

PROPIEDADES MOLECULARES DE CINCO FLAVONOIDES

FIVE MOLECULAR PROPERTIES OF FLAVONOIDS

Juan Edson Villanueva Tiburcio^{1*}, Sarela Alfaro Cruz², Caleb Leandro Laguna^{3*}

RESUMEN

Los polifenoles son metabolitos secundarios, que se encuentran en las frutas y verduras. Numerosos estudios indican que el consumo de polifenoles tiene efectos benéficos a la salud humana y debido a estas características existe un gran interés de incorporarlos en los alimentos funcionales. El objetivo del presente trabajo, fue evaluar descriptores asociados a la estructura molecular de los flavonoides para comprender su comportamiento en sistemas biológicos. La optimización de las estructuras de los flavonoides quercetina, miricetina, apigenina, acacetina y genisteina, se realizó mediante Mecánica Molecular usando el Software de Modelamiento Molecular Hyperchem Version. 6.01, Los descriptores moleculares usados en las propiedades Quantitative Structure Activite Relation QSAR, seleccionados para explicar el principio que poseen estos flavonoides, fueron: 1) Refractividad molar, 2) log P, 3) Polarizabilidad, 4) Masa, 5) Energía de hidratación, 6) Volumen molecular, 7) Superficie de Van der Waals, 8) Energía del orbital de alta ocupación molecular (HOMO) y 9) Energía del orbital de baja ocupación molecular (LUMO). El paso de estos flavonoides a través de la pared celular de eritrocitos se utilizó como referencia. Los resultados mostraron que log P y Polarizabilidad, son los mejores descriptores que explican la relación entre la estructura de los 5 flavonoides estudiados y el paso a través de la pared celular de eritrocitos [Actividad = $-57,69 + 15,4 (\log P) + 16,3 (\text{Polarizabilidad})$], $R^2 = 0,858$. En conclusión, los descriptores moleculares nos permiten conocer y seleccionar flavonoides en función de sus propiedades moleculares.

Palabras clave: QSAR, polifenoles, descriptores moleculares.

ABSTRAC

Polyphenols are secondary metabolites that are found in fruits and vegetables. Numerous studies indicate that consumption of polyphenols have beneficial effects on human health due to these features there is great interest in incorporating functional foods. The aim of this study was to evaluate descriptors associated with the molecular structure of flavonoids to understand their behavior in biological systems. The optimization of the structures of the flavonoids quercetin, myricetin, apigenin and genistein was performed by Molecular Mechanics using Hyperchem Molecular Modeling Software Ver 6.01, molecular descriptors used in QSAR properties selected to explain the principle that possess these flavonoids, were: 1) molar refractivity, 2) Log P, 3) Polarizability, 4) Mass, 5) Hydration energy, 6) Molecular volume, 7) Van der Waals surface, 8) Energy of high occupancy orbital molecular (HOMO) and 9) Energy of low occupancy molecular orbital (LUMO). The passage of these flavonoids through the cell wall of erythrocytes was used as reference. The results showed that log P and polarizability, descriptors are best explain the relationship between the structure of the flavonoids studied and 5 pass through the cell wall of erythrocytes [Activity = $-57.69 + 15.4 (\log P) + 16.3 (\text{Polarizability})$], $R^2 = 0.858$. In conclusion, the molecular descriptors allow us to learn and flavonoids select according to their molecular properties.

Keywords: QSAR, polyphenols, molecular descriptors.

¹ Universidad Nacional Agraria de La Selva, Facultad de Ingeniería en Industrias Alimentarias. Email juanedvi@yahoo.es

² Universidad Nacional Santiago Antúnez de Mayolo, Facultad de Ingeniería en Industrias Alimentarias – Filial Barranca. Email safarocing@hotmail.com

³ Universidad Intercultural de la Amazonía. Email calebleandro@hotmail.com

* Centro de Investigación para el Desarrollo Biotecnológico de la Amazonía, Universidad Nacional Agraria de la Selva.

