

Reseña bibliográfica FLAVONOIDES: CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS Y APLICACIONES

O. Cartaya[✉] e Inés Reynaldo

ABSTRACT. The main structural characteristics of flavonoids and its methods of separation and identification are shown in this paper. These compounds present different functions in plants as animal attractants or as protective agents; besides, some flavonoids present antioxidant activity which is related to human health.

RESUMEN. En este artículo se muestran las principales características estructurales de los flavonoides y sus métodos de separación e identificación. Estos compuestos presentan diferentes funciones en las plantas, como atrayentes de animales o como agentes protectores; además, algunos flavonoides presentan actividad antioxidante, lo cual está relacionado con la salud humana.

Key words: flavonoids, medicinal properties, metabolites, separation

Palabras clave: flavonoides, propiedades medicinales, metabolitos, separación

INTRODUCCIÓN

El término flavonoides denota un grupo muy amplio de compuestos polifenólicos caracterizados por una estructura benzo- γ -pirano, los cuales están ampliamente distribuidos en el reino vegetal y se encuentran de forma universal en las plantas vasculares, en forma de glicósidos.

Ellos son muy importantes para el desarrollo y buen funcionamiento de las plantas, ya que actúan como atrayentes de animales en la oviposición, como agentes protectores contra la luz UV o contra la infección por organismos fitopatógenos; además, estos compuestos presentan propiedades relacionadas con la salud humana, lo cual está basado en su actividad antioxidante.

En este trabajo se muestran las principales características estructurales y métodos de separación e identificación de los flavonoides, así como su actividad biológica en las plantas y el hombre.

ESTRUCTURA QUÍMICA

Químicamente, estas sustancias son de naturaleza fenólica y se caracterizan por poseer dos anillos aromáticos bencénicos unidos por un puente de tres átomos de carbono, con la estructura general $C_6-C_3-C_6$, los cuales pueden formar o no un tercer anillo (Figura 1).

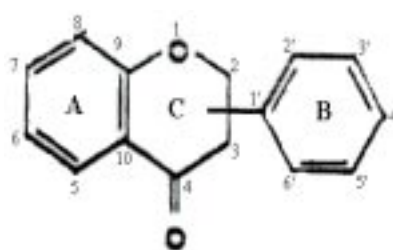


Figura 1. Estructura básica del esqueleto flavonólico

Los anillos son denominados A, B y C; los átomos de carbono individuales son referidos por un sistema numérico, el cual utiliza números ordinarios para los anillos A y C y números primos para el anillo B.

Los flavonoides naturales suelen presentar al menos tres hidroxilos fenólicos y se encuentran generalmente combinados con azúcares en forma de glicósidos, aunque también se presentan con relativa frecuencia como agliconas libres (1, 2).

Varios subgrupos de flavonoides son clasificados de acuerdo con la

sustitución del anillo C. En esta clasificación son de suma importancia el estado de oxidación del anillo heterocíclico y la posición del anillo B (2, 3). Ejemplos de estos subgrupos de flavonoides se muestran en la Figura 2.

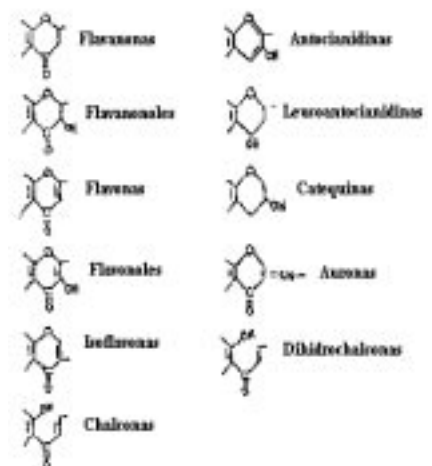


Figura 2. Estructura central del esqueleto flavonólico de los principales subgrupos de flavonoides

Los tipos de flavonoides están relacionados por una ruta biosintética común, la que incorpora precursores de las rutas del shiquimato y la acetato- malonato (4, 5). Posteriores modificaciones ocurren en varios estados, lo que resulta en la extensión de la hidroxilación, metilación, isoprenilación, dimerización y glicosilación, produciendo O y C-glicósidos (6).

Ms.C. Omar Cartaya, Investigador y Dra.C. Inés Reynaldo, Investigador Titular del Departamento de Fisiología y Bioquímica Vegetal, Instituto Nacional de Ciencias Agrícolas, Gaveta Postal 1, San José de las Lajas, La Habana, Cuba.

