

# LA COMPLEJACIÓN DEL METAL COBRE COMO TÉCNICA PARA EL DISEÑO DE COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DEFINIDA

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

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 cobre es un elemento traza esencial para muchas funciones biológicas y juega un rol importante en el crecimiento de los organismos, la división celular, la síntesis proteica y la actividad de ciertas enzimas. La carencia o el exceso de dicho metal pueden ocasionar desórdenes metabólicos o efectos tóxicos tanto en animales como en microorganismos [1,2]. El Cobre (II), puede ser coordinado con moléculas orgánicas como la cianoguanidina (cng) y la ortofenantrolina (o-fen). Dicha complejación modifica la actividad biológica de las moléculas libres y puede ser considerada una herramienta poderosa para el diseño de nuevos compuestos con actividad antibacteriana.

En la literatura figuran diferentes complejos de cobre con actividad antibacteriana y se sabe que dicha actividad se puede modificar al cambiar el número o tipo de ligando coordinado con el metal [1-5]. Esta novedosa manera de enfocar el diseño y la síntesis de agentes antimicrobianos ha generado grandes expectativas en grupos de investigación multidisciplinarios integrados por profesionales del área de la medicina, la química y otras ciencias.

## Objetivos

Determinar la actividad antimicrobiana del metal  $\text{Cu}^{2+}$ , de los ligandos cng y o-fen, y del complejo  $[\text{Cu}(\text{o-fen})(\text{cng})(\text{H}_2\text{O})(\text{NO}_3)_2]$  sobre algunas bacterias Gram positivas y Gram negativas. Además se pretende demostrar la modificación de la actividad antibacteriana del cobre y los ligandos luego del proceso de complejación.

## Materiales y Métodos

Se emplearon como microorganismos indicadores cultivos bacterianos derivados de *Escherichia coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 y *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Se ensayó la actividad antimicrobiana de soluciones de la sal del metal, los ligandos y los complejos en igual concentración (100 mM/L) empleando el método de difusión en agar (basado en la técnica de Kirby Bauer). Se utilizaron discos estériles de 6 mm de diámetro impregnados con 60  $\mu\text{l}$  de la solución estéril del agente en estudio. Dichos discos se colocan sobre la superficie del agar Mueller-Hinton (de 4mm de espesor en placas de Petri de 9 mm de diámetro interno) previamente sembrada mediante hisopado de una suspensión bacteriana de turbidez comparable con el Mc-Farland 0,5 [6,7].

Se realizaron controles positivos con discos de Gentamicina 120  $\mu\text{g}$  para *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S. aureus* y de Ampicilina 10  $\mu\text{g}$  para *E. faecalis*.

## 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, ya que dicho ligando no produjo halos de inhibición.

El complejo de cobre muestran mayor inhibición que el  $\text{Cu}^{2+}$  sin complejar excepto frente a *P. aeruginosa*. Por otra parte, la o-fen libre da halos de inhibición mayores que el complejo excepto frente a la cepa de *E. faecalis*, sobre la cual el complejo presenta una actividad antibacteriana mejorada.

Tabla 1. Perfil de actividad antibacteriana del  $\text{CuCl}_2$ , o-fen, cnge y el complejo  $[\text{Cu}(\text{o-fen})(\text{cnge})(\text{H}_2\text{O})(\text{NO}_3)_2]$  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)
$\text{CuCl}_2$	10.3 +- 0.6	9 +- 1	15.6 +- 0.6	11.3 +- 0.6
o-fen	36 +- 1	19.6 +- 0.6	28.3 +- 0.6	40 +- 1
cnge	0	0	0	0
$[\text{Cu}(\text{o-fen})(\text{cnge})(\text{H}_2\text{O})(\text{NO}_3)_2]$	23 +- 1	0	29 +- 1	23.6 +- 0.6
Gentamicin	23 +- 1	24.6 +- 0.6		24.6 +- 0.6
Ampicillin			21 +- 1	

#### Conclusiones

El proceso de complejación mejora la actividad antibacteriana del cobre y o-fen frente a *E. faecalis* pero no frente a los demás indicadores biológicos en los que la o-fen libre tiene gran actividad antibacteriana.

Las bacterias ensayadas en este trabajo son importantes patógenos humanos que causan diferentes enfermedades y en los últimos años muchas de estas cepas se han vuelto multirresistentes debido al uso desmedido de los antibióticos convencionales. En este contexto, cabe destacar la importancia del diseño de nuevas drogas con actividad antimicrobiana mejorada para el tratamiento de enfermedades de etiología microbiana [5,6]. En este trabajo, seguimos sumando evidencias de que la química de coordinación es una herramienta útil en el diseño de agentes antimicrobianos novedosos.

#### Referencias

- [1] S. Chandraleka, K. Ramya, G. Chandramohan, D. Dhanasekaran, A. Priyadharshini, A. Panneerselvam. *Journal of Saudi Chemical Society* (2011), doi:10.1016/j.jscs.2011.11.020.
- [2] M. Ibrahim, F. Wang, M. Lou, G. Xie, B. Li, Z. Bo, G. Zhang, H. Liu, A. Wareth. *Journal of Bioscience and Bioengineering* 112 (2011) 570-576.
- [3] I.C. Mendes, J.P. Moreira, A.S. Mangrich, S.P. Balena, B.L. Rodrigues, H. Beraldo. *Polyhedron* 26 (2007) 3263–3270.
- [4] R.N. Patel, N. Singh, K.K. Shukla, J. Nicolás-Gutiérrez, A. Castineiras, V.G. Vaidyanathan, B.U. Nair. *Spectrochimica Acta Part A* 62 (2005) 261-268.
- [5] A.A. RecioDespaigne, F.B. Da Costa, O.E. Piro, Eduardo.E. Castellano, S.R.W. Louro, H. Beraldo. *Polyhedron* (2012), doi: 10.1016/j.poly.2012.03.017.

- [6]A. Berahou, A. Auhmani, N. Fdil, A. Benharref, M. Jana, C.A. Gadhi. *Journal of Ethnopharmacology* 112 (2007) 426-429.
- [7] Leonor L. López Tévez, Juan J. Martínez Medina, María S. Islas, Oscar E. Piro, Eduardo E. Castellano, Liliana Bruzzone, Evelina G. Ferrer & Patricia A.M. Williams. *Journal of Coordination Chemistry*, 64:20 (2011), 3560-3574.