INTRODUCCIÓN

Los flavonoides son un grupo de compuestos fenólicos con amplia distribución en las frutas y vegetales^{1, 2, 3, 4}. A partir de las décadas pasadas, los flavonoides han despertado un gran interés, siendo sujetos de muchas investigaciones como antioxidantes naturales y su rol benéfico en la salud humana y nutrición, para ser incorporados en los alimentos funcionales^{5, 6, 3, 7}. La actividad antioxidante de los flavonoides se debe a su propiedad Redox, con la capacidad de quelar iones metálicos, inhibir radicales libres (RD), los cuales están asociados a enfermedades cardiovasculares, daños celulares, al DNA, lípidos y algunos tipos de cáncer^{8, 6, 9, 4}. Muchos de los mecanismos físicos de estos procesos, transcurren a nivel de átomos o grupos atómicos, que dependen de sus interacciones a través de la interacción con los constituyentes moleculares de éste, por lo tanto se precisa de métodos aplicables a nivel molecular, que puedan cuantificar energías, coordenadas y otras características asociadas a los componentes moleculares. Los métodos de física cuántica son empleados exitosamente para el estudio de diferentes problemas de interés químico, físico e incluso biológico^{10, 11, 12}.

El propósito del presente trabajo fue evaluar los descriptores moleculares asociados a la estructura química de flavonoides. Se tuvo como referencia la investigación realizada por Fiorani¹³, quien evaluó el paso de flavonoides a través de la pared celular de eritrocitos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Flavonoides. Se tomaron cinco estructuras químicas de flavonoides (Figura 1) de la publicación reportado por Fiorani¹³, el cual presentó el siguiente orden en cuanto a mayor paso a través de la pared celular de eritrocitos: Quercetina>Miricetina>Apigenina>Acacetina >Genisteina.

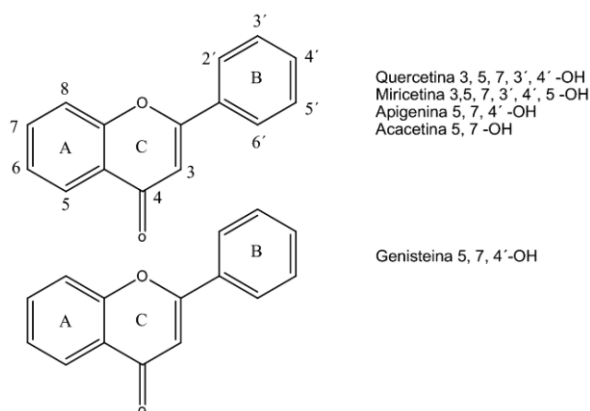


Figura 1. Estructura química de los flavonoides evaluados.

Detalles Computacionales. La optimización conformacional de las estructuras de los flavonoides, se realizó mediante Mecánica Molecular^{11, 14}, utilizando el Software de Modelamiento Molecular Hyperchem versión 6,01, mediante los algoritmos de Steepest Descent y *Fletcher – Reeves*, este algoritmo, reordena la dirección de los vectores hecha por el método de Steepest Descent. Los descriptores moleculares evaluados en la relación cuantitativa Estructura – Actividad, para explicar el principio que poseen estos flavonoides, fueron: 1) Refractividad molar, 2) Coeficiente de partición (Log P), 3) Polarizabilidad, 4) Masa, 5) Energía de hidratación, 6) Volumen molecular, 7) Superficie Van der Waals, 8) Energía del orbital de alta ocupación molecular (HOMO) y 9) Energía del orbital de baja ocupación molecular (LUMO)^{15, 16, 10}.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La actividad de los flavonoides son extensamente estudiados por muchas décadas, sin embargo existe poca información respecto al mecanismo y propiedades que gobiernan la acción de estas moléculas y las propiedades QSAR (Quantitative Structure Activity Relation)¹⁷. Las propiedades QSAR ayudan a comprender las variaciones en la actividad biológica de una serie química y las variaciones en su estructura molecular, representadas como descriptores estructurales o moleculares^{10, 17, 18} (Tabla 1). Como se puede observar, estas

propiedades moleculares, presentan variaciones, debido al número de átomos y configuración química (Figura 1), las variaciones de superficie de Van der Waals nos refleja una estimación del área de las moléculas, de éstos, la Miricetina presenta mayor superficie, al igual que en el resto de las propiedades moleculares evaluados. Sin embargo, lo resaltante de las propiedades moleculares de los cinco flavonoides son el LUMO y HOMO, ya que el común denominador lo muestra el valor del LUMO, que es mayor que el HOMO, por lo tanto la polarizabilidad de los flavonoides no serían distorsionados o presentarían estabilidad ante un medio acuoso.

