaz publicznych realizacji dzieł artystycznych (z zaznaczeniem pozycji niewymienionych w pkt I.3).

nie dotyczy

8. Wykaz wystąpień na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych lub artystycznych, z wyszczególnieniem przedstawionych wykładów na zaproszenie i wykładów plenarnych.

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (zaczynając od najnowszych)

1. **Turecka, K.**, Hałasa, R., Chylewska, A., Orlewska, C., Waleron, K. The study of antimicrobial activity of synthesized and natural-source chemical compounds by optical fluorescence respirometry using a Ru(II)-based oxygen-sensitive sensor. W: 8th Edition

of Global Conference on Pharmaceutics and Novel Drug Delivery Systems : Pharma 2023, virtual event, 13-14 March 2023: book of abstracts.

Wystąpienie ustne - zaproszenie.

2. **Turecka K.**, Chylewska A., Kawiak A., Waleron K. Are the Co(III) complexes with diamine chelate ligands a response to new antifungal compounds? w 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (ECMC 2022) by MDPI, on-line, 01-30 November 2022. <https://doi.org/10.3390/ECMC2022-13231> (<https://sciforum.net/paper/view/13231>).
3. Hałasa R., **Turecka K.**, Orlewska C. The use of fluorescent optical respirometry for microbiological development and evaluation of pharmaceutical preparations, w 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (ECMC 2022) by MDPI, on-line, 01-30 November 2022. <https://doi.org/10.3390/ECMC2022-13256> (<https://sciforum.net/paper/view/13256>).
4. Różga-Wijas, K., **Turecka K.**, Bąk-Sypeń I., Narajczyk M., Waleron K. Cationic Phenosafranin Photosensitizers for Inactivation of Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria”, International Union of Microbiological Societies, The on-line edition, 20 – 22.07.2022.
5. Pogorzelska, A., Sławiński, J., Miś, D., **Turecka, K.** New 3-(3-benzenesulfonylguanidinył)thiourea derivatives with activity against methicillin-resistant Staphylococcus spp., w 7th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (ECMC 2021), on-line, [Basel, Switzerland], 01-30 November 2021.
6. **Turecka K.**, Chylewska A., Kawiak A., Waleron K. Związki koordynacyjne Co(III) z diaminowymi ligandami chelatującymi wykazują znaczącą aktywność przeciw grzybom z rodzaju Candida uszkadzając błonę komórkową mitochondrium i retikulum endoplazmatycznego”, XXV Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego z OML Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk, 07-08.12.2018.
7. Sączewski F., Kornicka A., Gzella K., **Turecka K.**, Gdaniec M. Synthesis and structure of novel (Z)-1-[1-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2-phenylvinyl]-1H-indole derivatives with potential biological activity, IX Konferencja Chemii Medycznej, Lublin, 13-15.09.2018.
8. Gzella K., Kornicka A., **Turecka K.**, Gdaniec M. Synteza, struktura i aktywność biologiczna nowych pochodnych (Z)-1-[1-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2-fenyłowinylo]-1H-indolu, XXV Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego z OML Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk, 07-08.12.2018.
9. **Turecka K.**, Chylewska A., Hałasa R., Waleron K. Badanie żywotności komórek grzybów z rodzaju Candida: fluorescencyjna respirometria optyczna. Ogólnopolska Konferencja Biotechnologów i Mikrobiologów BIOMILLENIUM 2017: "Trendy i rozwiązania w biotechnologii i mikrobiologii", Gdańsk, 6-8 września 2017. W: Post. Mikrobiol. 2017; t. 56, supl. 2, s. 89. Czasopismo umieszczone na liście Filadelfijskiej.
10. Jońca J., Mazurowska A., Chylewska A., **Turecka K.**, Waleron M., Waleron W. Zastosowanie biosensorów tlenowych w testach fizjologiczno-biochemicznych

patogenów roślinnych z rodzaju *Pectobacterium*. Ogólnopolska Konferencja Biotechnologów i Mikrobiologów BIOMILLENIUM 2017: "Trendy i rozwiązania w biotechnologii i mikrobiologii", Gdańsk, 6-8 września 2017. W: Post. Mikrobiol. 2017; t. 56, supl. 2, s. 88. Czasopismo umieszczone na liście Filadelfijskiej.

