

Referat po pozivu**Pregledni rad DOI: 10.5937/DDD25015Z****KVATERNARNA AMONIJUMOVA JEDINJENJA****QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS**

**Nemanja Zdravković^{1*}, Milan Ninković¹, Ivan Pavlović¹,
Zorica Zdravković², Biljana Aleksić², Teodora Grujović³,
Oliver Radanović¹**

Kratak sadržaj

Pored svoje pozitivne uloge, mikroorganizmi su povezani sa brojnim neželjenim efektima, uključujući mnoge bolesti, propadanje i kvar hrane. Ljudi se vekovima bore protiv mikroorganizama, iako u početku nisu bili svesni šta je bio izvor problema. Primećeno je da se voda može nositi na duže puteve ukoliko je u srebrnim posudama ili ukoliko su ubačene kovanice od srebra ili bakra, a hrana se konzervirala korišćenjem soli i/ili začina. U savremenoj eri poznatija je primena fenola kao dezinfekciono sredstvo. Termin „biocidi“ definiše grupu hemijskih jedinjenja čiji je glavni zadatak deaktivacija ili uništavanje vegetativnih mikroorganizama. Zbog svog biocidnog potencijala, koriste se za dezinfekciju, antiseptičke, sterilizacione i konzervirajuće tretmane. Kvaternarna amonijum jedinjenja pripadaju grupi kationskih surfaktanata. Njihova opšta struktura uključuje kationski deo sastavljen od atoma azota vezanog za četiri alkilna lanca (funktionalni deo molekula) i halogenog atoma (obično hlor).

Ključne reči: biodegradacija, mehanizam delovanja, toksični efekat

Abstract

Next to their positive role, microorganisms are associated with numerous undesirable effects, including many diseases, food spoilage, and decay. Humanity have been combating microorganisms for centuries. It was observed that water could be carried on long journeys in silver containers or with silver or copper coins, and food was preserved using salt and/or spices. In the modern era, the use of phenol as a disinfectant is well-known. The term “biocides” refers to a group of chemical compounds whose primary purpose is the deactivation or destruction

¹ Dr sci. vet. med. Nemanja Zdravković, viši naučni saradnik; dr vet. Milan Ninković, istraživač saradnik; spec. dr vet. Oliver Radanović, stručnisavetnik; dr Ivan Pavlović, naučni savetnik; Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Janisa Janulisa 14, 11000 Beograd, R. Srbija

² Dr vet. Zorica Zdravković; spec. dr vet. Biljana Aleksić; Javna poljoprivredna služba Zavod za mlekarstvo, Auto-put za Zagreb 3, 11000 Beograd, R. Srbija

³ Mast. ing. Teodora Grujović, Hemofarm, Beogradski put bb, 26300 Vršac, R. Srbija

* e-mail kontakt osoba: nemanja.zdravkovic@nivs.rs

of vegetative microorganisms. Due to their biocidal potential, they are used for disinfection, antiseptic, sterilization, and preservative treatments. Quaternary ammonium compounds belong to the group of cationic surfactants. Their general structure includes a cationic part consisting of a nitrogen atom bonded to four alkyl chains (the functional part of the molecule) and a halogen atom (usually chlorine).

Keywords: biodegradation, mechanism of action, toxic effect

PREGLED LITERATURE

Kvaternarna amonijumova jedinjenja su opisana 1916. godine (Maillard, 2002), koji su već tada istakli njihova biocidna svojstva, a poboljšani su 1935. godine od strane (White i McDermott, 2001), koji je opisao da dodatak alifatske grupe kvarternom azotu poboljšava biocidna svojstva jedinjenja, a ujedno je razvio alkil-dimetil-benzil-amonijum hlorid (ADBAC), koji se smatra prvom generacijom ovih jedinjenja. Nakon toga, zamena vodonika u alifatskom prstenu etil grupom dovela je do nastanka druge generacije kvarternih amonijuma, poznatih kao ADEBAC, alkil dimetil etilbenzil amonijum hlorid. Godine 1955. stvorena je treća generacija kvarternih amonijuma kombinacijom ADBAC-a i ADEBAC-a, čime su unapređena njihova biocidna aktivnost i detergencija, dok je smanjena toksičnost. Osnova toksičnosti potiče od položaja kavernarnog azotnog molekula koji se nalazi i u holinu, muskarinu, alkuronijumu i drugim funkcionalno aktivnim molekulima. Tehnička poboljšanja u hemijskoj sintezi omogućila su razvoj četvrte generacije kvarternih amonijuma 1965. godine, konkretno alkil dimetil amonijum hlorida (DDAC), koji se odlikuje većom biocidnom efikasnošću u poređenju sa prethodnim generacijama, naročito u prisustvu organskog zagađenja i/ili tvrde vode. Peta generacija kvarternih amonijuma uključuje mešavine u različitim proporcijama DDAC-a i ADBAC-a kako bi se postigao širok spektar delovanja protiv što većeg broja mikroorganizama. Radi lakšeg sagledavanja grupe kvaternarnih prema odlikama bočnog lanca su predstavljene u tabeli 1.