Estas propiedades son aplicadas ampliamente a un rango de disciplinas científicas como química agrícola, biología, toxicología; en el desarrollo de medicamentos y drogas, los modelos de Relación Cuantitativa Estructura – Actividad, son requeridos como una herramienta científica creíble para predecir y clasificar la actividad biológica de diversas moléculas^{10,11,12}.

Luego de la optimización de las estructuras químicas de los flavonoides (quercetina, miricetina, apigenina, acacetina, apigenina), se observó que son completamente planares (Figura 2), el ángulo del anillo B con el resto de la estructura molecular fue 0° (cero), siendo completamente conjugados.

Tabla 1: Resultados de la evaluación de los descriptores moleculares, obtenidos mediante Mecánica Molecular.

Descriptores Moleculares	Quercetina	Miricetina	Apigenina	Acacetina	Genisteina
Sup. Van derWaals (A2)	347,56	355,68	344,83	329,88	333,42
Sup. Gris (A2)	444,88	455,19	432,12	421,52	423,49
Volumen Molecular (A3)	734,04	756,47	701,02	680,09	692,31
Energía de Hidratación (Kcal/mol)	-31,85	-35,50	-23,62	-16,84	-23,54
Log P	-4,01	-5,04	-2,09	-1,06	-2,05
Polarizabilidad (A3)	28,54	29,18	27,27	26,63	27,27
Masa (amu)	302,24	318,24	270,24	254,24	270,24
HOMO (eV)	-8,752	-8,837	-9,160	-9,257	-9,013
LUMO (eV)	-1,224	-1,337	-1,304	-1,129	-0,905

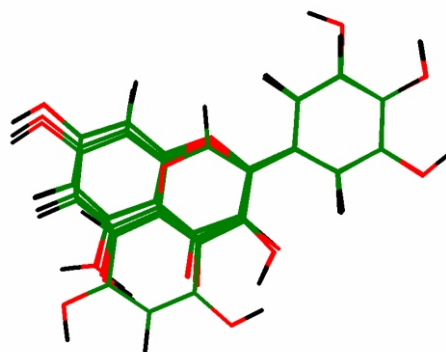


Figura 2. Superimposición de las estructuras químicas de los flavonoides evaluados.

De los nueve descriptores evaluados, siete (Polarizabilidad, Masa, Energía de Hidratación, Volumen molecular, Superficie de Van der Walls, energía de HOMO y LUMO), mostraron una baja correlación respecto al paso a través de la pared celular de los eritrocitos (R^2 : 0,81, 0,81; 0,75; 0,83; 0,75, 0,75 y 0,68).

Dos de los descriptores evaluados (log P, polarizabilidad), mostraron una alta correlación, los resultados obtenidos con estos dos parámetros describen buenas correlaciones (tabla 2). Para la solución de regresión lineal múltiple (RLM), el modelo fue generado con las combinaciones de las propiedades de los descriptores log P y polarizabilidad, el modelo obtenido se presenta en la siguiente ecuación:

[Actividad = $-57,69 + 15,4 (\log P) + 16,3$ (polarizabilidad)], $R^2 = 0,858$ E.S = 66,488; ($P < 0,47$).

Tabla 2. Correlación parcial de los descriptores moleculares evaluados (log P, polarizabilidad).

R^2	log P	Polarizabilidad
log P	1,00	0,999
Polarizabilidad	0,999	1,00

Estos resultados, indican que los valores de log P y polarizabilidad, proveen información que pueden ser usados para explicar y predecir el paso de flavonoides de estructuras químicas similares, a través de la pared celular de eritrocitos.