✉ ocartaya@inca.edu.cu

Flavonas y flavonoles. Están presentes en muchos vegetales y son los flavonoides más comunes; están ampliamente distribuidos en todos los pigmentos amarillos de las plantas, a pesar de que este es normalmente debido a los carotenoides. **Flavanonas y flavanonoles.** Estos compuestos existen en muy pequeñas cantidades comparados con los otros flavonoides. Son incoloros o solo ligeramente amarillos.

Por su baja concentración y su característica incolora, ellos han sido grandemente desatendidos. En cambio sus glicósidos son bien conocidos, como son la hesperidina y naringina de la corteza de los frutos cítricos (7).

Los flavanonoles son probablemente los flavonoides menos conocidos.

Antocianinas. Los antocianos siempre se encuentran como glicósidos; después de la clorofila, son el grupo más importante de pigmentos en las plantas visibles al ojo humano y proporcionan el color malva, rosa, violeta y azulado a numerosas flores y frutos, como por ejemplo la fresa, el clavel, las manzanas y la uva constituyen hasta aproximadamente 30 % de su masa seca.

Isoflavonoides. Casi todos los flavonoides tienen el anillo heterocíclico en posición 2; en los isoflavonoides el anillo B ocupa la posición 3. Las isoflavonas son todas coloreadas y están mucho menos distribuidas en las plantas; de hecho están casi restringidas a las leguminosas y se destacan por su papel como fitoalexinas.

Chalconas y dihidrochalconas. Las chalconas son poco abundantes, pues se convierten en flavanonas en medio ácido y la reacción es fácilmente observable *in vitro*, ya que las chalconas son mucho más coloreadas que las flavanonas, particularmente en medio básico donde son anaranjadas-rojizas.

Auronas. Son los pigmentos amarillo dorados que existen en ciertas flores.

En la Tabla I se muestran ejemplos de algunos tipos de flavonoides, su estructura y parte de sustitución.

Tabla I. Ejemplos de flavonoides, su estructura y parte de sustitución

Flavonoide	Estructura anillo C	Parte de sustitución
Flavanona	naringina	5,4'-OH;7-O-Neo ^a
	hesperidina	5,3'-OH;4'-OMe ^a
	eriodictiol	5,7,3',4'-OH
Flavona	tangeritina	5,6,7,8,4'-OMe ^a
	luteolina	5,7,3',4'-OH
Flavonol	apigenina	5,7,4'-OH
	kaemferol	5,7,3,4'-OH
	guercetina	5,7,3,3',4'-OH
	rutina	5,7,3',4'-OH;3-o-Rut ^a
Isoflavonoides	genisteina	5,7,4'-OH
	diadzeina	7,4'-OH
	orobol	5,7,3',4'-OH
Antocianidinas	apigenidina	5,7,4'-OH
	luteolinidina	5,7,3,4'-OH
	cianidina	3,5,7,3',4'-OH
Auronas	sulfuretina	6,3',4'-OH
	leptosidina	6,3',4'-OH;7-OMe ^a

^a Neo: neohesperidosa; Me: metilo, Rut: rutinosa

La estructura base de los flavonoides puede sufrir varias modificaciones como pueden ser: adición (o reducir) grupos hidroxilos, la metilación de grupos hidroxilos o del núcleo del flavonoide, metilación de grupos hidroxilos en posición orto, dimerización (para producir biflavonoides), formación de bisulfatos y la más importante, glicosilación de grupos hidroxilos (para producir flavonoides O-glicósidos) o del núcleo del flavonoide (para producir flavonoides C-glicósidos). **O-glicósidos de flavonoides.** Los flavonoides generalmente se encuentran en las plantas como flavonoides o-glicósidos, en los cuales uno o más grupos hidroxilos del núcleo del flavonoide están unidos a azúcares (Figura 3). La glicosilación de los flavonoides trae consigo que estos sean menos reactivos y más solubles en agua.

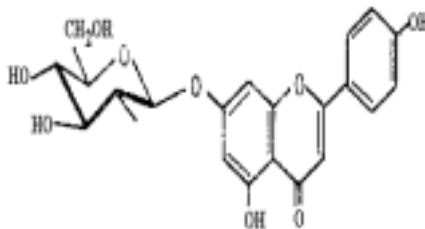


Figura 3. O-glicósido de flavonoide: Apigenina 7-O-β-D glicopiranosida

Aunque todos los grupos hidroxilos en el esqueleto flavonóico pueden glicosilarse, la hidrólisis en algunas posiciones presenta mayor probabilidad que en otras; ejemplo de esto es el grupo 7-hidroxil en flavonas, isoflavonas y dihidroflavonas, el grupo 3 y 7 hidroxil en flavonoles y dihidroflavonoles (8).

