

Czwartorzędowe sole amoniowe (CSA) - *mono* powszechnie występują w środowisku naturalnym. Są produkowane przez bakterie, grzyby, bezkręgowce, kręgowce i rośliny. Są to związki powierzchniowo czynne, zbudowane z hydrofilowej główki oraz hydrofobowego łańcucha alkilowego. Duża różnorodność CSA w przyrodzie i pełnionych przez nie funkcji była dla naukowców inspiracją do syntezy nowych tego typu związków o różnej strukturze chemicznej i wykorzystaniu ich w wielu dziedzinach przemysłu i medycyny (jako biocydy, dezynfektanty, fungicydy, leki). **Powszechne stosowanie CSA na szeroką skalę jako dezynfektantów spowodowało narastanie oporności wśród mikroorganizmów na te związki. Dlatego też niezwykle ważne jest poszukiwanie nowych surfaktantów w celu zwalczania patogennych bakterii i grzybów. Potencjalnymi kandydatami są surfaktanty o złożonej strukturze (wielofunkcyjne lub gemini).** Modyfikacje budowy surfaktantów: liczba grup hydrofilowych i hydrofobowych, długość łańcuchów, łącznika czy rodzaj przeciwjonu mogą zwiększać bójczość, biodegradowalność i obniżyć toksyczność w komórkach ludzkich. Nasze wieloletnie badania pozwoliły na zaprojektowanie trzech serii nowych CSA o różnej strukturze chemicznej (typ architektury, długości łańcuchów alkilowych, łącznika, rodzaj przeciwjonu).

Celem projektu jest zbadanie zależności pomiędzy strukturą chemiczną zaprojektowanych nowych kationowych surfaktantów: pochodnych kwasu hydroksybenzoesowego o różnym typie budowy oraz CSA gemini o zmiennej długości łańcuchów alkilowych i różnym przeciwjonie a ich aktywnością biologiczną i zdolnością do kompleksowania DNA. Dane literaturowe wskazują, że długość łańcuchów alkilowych, budowa główki oraz rodzaj łącznika ma znaczący wpływ na działanie surfaktantów. **Jednak nie zbadano do tej pory zależności pomiędzy aktywnością CSA wobec drobnoustrojów a typem ich architektury (liniowe, wielofunkcyjne, gemini).**

Kationowe surfaktanty, ze względu na obecność w swej strukturze części hydrofilowej i hydrofobowej, mogą oddziaływać z różnymi powierzchniami. Wiadomo, że im bardziej rozbudowany jest hydrofobowy element cząsteczki tym silniejsze są oddziaływania hydrofobowe pomiędzy surfaktantem a materiałem, z którego zbudowana jest powierzchnia. **Pozwala to na potencjalne zastosowanie CSA jako związków oplaścających powierzchnie silikonowe, szklane, plastikowe czy stalowe, tak często wykorzystywane w medycynie i przemyśle.** Depozycja CSA na materiale powierzchniowym może skutecznie blokować adhezję mikroorganizmów zapobiegając groźnym infekcjom bakteryjnym lub grzybowym i powstawaniu trudnych w zwalczaniu biofilmów.

Mechanizm działania kationowych surfaktantów nie został w pełni poznany. Konwencjonalne *mono*-CSA najprawdopodobniej powodują dysrupcję błony komórkowej i lizę komórki, a w niższych stężeniach mogą zaburzać interakcje lipidów i białek w błonie komórkowej i hamować aktywność ważnych enzymów. Surfaktanty o złożonej strukturze mogą działać w różny sposób w zależności od budowy. CSA gemini mogą wpływać na procesy oddechowe i przepuszczalność błony bez wywoływania lizy komórki, natomiast wielofunkcyjne surfaktanty mogą powodować silny stres oksydacyjny w komórkach. **Dlatego też jednym z celów projektu jest zbadanie mechanizmu działania zaprojektowanych kationowych surfaktantów o zróżnicowanej strukturze na komórki wybranych drobnoustrojów, różniących się budową osłon komórkowych i wykazanie czy istnieje związek pomiędzy strukturą chemiczną tych związków a sposobem ich działania.**

Istotną właściwością wszystkich substancji amfifilowych jest zdolność do tworzenia miceli w środowisku wodnym. **Surfaktanty gemini**, ze względu na obecność dwóch hydrofilowych główek i dwóch hydrofobowych łańcuchów, mogą formować bardziej złożone agregaty, **takie jak liposomy.** Są one obecnie intensywnie badane pod kątem zastosowania ich **jako nośników leków oraz jako niewirusowych nośników genów w terapii genowej o wysokim poziomie bezpieczeństwa (nie niosących zagrożenia mutagenezą insercyjną).** Transfekcja komórek eukariotycznych lipopleksami (kompleksami liposomów i kwasów nukleinowych) to proces złożony, na który wpływ ma wiele czynników: wydajne zamknięcie cząsteczek DNA w liposomach, transport przez błonę komórkową na drodze endocytozy oraz uwolnienie DNA z endosomu i import do jądra komórkowego. Długołańcuchowe związki amfipatyczne tworzą liposomy w niskich stężeniach, a łącznik o charakterze alifatycznym zapewnia elastyczność cząsteczkom surfaktantów i zdolność do przejścia z fazy lamellarnej w odwróconą heksagonalną, co ułatwia uwolnienie z endosomu. Często problem stanowi toksyczność kationowych cząsteczek liposomów wobec komórek docelowych. **Dlatego też zaprojektowane CSA gemini o różnej długości łańcuchów są biodegradowalne, nietoksyczne i otrzymywane zgodnie z zasadami zielonej chemii.** **Struktura chemiczna (długość łańcuchów alkilowych, rodzaj łącznika i przeciwjonu, budowa główki) surfaktantów gemini ma duży wpływ na wydajność transfekcji.** Spośród dwóch serii CSA gemini (o różnej długości łańcuchów i przeciwjonie: monometylowęglany, chlorki, bromki, mleczany, octany) zostaną wyselekcjonowane związki o najefektywniejszych zdolnościach wiązania DNA i to one zostaną przetestowane pod kątem zdolności transfekcji komórek ludzkich *in vitro*. Badania opisane w projekcie przyczynią się do **poznania zależności pomiędzy strukturą chemiczną a własnościami fizykochemicznymi i aktywnością biologiczną nowych CSA.** Mogą także w przyszłości stanowić podstawę dla syntezy związków o potencjalnym zastosowaniu jako środki bakterio- i grzybobójcze, ale także jako wydajne niewirusowe nośniki dużych fragmentów DNA do różnych typów komórek.