En la Figura 3, se observa en forma resumida, la estructura de los flavonoides evaluados, con sus respectivas probables zonas de interacción. La mayor zona de interacción, se encuentra en el anillo aromático B, seguido por el anillo aromático A, constituyendo éstas zonas muy reactivas.

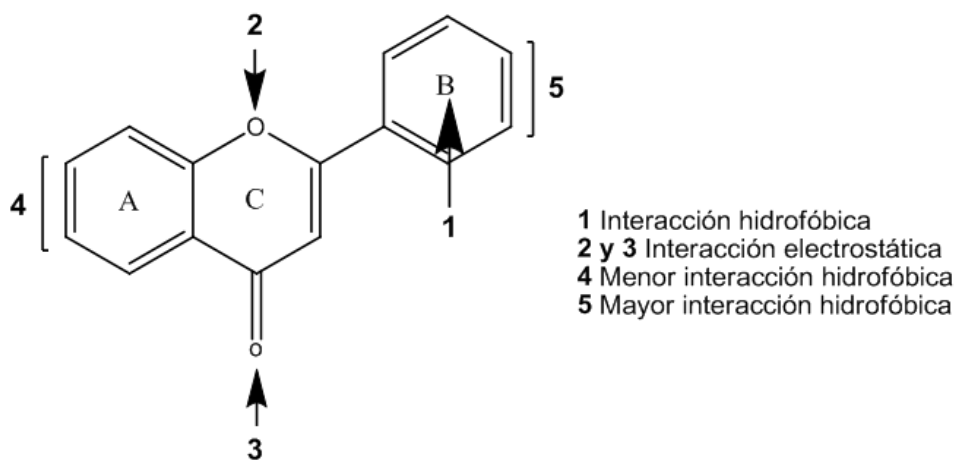


Figura 3. Representación esquemática de las posibles zonas de interacción de los cinco flavonoides. Optimizado mediante Mecánica Molecular – Hyperchem Ver 6.01.

El coeficiente de partición (log P), es un parámetro que caracteriza la hidrofobicidad de una molécula, las acciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, bajo condiciones in vivo, correlacionan razonablemente con el log P de la molécula^{19,15}. La polarizabilidad de las moléculas, relaciona el volumen molecular o volumen molar, estos valores son

relacionados con la hidrofobicidad, la carga electrónica y la actividad biológica¹⁹. Así mismo presenta una correlación con el volumen real de la molécula, contenido en un mol de la sustancia, relacionado también con las fuerzas de dispersión London, el cual juega un rol en la interacción fármaco – receptor.