El azúcar que generalmente está presente en los flavonoides es la glucosa, aunque también se pueden encontrar galactosa, ramnosa y xilosa, y el disacárido rutinosa.

C-glicósidos de flavonoides. Los azúcares también pueden unirse al núcleo bencénico del flavonoide por enlaces carbono-carbono, con la diferencia de que el ataque se realiza sólo a las posiciones 6 y 8 del núcleo del flavonoide (Figura 4) (9) y los azúcares que están presentes en estos compuestos son glucosa, galactosa, ramnosa y xilosa.

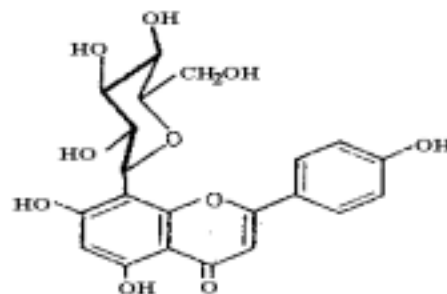


Figura 4. C-glicósidos de flavonoide: Apigenina 8-O-β-D glicopiranosida

Sulfatos de flavonoides. Pertenecen al grupo de flavonoides solubles en agua; tales compuestos contienen uno o más residuos sulfatos producto del ataque a algún grupo fenólico o azúcar. Estos compuestos son bisulfatos, aunque pueden aparecer como sales; ejemplo de esto es la flavona-O-SO₃K. La existencia de estos compuestos se ve restringida a las angiospermas, especialmente a aquellas que presenten algún tipo de asociación con el hábitat acuático (10).

Biflavonoides. Son dímeros de flavonoides, raramente encontrados como glicósidos, y tienen una distribución muy restringida, aparecen predominantemente en las gimnospermas.

De forma general, los monómeros flavonólicos implicados en el biflavonoide suelen ser flavonas y flavanonas con un patrón de oxigenación muy simple: 5, 7, 4' y ocasionalmente 5, 7 3', 4' (11, 12).

La unión de ambas unidades suele estar constituida por un enlace carbono-carbono, aunque ocasionalmente se dan los enlaces tipo éter. Dentro de los tipos más comunes para los enlaces C-C se incluyen: enlace 6,8" apigenina- apigenina (grupo de la agatisflavona), enlace 8,8" apigenina- apigenina (grupo de la cupresoflavona), enlace 3',8" apigenina-apigenina (tipo amentoflavona) (Figura 5a), enlace 6, 3" apigenina-apigenina (tipo robustaflavona) y enlace 3,8" entre diversas flavonas y flavanonas. Los enlaces tipo éter incluyen básicamente los tipos hinokiflavona (enlace interflavonoídico en 6,4") (Figura 5b) y ochnaflavona (enlace 3', 4") (11).

Algunas propiedades físicas y químicas de los biflavonoides se asemejan a las de sus monómeros, por lo que algunas veces son difíciles de reconocer. Los monómeros y dímeros se pueden distinguir claramente cromatografiando en sílica gel y esto se puede corroborar con el uso de la fusión alcalina o por medio de la espectroscopía de masa (13).

En su mayoría, los biflavonoides aislados en musgos son mucho más polares que los de otras plantas.