11. **Turecka K.**, Hałas R., Chylewska A., Waleron K. Fluorescencyjna respirometria optyczna: ocena aktywności przeciwrzybiczej związków koordynacyjnych kobaltu(III) z diaminowymi ligandami chelatującymi. W: XXVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów "Mikrobiologia - nowe wyzwania, nowe możliwości". Bydgoszcz, 25-27 września 2016 r.
12. **Turecka K.**, Chylewska A., Kawiak A., Waleron K. Związki koordynacyjne kobaltu(III) z diaminowymi ligandami chelatującymi wykazują znaczącą aktywność przeciw grzybom z rodzaju *Candida*. XXVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów "Mikrobiologia - nowe wyzwania, nowe możliwości". Bydgoszcz, 25-27 września 2016 r.
13. **Turecka K.**, Chylewska A., Hałas R., Waleron K. Coordination compounds of Co(III) with N,N'-donor organic ligands exhibit significant antimicrobial activity. 6th International Weigl Conference on Microbiology, Gdańsk, July 8th-10th 2015: abstracts in Acta Biochim. Pol. (2015), vol. 62, suppl. 2, s. 116. Czasopismo umieszczone na liście Filadelfijskiej.
14. Hałas R., **Turecka K.**, Orlewska C. „Fluorescence optical respirometry: an interesting method for testing antimicrobial compounds”. 6th International Weigl Conference on Microbiology, Gdańsk, July 8th-10th 2015: abstracts w Acta Biochim. Pol. (2015), vol. 62, suppl. 2, s. 150, bibliogr. 3 poz. Czasopismo umieszczone na liście Filadelfijskiej
15. Greber K.E., **Turecka K.**, Sawicki W. Short cationic lipopeptides as preservatives of emulsion system. W: 5th International Meeting on Anti-microbial Peptides, London, [UK], September 7-8, (2015) S. 15 : Bibliogr. 1 poz.
16. Chylewska A., Ogryzek M., **Turecka K.**, Makowski M. Relationships between the structure and antimicrobial activity of the new complexes of Co(II) with pyrazine derivatives. [Dokument elektroniczny]; W: 22nd International Student Scientific Conference for Students and Young Doctors, Gdańsk, 24-26 April 2014: abstract book, s. 62.
17. Ogryzek M., Chylewska A., **Turecka K.**, Makowski M. Role of novel ruthenium(III) complexes with N,N-donor chelate ligands in survival of fungus and bacteria cell culture. [Dokument elektroniczny]; W: 22nd International Student Scientific Conference for Students and Young Doctors, Gdańsk, 24-26 April 2014 : abstract book, s. 58.
18. **Turecka K.**, Chylewska A., Waleron K. Kompleksy Co(III) z ligandami diaminowymi zapewniają ochronę i redukują kłopotliwy biofilm bakteryjny. W: I Ogólnopolska Konferencja "Drobnoustroje w świecie człowieka - Drobnoustroje oportunistyczne", Bydgoszcz, 18-20 września 2014 r., [1] k.

