

MODIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS MOLÉCULAS CIANOguanidina Y ORTOFENANTROLINA Y DEL METAL ZINC MEDIANTE EL PROCESO DE COORDINACIÓN

Libertad Leonor López Tévez, Maximiliano Diez y Juan José Martínez Medina

Universidad Nacional del Chaco Austral, Comandante Fernández N° 755, CP 3700, Presidencia Roque Sáenz Peña, Chaco, Argentina. e-mail: juanjoc_mm09@yahoo.com.ar.

Introducción

El zinc es un elemento esencial, que cumple diferentes funciones importantes en los organismos vivos y se conocen cerca de 300 enzimas que lo requieren para ejercer su actividad. Además se necesita dicho metal para la síntesis de ADN, la división celular y la síntesis proteica. Los dedos de zinc son un grupo de proteínas involucradas en la expresión genética de varios factores de crecimiento y receptores esteroideos. Teniendo en cuenta las numerosas funciones biológicas que dependen de la disponibilidad de este metal, es evidente que su deficiencia produce desórdenes de diferente índole entre los que se pueden nombrar: desnutrición, problemas de absorción, retraso en el crecimiento y la pubertad, retraso en la cicatrización de heridas, debilitación crónica, enfermedad renal crónica, trastornos genéticos, dermatitis, diarrea y pérdida de peso, entre otros [1,2]

Por otra parte, la mayoría de los microorganismos requieren concentraciones de zinc de entre 10^{-5} y 10^{-7} M para su óptimo crecimiento *in vitro*. Sin embargo, se sabe que dicho metal en ciertas cantidades puede tener un efecto antimicrobiano marcado sobre varias especies bacterianas [3]. En la literatura figuran diversos complejos de zinc en los que ciertas propiedades biológicas fueron alteradas mediante la formación del complejo. Una de las propiedades más estudiada es la actividad antibacteriana y se sabe que dicha actividad se puede modificar al cambiar el número o tipo de ligando coordinado con el metal [4,5].

La cianoguanidina (cng) y la ortofenantrolina (o-fen) son moléculas orgánicas cuyas propiedades biológicas pueden modificarse por la coordinación con metales de transición. Nuestro grupo de investigación se encuentra abocado a la síntesis y al estudio de las propiedades biológicas de compuestos de coordinación. Entre las características biológicas que se tuvieron en cuenta se destacan: la inhibición de la fosfatasa alcalina, la actividad de superóxidodismutasa y la actividad antimicrobiana de metales, ligandos orgánicos y complejos. En el presente trabajo, se presentan los resultados de la modificación de la propiedad antibacteriana luego de la coordinación del cinc con cng y o-fen.

Objetivos

Demostrar que la coordinación puede modificar ciertas propiedades biológicas del metal Zn^{2+} y de los ligandos o-fen y cng, mediante la determinación del perfil antimicrobiano de los compuestos antes y después de la formación del complejo.

Materiales y Métodos

Se estudió la actividad antibacteriana de una sal de cinc, los ligandos puros y el complejo que ellos constituyen, todos en igual concentración (100 mM/L) empleando el método de

difusión en agar modificado, basado en la técnica de Kirby Bauer pero con la utilización de pocillos en lugar de discos. Se prepara una suspensión bacteriana de turbidez comparable con el Mc-Farland 0,5 y la misma se siembra mediante hisopado sobre la superficie del agar Mueller-Hinton (de 4mm de espesor en placas de Petri de 9 mm de diámetro interno). Luego de haber realizado la siembra del microorganismo, se practican sobre la superficie del agar las oquedades con un sacabocados estéril. En cada una de las oquedades realizadas anteriormente se colocan 60µl de la solución estéril de cada agente ensayado y posteriormente se incuban a 37 °C durante 18 horas [4,6].

Se emplearon en este estudio cultivos bacterianos derivados de cepas *Escherichia coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 y *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Resultados y Discusión

Como se puede observar en la Tabla 1, las cuatro cepas bacterianas son sensibles a todos los compuestos ensayados excepto a la cnge. Además *E. faecalis* resultó resistente al metal a las concentraciones ensayadas.

El complejo de zinc genera halos de inhibición mayores que el metal libre pero menores que la o-phen frente a los indicadores biológicos ensayados. Teniendo en cuenta los datos de la Tabla 1 podríamos decir que la formación del complejo aumenta la actividad biológica del metal y de la cnge, mientras que la actividad antibacteriana de la o-phen se ve disminuida.

Tabla 1. Actividad antibacteriana del ZnCl₂, o-phen, cnge y el complejo [Zn(o-phen)₂(cnge)(H₂O)](NO₃)₂.H₂O frente a las bacterias ensayadas. Diámetro de los halos de inhibición expresados en milímetros.

	<i>Bacterias Gram negativas</i>		<i>Bacterias Gram positivas</i>	
	<i>E. coli</i> (ATCC 35218)	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853)	<i>E. faecalis</i> (ATCC 29212)	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)
ZnCl ₂	16 +- 1	11	0	16,3 +- 1,5
o-phen	35 +- 1	20,3 +- 0,6	25,3 +- 0,6	36,3 +- 1,5
Cnge	0	0	0	0
[Zn(o-phen) ₂ (cnge)(H ₂ O)](NO ₃) ₂ .H ₂ O	32 +- 1	12,6+- 0,6	15,3 +- 0,6	25,6 +- 0,6

Conclusiones

La coordinación de las moléculas orgánicas (o-phen y cnge) con el Zinc(II) mejora la actividad antibacteriana del metal y la cnge frente a todas las cepas bacterianas. Sin embargo, la o-phen libre tiene gran actividad antibacteriana y para esta molécula el proceso de coordinación disminuye la actividad de la misma sobre los microorganismos. No obstante, podemos inferir que dicho proceso es una herramienta poderosa que podría utilizarse para modificar la actividad biológica de diferentes compuestos y en algunos casos podría incluso potenciar la propiedad deseada.

Referencias

- [1] A.S. Prasad. Zinc: an overview. *Nutrition*, 11, 93 (1995).
- [2] A.S. Prasad. Clinical manifestations of zinc deficiency. *Annual Review of Nutrition*, 5:341 (1985).

[3] S. Atmaca, K Gül, R. Çiçek. The Effect of Zinc On Microbial Growth. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 28, 595 (1998).

Actividad antibacteriana del zinc

[4] M. Fettouhi, M.I.M. Wazeer, A.A. Isab. Zinc halide complexes of imidazolidine-2-thione and its derivatives: X-ray structures, solid state, solution NMR and antimicrobial activity studies. *Journal of Coordination Chemistry* 60, 369 (2007).

[5] M.O. Agwara, P.T. Ndifon, N.B. Ndosiri, A.G. Paboudam, D.M. Yufanyi, A. Mohamadou. Synthesis, characterisation and antimicrobial activities of cobalt(II), copper(II) and zinc(II) mixed-ligand complexes containing 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia* 24, 383 (2010).

[6] A. Berahou, A. Auhmani, N. Fdil, A. Benharref, M. Jana, C.A. Gadhi. Antibacterial activity of *Quercus ilex* bark's extracts. *Journal of Ethnopharmacology* 112, 426 (2007).