Tabela 1.

Grupa I:	Alkilni ili hidroksialkilni (pravi lanac) zamenjeni katernarni amonijumi
Grupa II:	Nehalogenizovani benzilni zamenjeni katernarni amonijumi (npr. hidroksibenzil, etilbenzil, hidroksietilbenzil, naftilmetil, dodecilbenzil i alkilbenzil)
Grupa III:	Di- i tri-hlorobenzilni supstituisana kvaternarna amonijum jedinjenja
Grupa IV:	Katernarna amonijumova jedinjenja sa drugim supstitucijama (naelektrisana heterociklična amonijumska jedinjenja)

KORIŠĆENJE I MEHANIZAM DEJSTVA

Kvaternarna amonijumova jedinjenja se koriste u mnogim proizvodima, uključujući konzervanse za drvo, herbicide, kapi za oči, tečnosti za ispiranje usta, sprejeve za nos, deterdžente i šampone, omekšivače itd. Njihova primena obuhvata domaćinstva, poljoprivredu, industriju i medicinu. Smatra se da su efikasni protiv većine vegetativnih bakterija, virusa sa omotačem i nekih gljivica. Gotovi proizvodi mogu sadržati 0,08-20% aktivnih sastojaka, dok industrijski koncentracije sadrže 20-80% aktivne materije. Mehanizam delovanja kvaternarnih amonijumova jedinjenja može se sumirati na sledeći način: U prvoj fazi, molekul se adsorbuje na ćelijski zid i prodire u njega (Zheng i sar., 2020). Dalja aktivnost podrazumeva reakciju sa lipidima i proteinima ćelijske membrane, dovodi do narušavanja njene strukture i „curenja“ niskomolekulskih komponenti iz ćelije. Zatim se proteini i nukleinske kiseline razgrađuju unutar ćelije. Oslobođanje autolitičkih enzima dovodi do lize komponenata ćelijskog zida. Očigledni efekat ovih procesa je potpuni gubitak strukturne organizacije ćelije (Zheng i sar., 2020). Na molekularnom nivou, pozitivno naelektrisan kvarterni azot formira vezu sa fosfolipidnim slojem u membrani, pa hidrofobni deo molekula penetrira u hidrofobno jezgro membrane. Povećava se površinski pritisak pa se osmoregulatorne i fiziološke funkcije membrane gube. Ovaj tok biološke aktivnosti QAS-a dešava se kada je koncentracija biocida približno jednaka minimalnoj inhibitornoj koncentraciji (MIC). Aktivnost membrane je povezana sa dužinom alkilnog lanca kao i veličinom polarne glave surfaktanta (Melin i sar., 2016). Obično najveću biocidnu aktivnost pokazuju kvaternarna amonijumova jedinjenja sa lancem od 10-12 ugljeničnih atoma, dok produženje i skraćivanje dužine alkilnog lanca slabi antimikrobnu aktivnost (Melin i sar., 2016). Dostupna literatura ukazuje i da da najveću biocidnu aktivnost prema Gram-pozitivnim bakterijama i kvasnicama pokazuju kvaternarna amonijumova jedinjenja sa lancem od atoma ugljenika 12-14, dok je efekat jedinjenja sa 14-16 ugljeničnih lanaca snažniji prema Gram-negativnim bakterijama pa se ukupan efekat oslanja na najveću efikasnost u rasponu 12-16 C atoma (Arnold i sar., 2023). Kako do biocidnog efekta dolazi samo kada sredstvo može da prođe kroz spoljašnje slojeve ćelije, čija struktura i sastav deluju kao barijera (McDonnell i Russell, 1999) razlika u građi ćelijskog zida čini da su Gram-negativne bakterije otpornije.