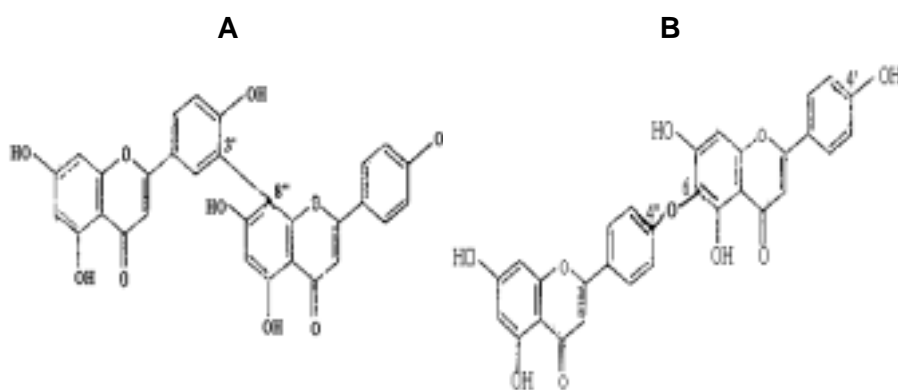


Figura 5. Biflavonoides a: Amentoflavona b: Hinokiflavona

Esta polaridad diferente, más notable respecto a los biflavonoides de *gimnospermas*, podría estar relacionada con sus zonas de acumulación: en las zonas hidrofílicas de las paredes celulares, caso de los biflavonoides más polares de musgos y, en la cutina, en el caso de los biflavonoides más lipofílicos de *gimnospermas* (14).

MÉTODOS DE SEPARACIÓN

Extracción. La extracción de los diferentes flavonoides se realiza a partir del material vegetal fresco, aunque esta también puede realizarse con el material vegetal seco siempre y cuando el proceso de secado no altere la composición de los flavonoides.

El material vegetal debe molerse finamente para de esta forma facilitar la extracción de los compuestos flavonoicos; estos compuestos se pueden extraer indistintamente debido a la solubilidad que estos presentan en diferentes solventes orgánicos.

Los flavonoides que poseen un gran número de grupos hidroxilos insustituídos o azúcares son considerados compuestos polares, por lo que son moderadamente solubles en solventes polares como: etanol, metanol, butanol, acetona, DMSO, agua. Por otro lado, las agliconas menos polares como isoflavonas y flavanonas tienden a ser más solubles en solventes tales como éteres y cloroformo (15, 16).

La extracción de estos compuestos se puede realizar con metanol al 85 %, con posterior filtración. El filtrado se concentra y todo el metanol se remueve; la capa acuosa es sucesivamente compartimentada con una serie de solventes orgánicos como: n-hexano, cloroformo y acetato de etilo.

El extracto de hexano generalmente contiene clorofilas gomas y, cuando están presentes, agliconas de flavonoides altamente metoxiladas como quercetina 3,7, 3', 4' tetrametil éter y 6-metoxiquercetina 3,7, 3', 4' tetrametil éter, y los extractos de cloroformo y acetato de etilo son ricos en flavonoides.

Este proceso es favorable para la extracción de la mayoría de los flavonoides, pero no para antocianidinas o flavonoides de baja polaridad, los cuales aparecen en la superficie de las plantas (15, 17).

Para antocianidinas se trata el material vegetal con MeOH conteniendo HCl 1%, (v7v) donde la extracción es inmediata, evidenciándose por el cambio de color de la solución.

Aislamiento y purificación. Esta etapa es muy importante en la separación e identificación de los flavonoides presentes en el extracto. Con este objetivo se pueden utilizar diferentes técnicas cromatográficas: para la determinación de flavonoides en extractos crudos de plantas o en fracciones son especialmente utilizadas la cromatografía de papel (CP) y la cromatografía de capa fina (CCF). Por otro lado, son indispen-

sables para la separación de flavonoides la CP preparativa, la CCF, la cromatografía de columna (CC) y especialmente la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Cromatografía de Papel Bidimensional. El papel recomendado para el análisis de los extractos es el Whatman 3 MM (46 x 57 cm) o equivalente; se utilizan mezclas de solventes cloroformo, ácido acético, agua (30:15:2) o (10:10:1) en la primera corrida y ácido acético 15-30 % en la segunda, aunque son usadas también mezclas de butanol terciario o n-butanol, ácido acético y agua (18).

El revelado del cromatograma se realiza a la luz ultravioleta a una longitud de onda de 366 nm, donde aparecen muchos flavonoides como puntos coloreados; estos se intensifican o cambian de color cuando se someten a vapores de amoníaco, pudiéndose estimar de esta forma el tipo de flavonoide presente en el extracto.

Con el uso de reactivos asperjados (19) se aumenta grandemente la sensibilidad del cromatograma en la detección de flavonoides, sobre todo cuando los flavonoides son invisibles a la luz ultravioleta o se encuentran como constituyentes menores; los cuatro reactivos más utilizados con este objetivo son AlCl_3 , Complejo Difenil-ácido bórico-etanoamina (Naturstoffreogenz A), Acido sulfanílico díasotado (DSA) y Borohidruro de sodio/HCl.

Cromatografía de Capa Fina. La cromatografía de capa fina es un método de análisis rápido, el cual requiere muy pequeñas cantidades de muestra; se pueden utilizar como soporte celulosa, sílica gel y poliamida (20).