19. Chylewska A., Ogryzek M., **Turecka K.**, Chmurzyński L., Makowski M. Cobalt(II) complexes with pyrazine derivatives: chemical and antimicrobial properties. W: Modeling, molecules, processes and properties: Central European School on Physical Organic Chemistry, Przesieka, 26-30 of May 2014, S. 33: Bibliogr. 3 poz.
20. Ogryzek M., Chylewska A., **Turecka K.**, Chmurzyński L., Makowski M. Synthesis and antimicrobial properties of novel ruthenium(III) complexes with pyrazine derivatives. W: Modeling, molecules, processes and properties : Central European School on Physical Organic Chemistry, Przesieka, 26-30 of May 2014, S. 60: Bibliogr. 3 poz.
21. Chylewska A., **Turecka K.**, Zarzeczńska D., Dąbrowska A., Werel W., Chmurzyński L. Potentiometric, spectroscopic study of nickel(II) ion binding by pyridoxamine, pyridoxine and pyridoxal and their antimicrobial activity. 55. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego "Chemia dla środowiska i cywilizacji", Białystok, 16-20 września 2012 : materiały zjazdowe, S. 100
22. Chylewska A., **Turecka K.**, Hałasa R., Dąbrowska A., Werel W., Chmurzyński L. Reactions of commercial ruthenium(III) chlorides with N,N-donor chelate ligands and antimicrobial activity this type complexes. W: 55. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego "Chemia dla środowiska i cywilizacji", Białystok, 16-20 września 2012: materiały zjazdowe, S. 100-101.
23. Konopacka A., **Turecka K.**, Werel W., Mizerska U., Fortuniak W., Chojnowski J. Mikrobiologiczne analizy przeciwbakteryjnych właściwości polisiloksanów. W: XXI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego "Farmacja polska na tle Unii Europejskiej", Gdańsk, 12-15 września 2010 : streszczenia/red. Joanna Cach, S.
24. Mizerska U., Fortuniak W., Chojnowski J., Janikowska G., Konopacka A., **Turecka K.**, Werel W. Krzemooorganiczne polimery biobójcze. W: 52. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego oraz Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Łódź, 12-16 września 2009 : streszczenia, s. 129.
25. Mizerska U., Fortuniak W., Chojnowski J., **Turecka K.**, Konopacka A., Werel W. Synthesis and antimicrobial activity of polysiloxanes with t-butylamine groups. W: 5th European Silicon Days, Vienna, Austria, 20-22 September 2009: programme, abstracts and list of participants.

Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora (zaczynając od najnowszych)

1. **Turecka K.**, Werel W. Promoter A1 of the phage T7 with modified -35 element forms open complex with E. coli RNA polymerase holoenzyme. Acta Biochim. Pol. 2006; vol. 53, suppl. 1, s.160. Abstracts of the 41st Meeting of the Polish Biochemical Society, Białystok, 12-15 September 2006. Czasopismo umieszczone na liście Filadelfijskiej.
2. Nadolski P., **Turecka K.**, Kamysz W. Influence of inoculum concentration for minimal inhibitory concentration of antimicrobial peptides. W: 18th Polish Peptide Symposium, Wrocław, 4-8 September 2005.

3. Greber K., **Turecka K.**, Łukasiak J., Kamysz W. Synthesis and antibacterial activity of citropin 1.1 and its truncated analogues. W: 18th Polish Peptide Symposium, Wrocław, 4-8 September 2005.
4. **Turecka K.**, Werel W. The promoter fragment with -35 region entirely modified forms open complex with polymerase RNA holoenzyme but is not able to RNA synthesis. *Acta Biochim. Pol.* 2005; vol. 52, suppl. 1, s. 28. 40th Meeting of the Polish Biochemical Society, Lublin, 19-23 September 2005 : abstracts. Czasopismo umieszczone na liście Filadelfijskiej.
5. Kamysz W., Nadolski P., **Turecka K.** Naturalne antybiotyki. W: I Konferencja Naukowa Komitetu Mikrobiologii PAN "W. J. H. Kunicki-Goldfinger mikrobiolog-filozof-mistrz", Warszawa, 22 października 2005.
6. **Turecka K.**, Werel W. Rola niespecyficznego oddziaływania białko-DNA w procesie inicjacji transkrypcji. W: I Konferencja Naukowa Komitetu Mikrobiologii PAN "W. J. H. Kunicki-Goldfinger mikrobiolog-filozof-mistrz", Warszawa, 22 października 2005.
7. Kamysz W., **Turecka K.** Short lipopeptide as preservative of drugs and cosmetics. W: I Konferencja Naukowa Komitetu Mikrobiologii PAN "W. J. H. Kunicki-Goldfinger mikrobiolog-filozof-mistrz", Warszawa, 22 października 2005.
8. Kamysz W., Rodziewicz-Motowidło S., **Turecka K.**, Prokopowicz M. The antibacterial activity of Temporin A and its analogues against strains used for the evaluation of preservatives. W: Peptides 2004 "Bridges Between Disciplines" : Proceedings of the Third International and Twenty-Eighth European Peptide Symposium, September 5-10, 2004, Prague, Czech Republic / ed. by M. Flegel, M. Fridkin, C. Gilon, J. Slaninova. Geneva : Kenes Int., 2005.
9. Kamysz W., Rodziewicz-Motowidło S., **Turecka K.**, Prokopowicz M. The antibacterial activity of Temporin A and its analogues against strains used for the evaluation of preservatives. *J. Pept. Sci.* 2004; vol. 10, suppl., s. 180. 3rd International and 28th European Peptide Symposium, Prague, Czech Republic, September 5-10, 2004.
10. Kamysz W., Greber K., **Turecka K.**, Prokopowicz M., Łukasiak J., Nadolski P. Otrzymywanie i badania mikrobiologiczne syntetycznych polipeptydów pod kątem zastosowania w konserwacji farmaceutyków” W: VI Polskie Sympozjum "Proekologiczne pestycydy", Suche k/Poronina, 21-25 czerwiec 2004.
11. Nadolski P., Greber K., **Turecka K.**, Kamysz W. Synteza i badania mikrobiologiczne fragmentu mucyny MUC7. W: XIX Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego "Farmacja - tradycja i nowoczesność", Wrocław, 22-24 września 2004: streszcz. T. 2, S. 415-416.
12. Kamysz W., Nadolski P., **Turecka K.**, Prokopowicz M. Wpływ syntetycznych polipeptydów na wzrost wybranych bakterii tlenowych. W: XIX Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego "Farmacja - tradycja i nowoczesność", Wrocław, 22-24 września 2004: streszcz. T. 2, S. 417.

