

Streszczenie

Rozwijająca się oporność drobnoustrojów na leki i środki dezynfekujące stanowi poważny problem w leczeniu infekcji. Pomimo istnienia wielu alternatywnych metod terapii wciąż niezbędna jest synteza nowych, efektywnych substancji przeciwdrobnoustrojowych.

Monomeryczne czwartorzędowe sole amoniowe (CSA) są powszechnie wykorzystywane w wielu dziedzinach medycyny i przemysłu. Dzięki właściwościom powierzchniowo czynnym są efektywnymi dezynfektantami i środkami czystości. Pomimo iż mechanizm ich działania na komórki mikroorganizmów nie jest w pełni poznany, uważa się że ich głównym celem jest błona komórkowa.

Czwartorzędowe sole amoniowe gemini zbudowane są z dwóch cząsteczek CSA połączonych łącznikiem, dlatego też mogą wykazywać silniejsze działanie przeciwdrobnoustrojowe.

Badane glicyno- i alaninopochodne CSA gemini wykazują silną aktywność przeciwbakteryjną (w szczególności wobec bakterii Gram-dodatnich) i przeciwgrzybową, zależną od struktury chemicznej związku. Surfaktanty gemini hamowały adhezję mikroorganizmów do powierzchni abiotycznych i wpływały na przeżywalność biofilmów bakteryjnych i grzybowych. Pomimo iż mechanizm działania tych związków nie został jeszcze całkowicie poznany, glicyno- i alaninopochodne CSA gemini powodują perturbacje w błonie komórkowej i akumulację reaktywnych form tlenu w komórkach drożdży. Ponadto, wykazano zmiany w stopniu nienasycenia błony komórkowej oraz w zawartości ergosterolu po inkubacji drożdży w obecności CSA gemini. Zmiany te zależne były od struktury chemicznej surfaktantu, szczególnie od długości łańcuchów hydrofobowych.

Jeden z badanych związków wykazywał zdolność do formowania liposomów w środowisku wodnym i zamykania cząsteczek DNA, jednak pozostałe CSA gemini również kondensowały DNA.

Ze względu na dodatni ładunek, glicyno- i alaninopochodne CSA gemini były silnie cytotoksyczne wobec komórek HeLa. Hemolityczna aktywność CSA gemini zależała od struktury chemicznej surfaktantów – związki krótkołańcuchowe (C6-C10) nie powodowały znaczącej lizy erytrocytów, natomiast CSA gemini o dłuższych łańcuchach alkilowych (C12-C14) wykazywały silniejsze własności hemolityczne. Spośród testowanych surfaktantów większość nie wykazywała potencjału mutagennego.

Abstract

The increasing resistance of microorganisms to drugs and disinfectants is a large problem in infection treatment and prevention. In spite of many alternative therapy methods there is still a need for the development of new, effective antimicrobial compounds.

Monomeric quaternary ammonium salts (QAS) are commonly used in many fields of medicine and industry. Their surface active properties make them useful sanitizers and disinfectants. The mechanism of antimicrobial action is not fully described however, it is believed that the main target is plasma membrane.

Gemini quaternary ammonium salts are composed of two QAS molecules linked by a spacer, and thus they might exhibit enhanced antimicrobial activity.

Studied glycine and alanine derived gemini QAS showed strong antibacterial (especially against Gram-positive strains) and antifungal activity, which was dependent on the chemical structure of the compound. Gemini surfactants inhibited microbial adhesion to abiotic surfaces and had an impact on the viability of bacterial and fungal biofilms.

Although the mode of action of gemini QAS is not yet elucidated, glycine and alanine derived gemini QAS caused plasma membrane perturbations and ROS accumulation in yeast cells. Moreover, changes in the plasma membrane unsaturation and ergosterol level after gemini QAS treatment were detected. These alterations were connected with chemical structure of the surfactant, mainly hydrocarbon chain length.

One of the tested gemini QAS were able to form liposomes in aqueous solution and encapsulate DNA molecules however, other surfactants condensed DNA as well.

Due to the cationic charge of the gemini QAS, glycine and alanine derived surfactants were highly cytotoxic towards HeLa cells. The hemolytic activity of gemini QAS depended on the chemical structure of the surfactants – short-chained (C6-C10) compounds did not cause significant erythrocyte lysis, but long-chained surfactants exhibited stronger hemolytic action. Among tested gemini QAS only two of them showed mutagenic potential.

Apote Reuch