La localización de los flavonoides en CCF es la misma que en papel: los platos pueden revelarse a la luz ultravioleta (366 nm) con la presencia o ausencia de vapores de amoníaco y/o asperjando con cualquiera de los reactivos de colores descritos anteriormente.

Esta técnica es usada con los siguientes propósitos:

- ★ Investigar el solvente para posible uso en cromatografía de columna.
- ★ Análisis de fracciones para columna cromatografica.
- ★ Identificación de flavonoides por co-cromatografía.
- ★ Aislamiento de flavonoides puros en pequeña escala.

Cromatografía de Columna. Esta técnica básicamente consiste en la aplicación de una mezcla de flavonoides (en solución) a la columna, la cual cuenta con un poderoso adsorbente y la subsecuente elución secuencial de los compuestos individuales con solventes apropiados. Se emplea para la separación de flavonoides a nivel preparativo y los adsorbentes más comúnmente utilizados en esta técnica son sílica gel, poliamida, celulosa y sephadex (21, 22). **Cromatografía Líquida de Alta Resolución.** Esta técnica (HPLC) puede ser usada para la separación, determinación cuantitativa e identificación de flavonoides. Muestra niveles de resolución y sensibilidad mucho mayor que la cromatografía de papel o de capa fina, por lo que es usada para chequear la homogeneidad de las muestras aisladas por otras técnicas.

La cromatografía de fase inversa es comúnmente utilizada; con esta técnica los compuestos más polares eluyen primero (23, 24). Las columnas de C_{18} son muy emplea-

das aunque las de C_8 y otros empaquetamientos pueden ser también utilizados.

Se usan sucesivamente solventes como $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{HOAc}$ y $\text{H}_2\text{O}/\text{acetonitrilo}$ en variadas proporciones para cromatografiar flavonas, flavonoles, dihidroflavonoides, catequinas, antocianidinas y glicósidos de flavonoides, utilizando sistemas de elución isocráticos o por gradientes. En una típica separación de flavonoides glicosilados, dos solventes A (1% HOAc) y B (MeOH) pueden usarse en variada proporción a través de toda la corrida; por ejemplo comenzando por 20 % de B en A y finalizando con 80 % de B en A.

Los flavonoides eluidos por HPLC son normalmente captados por medio de un detector UV a 280 nm, debido a que muchos de ellos presentan un máximo de absorción UV entre 270 y 290 nm. Utilizando un detector con arreglo de diodo se puede monitorear el eluyente a dos longitudes de onda simultáneamente (ej: 254 y 280 nm) (25).

En la Figura 6 se muestra el cromatograma obtenido de una muestra de limón utilizando una columna de fase reversa C_8 (4.6 mm IDX + 25 cm, 5 μm), velocidad de flujo 2 mL/min y la fase móvil un gradiente compuesto inicialmente por metanol al 5 %, acetonitrilo al 10 % y agua al 85 % conteniendo ácido acético al 0.5 % (26, 27).

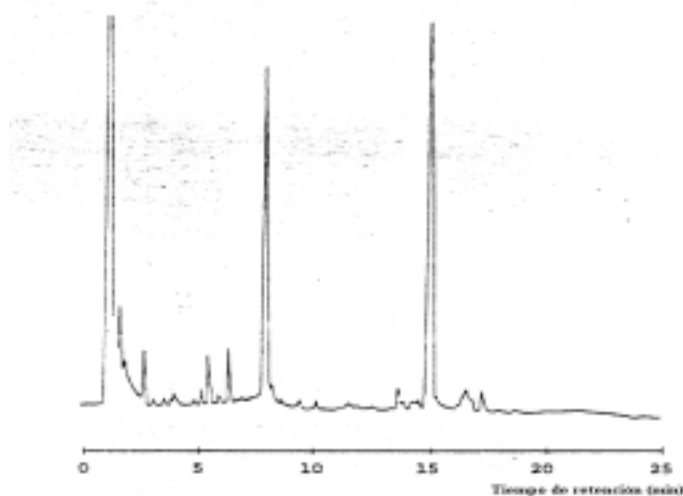


Figura 6. Cromatograma de un extracto de limón: eriocitrina y hesperidina respectivamente

FUNCIONES Y PROPIEDADES

Localización y acción fisiológica en las plantas. Los flavonoides son importantes para el desarrollo normal de las plantas; estos se encuentran localizados en la membrana del tilacoide de los cloroplastos, son utilizados en la vía de expresión de dos enzimas multigénicas: la fenilalanina amonio liasa y la chalcona sintasa y constituyen un grupo de sustancias colorantes importantes en las plantas. Una gran proporción de flores tienen tonalidades blancas marfil o crema, debido a estos pigmentos. También contribuyen a los colores naranjas escarlatas, malvas y azules (28). La gran mayoría de ellas están pigmentadas por las agliconas más comunes: flavonas y flavonoles.