13. Lewandowska K. (**Turecka**), Marcyjaniak M., Werel W. The contribution of the promoter -35 and -10 elements to RNA polymerase binding. Acta Biochim. Pol. 2003; vol. 50, suppl. 1, s. 171. 39th Meeting of the Polish Biochemical Society, Gdańsk, 16-20 September 2003: abstracts.
 14. **Turecka K.**, Marcyjaniak M., Werel W. Ranga regionów -35 i -10 promotorowego DNA w wiązaniu polimerazy RNA. W: XXII Sesja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku, Gdańsk, 16 grudnia 2003 r.: streszczenia. S. 14 : bibliogr. 1 poz. MNiSW2003=0.250.
 15. Lewandowska K. (**Turecka**), Werel B., Werel W. Analiza kompleksów TetRB z sekwencją operatorową. W: XXXVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego, Poznań [11-14.IX] 2000: streszcz. S. 82-83, P04-34.
 16. Lewandowska K. (**Turecka**), Werel B., Werel W. Ekspresja, oczyszczanie i analiza oddziaływań Tet represora z sekwencją operatorową. W: XXI Sesja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku, 3 grudnia 1999: streszcz. S. 66, P-47.
9. Wykaz udziału w komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji krajowych lub międzynarodowych, z podaniem pełnionej funkcji.

VI Ogólnopolska Mikrobiologiczna Konferencja Naukowa Microbs, 24.06.2022. Aktywne uczestnictwo w pracach Komitetu Naukowego.

10. Wykaz uczestnictwa w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych, z podziałem na projekty zrealizowane i będące w toku realizacji, oraz z uwzględnieniem informacji o pełnionej funkcji w ramach prac zespołów.
- 1. Projekt Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego RP (MPK 648 ZF 02), z dotacji projakościowej, w ramach programu Krajowe Centrum Badań Wiodących (KNOW) na lata 2012-2017:**
- a. Wniosek o dofinansowanie zakupu materiałów i odczynników potrzebnych do realizacji nowych zadań badawczych p.t. "Czy związki koordynacyjne Co(III) z N,N'-donorowymi ligandami organicznymi mogą być źródłem nowych związków do walki z biofilmami bakteryjnymi?" Kierownik Projektu;
 - b. Wniosek o dofinansowanie zlecenia usług zewnętrznych związanych z realizacją zadania badawczego p.t. "Czy związki koordynacyjne Co(III) z N,N'-donorowymi

ligandami organicznymi mogą być źródłem nowych związków do walki z biofilmami bakteryjnymi. Kierownik Projektu;

- a. Skaningowy Mikroskop Elektronowy
- b. Transmisyjny Mikroskop Elektronowy.