CONCLUSIÓN

Los descriptores moleculares derivados de la química cuántica, ofrecen una amplia aplicación para el desarrollo de las propiedades QSAR, en numerosas áreas de la física, química, bioquímica, los descriptores moleculares proveen información respecto al mecanismo de interacción inter e intramolecular, en el presente trabajo, evidenciamos, que los descriptores moleculares asociados al paso de los flavonoides a través de la pared celular de eritrocitos, fueron log P, polarizabilidad, estas propiedades nos permiten conocer mejor las propiedades y posible mecanismo de acción, predecir su actividad biológica²⁰, sin embargo se debe mencionar que los descriptores no son completamente universales y dependen de la naturaleza y estructura química.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Exarchou V, Nenadis N, Tsimidou M, Genothanassis P, Troganis A, Boskou D. Antioxidant Activities and Phenolic Composition of Extracts from Greek Oregano, Greek Sage, and Summer Savory. *J. Agric. Food Chem.* 2002; 50 (19): 5294–5299.
2. Prior R, et al. Antioxidant Capacity As Influenced by Total Phenolic and Anthocyanin Content, Maturity, and Variety of *Vaccinium* Species. *J. Agric. Food Chem.* 1998; 46: 2686–2693.
3. Saint-Cricq de Gualejac N, Provost Ch, Vivas N. Comparative Study of Polyphenol Scavenging Activities Assessed by Different Methods. *J. Agric. Food Chem.* 1999; 47: 425–431.
4. Zheng W, Wang Sh. Antioxidant Activity and Phenolic Compounds in Selected Herbs. *J. Agric. Food Chem.* 2001; 49: 5165–5170.
5. Ángeles A, Domínguez C, Guillén D, Barroso CG. Determination of Antioxidant Power of Red and White Wines by a New Electrochemical Method and its Correlation with Phenolic Content. *J Agric. Food Chem.* 2002; 50 (11): 3112–3115.
6. Larrauri J, Rupérez P, Fulgencio S-C. Effect of Drying Temperature on the Stability of Polyphenols and Antioxidant Activity of Red Grape Pomace Peles. *J. Agric. Food Chem.* 1997; 45: 1390 – 1393.
7. Zafrilla P, Ferreres F, Tomas – Barberan F. Effect of Processing and Storage on the Antioxidant Ellagic Acid Derivates and Flavonoids of Red Raspberry (*Rubusidaeus*) Jams. *J. Agric. Food Chem.* 2001; 49 (8): 3651–3655.
8. Azzi A, Davies K, Kelly F. Free Radical Biology – Terminology and Critical Thinking. *FEBS Letters.* 2004; 558: 3 – 6.
9. Yan X, Murphy B, Hammond G, Vinson J, Neto C. Antioxidant Activities and Antitumor Screening of Extracts from Cranberry Fruit (*Vaccinium macrocarpon*). *J. Agric. Food Chem.* 2002; 50 (21): 5844–5849.
10. Tong W, et al. Development of Quantitative Structure – Activity Relationships (QSARs) and their Use for Priority Setting in the Testing Strategy of Endocrine Disruptors. *Regulatory Research Perspectives.* 2002; 1 (3): 1–13.
11. González J, Poltev I. La Simulación Computacional de Procesos Genéticos a Nivel Molecular. *Elementos.* 2002; 47: 31-35.

12. Jiménez A, Cabrera L, Lladoy R, Trujillo A, Piñeiro J. Un Modelo Computacional de Reacciones Relacionadas con el Mal de Alzheimer en el Nivel Molecular. *Rev. Cubana*. 2002; 21(1): 54 - 59.
13. Fiorani M, De Sanctis R, De Bellis R, Dacha M. Intracellular Flavonoids As Electrón Donors for Extracellular Ferricyanide Reduction in Human Erythrocytes. *Free Rad. Biol. Med.* 2002; 32(1): 64 – 72.
14. Polanski J. Self-organization Neural Network for Modeling 3D QSAR of Colchicinoids. *Acta Biochemica Polonica*. 2000; 47(1): 37 – 45.
15. Carrasco R, Padrón J, Gálvez J. Definition of a Novel Atomic Index for QSAR: The Refractotopological State. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2004; 7(1): 19 – 26.
16. Padrón J, Carrasco R, Pellón R. Molecular Descriptor Based on a Molar Refractivity Partition Using Randic-type Graph-theoretical Invariant. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2002; 5(3): 258 – 265.
17. Landavazo D, Fogel G, Fogel D. Quantitative Structure – Activity Relationships by Evolved Neural Networks for the Inhibition of Dihydrofolate Reductase by Pyrimidines. *BioSystems*. 2002; 65: 37 – 47.
18. Varfolomeev S, Uporov I, Federov E. Bioinformatics and Molecular Modeling in Chemical Enzimology. Active Sites of Hydrolases. *Biochemistry (Moscow)*. 2002; 67 (10): 1099 – 1108.
19. Ray S, Basak S, Roychaudhury C, Roy A, Ghosh J. A Quantitative Structure Activity relationship (QSAR) Analysis of Carbamoyl Piperidines, Barbiturates and Alkanes Using Information Theoretic Topological Indices. *Ind J. Pharmac.* 1985; 13(4): 301 – 312.
20. Euroresidentes Imágenes moleculares Molecular España [Internet]. Madrid. [consulta el 15 de mayo de 2012]. Disponible a : www.euroresidentes.com/futuro/images_moleculares.htm.