Las funciones de los flavonoides en las plantas se pueden resumir en tres grupos: papel de defensa, papel de señal química y efecto sobre las enzimas.

Los flavonoides juegan un papel en la defensa de las plantas frente a agentes agresores externos. Entre estos agentes se puede mencionar la radiación UV de los rayos solares, los microorganismos tanto bacterias, como hongos e insectos y otros animales herbívoros, las otras plantas (efecto alelopático) y el entorno (medio ambiente agresivo). De hecho, el metabolismo fenólico se activa en las plantas a nivel de transcripción como una respuesta a diferentes condiciones de estrés tanto biótico como abiótico (29).

Los flavonoides actúan como señales químicas o marcadores florales que sirven para guiar a las abejas y otros insectos polinizadores hacia el néctar, facilitando indirectamente la polinización (30). En algunos casos indican a los insectos que la planta que los contiene es apropiada para su alimentación, comportándose como estimulador del apetito y de la masticación de determinados insectos; en otros casos indica al insecto que la planta que los posee es un lugar apropiado para

depositar sus huevos, por lo que los flavonoides actúan como estimuladores de la oviposición y también en algunos casos funcionan como señales para determinadas plantas parásitas, indicando que la planta que los posee es susceptible de ser invadida por la parásita (31, 32, 33).

El papel de los flavonoides y otras sustancias fenólicas en la protección frente a los ataques por hongos puede producirse de dos formas. Primero, las sustancias antifúngicas se pueden encontrar ya presentes en los tejidos de las plantas. Este es el caso de muchos flavonoides de naturaleza lipofílica (flavonas, flavanonas e isoflavanonas polimetoxiladas y/o isopreniladas) que presentan una actividad antifúngica muy considerable y que constituyen verdaderas barreras frente a la penetración de los hongos patógenos (34, 35, 36). Otros muchas sustancias fenólicas presentan también actividad antifúngica, como es el caso de las coumarinas, derivados de ácido fenólicos, etc. (37).

Se ha demostrado la actividad fungistática de cuatro flavonoides contra el *Deuterophoma tracheiphila*, que es un patógeno que provoca una enfermedad en los cítricos denominada el mal seco, la cual produce desfoliación y desecación progresiva de las ramas y tronco finalizando con la muerte (38).

También recientemente se ha demostrado el efecto de algunos flavonoides en la inhibición de infecciones de origen viral en las plantas, entre los que se encuentran la acción contra el virus del mosaico del tabaco (39) y el virus X(PVX) de la papa (40).

Segundo, en otras ocasiones, las sustancias antifúngicas son biosintetizadas *de novo* como una respuesta a la agresión por el hongo (fitoalexinas), o son inducidas por otro tipo de estrés abiótico (heridas, radiación UV, etc.). En estos casos, la cinética de la biosíntesis de las sustancias antifúngicas es esencial para evitar el desarrollo del hongo.

Entre los flavonoides de mayor relevancia como fitoalexinas se encuentran los isoflavonoides de muchas leguminosas, aunque también se deben mencionar las coumarinas de los cítricos y los ácidos fenólicos de la papa, lechuga y manzana (41).

Un ejemplo claro de un flavonoide implicado en la resistencia a las enfermedades en plantas es la pisatina, del *Pisum sativum*, que fue aislada de las vainas de guisantes infectados con *Monilina fructicola* e identificada como un isoflavonoide. Posteriormente una sustancia muy relacionada, Phaseolina, fue obtenida a partir de las judías francesas inoculadas con el mismo hongo (42).

La pisatina está ausente en los tejidos de plantas sanas, pero es producida en raíces, hojas, tallos y vainas del *Pisum sativum*, cuando la planta es invadida por algún tipo de hongo. Su papel biológico radica en su toxicidad para el hongo invasor previniendo su multiplicación.

Por otro lado la 5,7- dimetoxiisoflavona, aislada del maní inhibe el crecimiento del *Aspergillus flavus*.