Przyznane finansowanie łącznie 25 000PLN

1. Udział w projektach:

- a. Grant MNiSW N N205 012834, pt.: „Synteza polimerów i materiałów krzemowych z bioaktywnymi grupami” (w ramach współpracy z Zakładem Inżynierii Materiałów Polimerowych, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN), **wykonawca – badania mikrobiologiczne**
- b. Grant NCN UMO - 2019/33/B/ST4/00031, pt. ”Synteza i właściwości biochemiczne pochodnych antybiotyków sulfonamidowych z analizą zmian ich profili bionieorganicznych wskutek kompleksowania z trójwartościowymi jonami metali (Ru, Rh, Os, Ir)” w ramach współpracy z Katedrą Chemii Bionieorganicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański; **wykonawca – badania mikrobiologiczne;**
- c. DS/531-T120-D601-20 (w ramach współpracy z Uniwersytetem Gdańskim),
wykonawca
- d. DS/530-8236-D601-16 (w ramach współpracy z Uniwersytetem Gdańskim),
wykonawca
- e. BMN 538-8236-B022-15 (w ramach współpracy z Uniwersytetem Gdańskim),
wykonawca
- f. BMN 538-8236-B363-17 (w ramach współpracy z Uniwersytetem Gdańskim),
wykonawca.

2. Wykaz członkostwa w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych wraz z informacją o pełnionych funkcjach.

Polskie Towarzystwo Mikrobiologów, obecnie nie pełnię funkcji

3. Wykaz staży w instytucjach naukowych lub artystycznych, w tym zagranicznych, z podaniem miejsca, terminu, czasu trwania stażu i jego charakteru.

- **Laboratorium Analizy Instrumentalnej, Politechnika, Eindhoven, Holandia. Program Socrates/Erasmus, marzec-wrzesień 2000; jednostka delegująca: Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny.**

Publikacja: Vonk E.C., Lewandowska K. (Turecka), Claessens H.A., Kaliszan R., Cramers C. A. (2003). „Quantitative structure-retention relationships in reversed-phase liquid chromatography using several stationary and mobile phases”. J. Sep. Sci.; vol. 26, nr 9/10, s. 777-792. **IF₂₀₀₃=2.108, MNiSW₂₀₀₃=11; IF₂₀₂₃=3.614, MNiSW₂₀₂₃=70.**

- **Katedra Biotechnologii, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii, Uniwersytet Gdański i Gdański Uniwersytet Medyczny, Luty-Wrzesień 2014. Staż naukowy.**

Podczas stażu prowadziłam badania aktywności przeciwbakteryjnej połączeń peptydów i związków fotoczułych z wykorzystaniem antybakteryjnej terapii fotodynamicznej.

4. Wykaz członkostwa w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism wraz z informacją o pełnionych funkcjach (np. redaktora naczelnego, przewodniczącego rady naukowej, itp.).

Antibiotics, Special Issue: „Design and Synthesis of Novel Antibiotics”, October 2022 – 30 June 2023, Guest Editor.

https://www.mdpi.com/journal/antibiotics/special_issues/1E91M5A6DK

5. Wykaz recenzowanych prac naukowych lub artystycznych, w szczególności publikowanych w czasopismach międzynarodowych.

Recenzowałam artykuły złożone do takich czasopism jak:

- *Scientific Reports*, IF= 4.996, MNiSW= 140 (1 artykuł),
- *American Journal of Plant Biology*, (1 artykuł),
- *Microorganisms*, IF=4.926, MNiSW=40 (2 artykuły),
- *Applied Sciences* IF=2.838, MNiSW=100 (1 artykuł),
- *Pharmaceutics* IF=6.525, MNiSW=100 (3 artykuły),
- *International Journal of Molecular Science* IF=6.208, MNiSW=140 (1 artykuł),
- *Plants* IF=4.658, MNiSW=70 (1 artykuł)

Tematyka recenzowanych przeze mnie prac dotyczyła oceny aktywności przeciwdrobnoustrojowej (przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej), mechanizmów działania związków chemicznych o różnym charakterze, ich cytotoksyczności oraz potencjalnego zastosowania.