RASPAD I BIODEGRADACIJA

Adsorpcija i biorazgradnja (biotransformacija) su dva glavna procesa koja utiču na sudbinu kvaternarnih amonijumova jedinjenja u različitim ekološkim kompartmentima, uz visok afinitet adsorpcije u širokom spektru materijala, kao što su mulj, sedimenti, ćelijski zidovi bakterija, glina i humusni materijal (Yao i sar., 2017) se uglavnom smatraju biorazgradivim u aerobnim uslovima. Na biorazgradnju QAC-ova mogu uticati različiti faktori, kao što su hemijska struktura

QAC-a, koncentracija, kompleksiranje sa anjonskim surfaktantima i aklimatizacija mikrobne zajednice. Bakterija *Pseudomonas fluorescens* TN4, izolovana iz mulja, pokazala se sposobnom da razgradi didecildimetilamonijum hlorid (DDAC) kao i alkiltrimetilamonijum i alkilbenzildimetilamonijumske soli putem sličnog N-dealkilacionog procesa (Nishihara i sar., 2000)

Podaci o nivoima toksičnosti navedeni su u tabeli 2.

Tabela 2. Toksičnost kvaternarnih amonijumovih jedinjenja (Zhang i sar., 2015)

Jedinjenje	Vrsta	Test	Vrednost (mg/L)	Izvor
Alkyltrimethylammonium halides (ATMAC C12-16)	<i>Daphnia magna</i>	IC ₅₀	0,13–0,38	García i sar. (2001)
	<i>Photobacterium phosphoreum</i>	EC ₅₀	0,24–0,63	
Dodecyltrimethylammonium bromide (DTAB/DADMAC C12)	<i>D. magna</i>	24 h-EC ₅₀	0,37	Sandbacka i sar. (2000)
	Rainbow trout	24 h-LC ₅₀	40,53	
	<i>C. vulgaris</i>	96 h EC ₅₀	0,188	Zhu i sar. (2010)
Tetradecyltrimethylammonium bromide (TTAB/ATMAC C14)	<i>D. magna</i>	24 h-EC ₅₀	0,091	Sandbacka i sar. (2000)
	Rainbow trout	24 h-LC ₅₀	2,51	
	<i>C. vulgaris</i>	96 h EC ₅₀	0,182	Zhu i sar. (2010)
Hexadecyltrimethylammonium bromide (CTAB/ATMAC C16)	<i>D. magna</i>	24 h-EC ₅₀	0,058	Sandbacka i sar. (2000)
	Rainbow trout	24 h-LC ₅₀	0,6	
	<i>C. vulgaris</i>	96 h EC ₅₀	0,156	Zhu i sar. (2010)
Hexadecyltrimethylammonium chloride (CTAC/ATMAC C16)	<i>C. vulgaris</i>	96 h EC ₅₀	0,137	Zhu i sar. (2010)
	<i>C. vulgaris</i>	96 h-EC ₅₀	0,15	Ge i sar. (2010)
Octadecyltrimethylammonium bromide (STAB/ATMAC C18)	<i>C. vulgaris</i>	96 h EC ₅₀	0,11	Zhu i sar. (2010)
Alkylbenzyldimethylammonium halides (BAC C12-16)	<i>Daphnia magna</i>	IC ₅₀	0,13–0,22	García i sar. (2001)
	<i>Photobacterium phosphoreum</i>	EC ₅₀	0,15–0,55	
Benzalkonium chlorides (BAC)	<i>P. subcapitata</i>	72-h EC ₅₀	0,041	Kreuzinger i sar. (2007)
	<i>D. magna</i>	48-h EC ₅₀	0,041	
	<i>B. calyciflorus</i>	48-h EC ₅₀	0,13	
	<i>T. thermophila</i>	24-h EC ₅₀	2,94	