Los subgrupos chalconas, flavanonas, flavonas, flavonoles e isoflavonoides existen en los tejidos de las leguminosas y pueden ser liberados de las raíces en la rizosfera, donde actúan como señales moleculares para establecer la simbiosis con las bacterias de la familia *Rhizobiaceae*. Su principal función es interactuar con los genes *nod D* del rhizobium y la subsiguiente activación transcripcional de otros genes *nod*. Otros efectos de los flavonoides sobre los rizobios incluyen la respuesta quimiotáctica (43, 44, 45).

Otros flavonoides muestran efectos directos o indirectos sobre las enzimas de las plantas afectando su fisiología y metabolismo (efecto inhibidor de la IAA- oxidasa, efecto antioxidante).

Los primeros trabajos se dirigieron hacia el estudio de la acción de los flavonoides sobre el crecimiento de la planta, por medio del sistema AIA oxidasa; de ahí se encontró que los flavonoides son agentes

desacopladores de la fosforilación oxidativa y esto afectaba la destrucción del AIA. Posteriormente se determinó que un grupo de flavonoides pueden competir especialmente por su centro activo con el ácido naftilftalámico, que inhibe el transporte polar de las auxinas, lo que hace pensar que los flavonoides son excelentes candidatos como reguladores naturales del transporte polar de auxinas (46).

También se piensa que participan en la fase luminosa de la fotosíntesis como catalizadores del transporte electrónico y/o como reguladores de canales de iones en la fotofosforilación.

Cuando las células fotosintetizadoras mueren, los flavonoides son excretados y aparecen en la savia de las plantas, en la miel de las abejas y en la resina (47). De ahí que los propóleos fabricados por las abejas sean materiales ricos en compuestos flavonoides.

Acción bioquímica de los flavonoides en los sistemas animales. La alta reactividad química de los flavonoides se expresa en su afinidad de enlace a polímeros biológicos (48) e iones de metales pesados (49, 50) así como su habilidad para catalizar el transporte de electrones y secuestrar radicales libres (51, 52).

Los flavonoides inhiben una numerosa variedad de enzimas entre las que se encuentran:

- ★ hidrolasas: β -glucuronidasa, hialuronidasa, fosfatasa alcalina, aril-sulfatasa, ATPasa H⁺ de las membranas lisosomal y granular.
- ★ liasas: DOPA decarboxilasa.
- ★ transferasas: catecol o metiltransferasa
- ★ hidroxilasas: aril hidroxilasa
- ★ oxidoreductasas: aldosa reductasa
- ★ quinonas: hexoquinasa.

El caso más conocido de un efecto de activación enzimática de los flavonoides, es el ejercido sobre la enzima prolina hidroxilasa. Este efecto es probablemente debido al potencial electroquímico de los flavonoides más que a un mecanismo alostérico, de catalisis ácido/base o de estabilización del sitio activo.

Cuando se examinan estas enzimas, las cuales están todas influidas por un grupo de compuestos de estructuras casi homogéneas, se aprecia que ellos parecen tener poco en común. Sin embargo, ellas aparentemente interactúan con diferentes partes de la molécula del flavonoide, como se muestra en la Tabla II.

Tabla II. Interacción entre diferentes enzimas y las moléculas de flavonoides

Enzima	Parte de la molécula que interactúa con la enzima
β -glucuronidosa	carbohidrato
hialuronidasa	carbohidrato
fosfatasa alcalina	anillo fenólico
aril sulfatasa	anillo fenólico o benzopirónico
ATPasa	anillo benzopirónico
Dopa de carboxilasa	anillo fenólico
catecol o-metil transferasa	anillo fenólico
aril hidroxilasa	anillo benzopirónico
aldosa reductasa	anillo benzopirónico
prolina hidroxilasa	anillo benzopirónico

Los flavonoides son fácilmente oxidados. Este proceso está acompañado por la apertura del anillo α pironas (53).

La prevención de los flavonoides para el transporte de electrones puede explicar su interferencia con la acción de las oxidoreductasas, por ejemplo, la aldosa reductasa y la prolina hidroxilasa (54).

Los flavonoides son capaces de suprimir la formación de radicales libres por enlace con iones de metales pesados, los cuales catalizan muchos procesos conllevando a la aparición de radicales libres (49).