1. Wykaz uczestnictwa w programach europejskich lub innych programach międzynarodowych.

nie dotyczy

2. Wykaz udziału w zespołach badawczych, realizujących projekty inne niż określone w pkt. II.9.
nie dotyczy
3. Wykaz uczestnictwa w zespołach oceniających wnioski o finansowanie badań, wnioski o przyznanie nagród naukowych, wnioski w innych konkursach mających charakter naukowy lub dydaktyczny.
nie dotyczy

III. WSPÓŁPRA Z OTOCZENIEM SPOŁECZNYM I GOSPODARCZYM

1. Wykaz dorobku technologicznego.
nie dotyczy
2. Współpraca z sektorem gospodarczym.
nie dotyczy
3. Wykaz uzyskanych praw własności przemysłowej, w tym uzyskanych patentów krajowych lub międzynarodowych.

Uzyskany Patent: Fortuniak W., Mizerska U., Chojnowski J., Basińska T., Słomkowski S., Konopacka A., Turecka K., Werel W., 09.02.2011. Patent Nr 219655 za wynalazek pt. „Elastomer silikonowy do ochrony przed drobnoustrojami chorobotwórczymi oraz przedmieszka z tego elastomeru”. Patent autoryzowany przez Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi oraz Gdański Uniwersytet Medyczny.

4. Wykaz wdrożonych technologii.
nie dotyczy
5. wykaz wykonanych ekspertyz lub innych opracowań wykonanych na zamówienie instytucji publicznych lub przedsiębiorców.
nie dotyczy
6. Wykaz udziału w zespołach eksperckich lub konkursowych.
7. Wykaz projektów artystycznych realizowanych ze środowiskami pozaartystycznymi.
nie dotyczy

IV. DANE NAUKOMETRYCZNE

1. Sumaryczny Impact Factor publikacji:

- w roku opublikowania (według Journal Citation Reports):

Osiągnięcie naukowe	IF = 19.503
Pozostałe prace	IF = 34.362
Razem	IF = 53.978

- na dzień 17.06.20223 (według Journal Citation Reports):

Osiągnięcie naukowe	IF = 21.626
Pozostałe prace	IF = 43.965
Razem	IF = 65.591

2. Liczba cytowań publikacji z dn. 17.06.2023 (wg Web of Science oraz Scopus)

	Web of Science	Scopus
Osiągnięcie naukowe	42 (39)	51 (bez autocyt. 47)
Pozostałe prace	149 (146)	173 (bez autoc. 168)
Razem	191	224
	185 (bez autocyt.)	215 (bez autocyt.)

3. Index Hirscha według bazy Web of Science (WoS): 8, według bazy Scopus: 9
(na dzień 17.06.2023)

4. Liczba punktów MEN:

- w roku opublikowania:

Osiągnięcie naukowe	305
Pozostałe prace	683
Razem	988

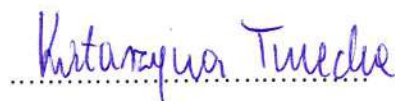
- na dzień 17.06.20223 (wg Załącznika do komunikatu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 18 grudnia 2019 r.):

Osiągnięcie naukowe	440
Pozostałe prace	1100
Razem	1540

Informacje zawarte w pkt. IV powinny wskazywać również na bazę danych, na podstawie której zostały podane.

Przy wyborze tej bazy należy zwracać uwagę na specyfikę dziedziny i dyscypliny naukowej, w której kandydat ubiega się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Rada Doskonałości Naukowej informuje, że podawanie danych naukometrycznych – w opinii Rady Doskonałości Naukowej – jest wskazane i zalecane, wynika to także ze stosowanej powszechnie praktyki przez samych kandydatów ubiegających się o awans naukowy. Należy jednak podkreślić, że podane we wnioskach o wszczęcie postępowania awansowego dane naukometryczne nie mogą stanowić kryterium oceny dorobku naukowego Kandydata dla podmiotów doktoryzujących, habilitujących oraz samej Rady Doskonałości Naukowej, organów prowadzących postępowania w sprawie nadania stopnia lub tytułu. Zadaniem tych organów jest przede wszystkim ocena ekspercka dorobku naukowego Kandydata ubiegającego się o awans naukowy, zaś decyzja o nadaniu stopnia lub tytułu nie powinna być uzależniona od podania tych danych.



(podpis wnioskodawcy)