Jedinjenje	Vrsta	Test	Vrednost (mg/L)	Izvor
Benzyldimethyldodecylammonium chloride (BAC C12)	<i>C. vulgaris</i>	96 h EC ₅₀	0,203	Zhu i sar. (2010)
Benzyldimethyltetradecylammonium chloride (BAC C14)	<i>C. vulgaris</i>	96 h EC ₅₀	0,174	Zhu i sar. (2010)
Benzyldimethylhexadecylammonium chloride (BAC C16)	<i>C. vulgaris</i>	96 h EC ₅₀	0,161	Zhu i sar. (2010)
Dimethylditetradecylammonium bromide (DADMAC C14)	<i>P. subcapitata</i>	72-h EC ₅₀	0,021	Kreuzinger i sar. (2007)
	<i>D. magna</i>	48-h EC ₅₀	0,023	
	<i>B. calyciflorus</i>	48-h EC ₅₀	0,025	
	<i>T. thermophila</i>	24-h EC ₅₀	4,43	

ZAKLJUČAK

Upotreba kvaternarnih amonijumovih jedinjenja kako u industrijskim uslovima, tako i u domaćinstvima je široko rasprostranjena. Nivo prisutnih kvaternarnih amonijumovih jedinjenja u kanalizaciji i površinskim vodama obično se kreću redovima veličine od ng/L do mg/L, dok se u mulju i sedimentima nalaze u opsegu od µg/kg do mg/kg. Iako se mogu biorazgraditi u aerobnim uslovima, proces sorpcije se dešava znatno brže, što dovodi do njihove akumulacije, posebno u anoksičnim ili anaerobnim sredinama. Ova prisutnost može imati štetan uticaj na vodene i kopnene ekosisteme, a dodatno povećava rizik od pojave bakterija otpornih na ove biocide, što predstavlja ozbiljan problem za javno zdravlje i životnu sredinu. Kako bi se smanjila akumulacija kvaternarnih amonijumovih jedinjenja u prirodi, neophodno je unaprediti procese njihovog uklanjanja u postrojenjima za prečišćavanje otpadnih voda, naročito u mulju gde se lako akumuliraju.

ZAHVALNICA

„Rad je finansiralo Ministarstvo za nauku, tehnološki razvoj i inovacije Republike Srbije (Ugovor br. 451-03-136/2025-03/200030)”

LITERATURA

1. Arnold, W. A., Blum, A., Branyan, J., Bruton, T. A., Carignan, C. C., Cortopassi, G., ... Zheng, G. (2023). Quaternary ammonium compounds: A chemical class of emerging concern. *Environmental Science & Technology*, 57(20), 7645–7665. <https://doi.org/10.1021/acs.est.2c08244>
2. Maillard, J. Y. (2002). Bacterial target sites for biocide action. *Journal of applied microbiology*, 92(s1), 16S–27S.
3. McDonnell, G., & Russell, A. D. (1999). Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(1), 147–179. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.1.147>
4. Melin, V. E., Melin, T. E., Dessify, B. J., Nguyen, C. T., Shea, C. S., & Hrubec, T. C. (2016). Quaternary ammonium disinfectants cause subfertility in mice by targeting both male and female reproductive processes. *Reproductive Toxicology*, 59, 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.10.006>

5. Nishihara, T., Okamoto, T., & Nishiyama, N. (2000). Biodegradation of didecyldimethylammonium chloride by *Pseudomonas fluorescens* TN4 isolated from activated sludge. *Journal of Applied Microbiology*, 88(4), 641–647. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2000.01007.x>
6. White, D. G., & McDermott, P. F. (2001). Biocides, drug resistance and microbial evolution. *Current Opinion in Microbiology*, 4(3), 313–317. [https://doi.org/10.1016/S1369-5274\(00\)00209-5](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(00)00209-5)
7. Yao, X. F., Zhang, J. M., Tian, L., & Guo, J. H. (2017). The effect of heavy metal contamination on the bacterial community structure at Jiaozhou Bay, China. *Brazilian Journal of Microbiology*, 48(1), 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.09.007>
8. Zhang, C., Cui, F., Zeng, G.-M., Jiang, M., Yang, Z.-Z., Yu, Z.-G., ... Shen, L.-Q. (2015). Quaternary ammonium compounds (QACs): A review on occurrence, fate and toxicity in the environment. *Science of the Total Environment*, 518–519, 352–362. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.03.007>
9. Zheng, G., Filippelli, G. M., & Salamova, A. (2020). Increased indoor exposure to commonly used disinfectants during the COVID-19 pandemic. *Environmental Science & Technology Letters*, 7(10), 760–765. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.0c00587>