Acciones farmacológicas de los flavonoides. En su relación con el hombre, estas sustancias presentan una serie de actividades farmacológicas, dependiendo de ciertas características de su molécula, entre las que se destaca su actividad sobre el sistema circulatorio, que conduce a una disminución de la fragilidad capilar y previene la formación de varicosidades mejorando la circulación periférica, lo cual es la primera manifestación en los procesos inflamatorios.

La inflamación se conoce que está acompañada por la liberación

de prostaglandinas, las cuales atraen a los leucocitos al punto de invasión por quimiotaxis, provocando dolor local y después los transporta en la sangre hacia el cerebro, por lo que se eleva la temperatura corporal por desplazamiento del balance del centro de regulación térmica.

La causa del dolor puede ser por inflamación o por una tensión nerviosa: en el primero de los casos la explicación es la misma que la anterior y en el último una razón lógica puede ser la relajación por los flavonoides de los músculos lisos (55), los cuales han sido encogidos por calambres a través de la acción de las prostaglandinas, que son compuestos que estimulan la concentración de los músculos de fibra lisa (56).

Existen otras enfermedades relacionadas con los procesos inflamatorios que han sido tratadas con flavonoides, entre los que se pueden mencionar la parodontosis en la que se produce inflamación y destrucción del tejido conectivo y las inflamaciones de las articulaciones (57), que normalmente suelen ser tratadas con corticoides para disminuir el dolor, pero frecuentemente provocan sangramientos.

El mecanismo de acción de los flavonoides en ambos casos puede ser una combinación de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y la estimulación de la lisina y la prolina (57, 58), que son dos sustancias que intervienen en la síntesis del

colágeno, donde se ha comprobado que los flavonoides favorecen su solubilidad y estabilidad así como la formación de muchos precursores de enlaces entre las fibrillas, lo que pudiera explicar la fortificación del tejido conectivo.

Se ha demostrado que los polifenoles poseen una estructura química ideal para secuestrar radicales libres, lo que le aporta actividad antioxidante que es mayor que la producida por las vitaminas E y C *in vitro* (59, 60). También, debido a su efecto antioxidante, estas sustancias pueden prevenir la formación de placas de aterosclerosis, siendo beneficiosos en la prevención de la arterioesclerosis y el infarto del miocardio (58, 61).

En los últimos años se ha puesto de manifiesto su importancia como antioxidantes naturales y su papel beneficioso, mediante su administración en la dieta, en la prevención de enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer actuando a diferentes niveles dentro del proceso de inducción y proliferación de los tumores (62).

En células cancerosas de origen viral se ha encontrado que la bomba ATPasa de la membrana plasmática tiene muy baja eficiencia de traslocación de iones y que esta deficiencia influye en el suministro de ATP y en otras funciones celulares, generando altas concentraciones de ADP y fósforo inorgánico (63) *in vivo*. Se han ensayado extractos y sustancias aisladas de ratones, en los que se había inducido un adenoma pulmonar con (α) benzo pireno.

En lo que respecta al mecanismo de acción, se sabe que existe una activación de la hidroxilación del (α) benzo pireno en los meciosomas hepáticos, por la (α) benzo pireno hidroxilasa inducida por flavonoides, que conducen a la metabolización de las sustancias cancerígenas, que de otra forma sería difícil eliminar, acumulándose en los pulmones produciendo el edema pulmonar (64).

Los flavonoides pueden presentar acción antialérgica, la cual está

relacionada con que interfieren en la actividad de las ATPasas transportadoras en las membranas incluyendo las calcio dependientes.

Las flavonas tienen cierta analogía estructural con el fármaco antialérgico ampliamente utilizado cromoglicato, cuya actividad puede ser explicada a nivel de la vía de entrada del Ca^{++} . Ellos previenen la secreción de la histamina como respuesta a un antígeno (65, 66).

La acción estrogénica está localizada exclusivamente en el grupo de las isoflavonas, las que tienen una actividad y estructura similar al estibestrol (37).

Las flavonas presentan acción antimicrobiana, aunque a concentraciones muy elevadas en comparación con los antibióticos (46). No obstante, se han encontrado que algunas flavanonas de cítricos presentan actividad frente al *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Bacillus typhosus* (67).

Como se ha podido ver algunos flavonoides pueden presentar actividad protectora hepática, antiinflamatoria, antialérgica, antibacteriana y antifúngica. Otros muestran efectos inhibidores de enzimas de interés farmacológico o muestran actividad antioxidante de los lípidos con ácidos grasos insaturados a través de su actividad captora de radicales libres (23).

Otras propiedades. Otras de las propiedades de los flavonoides muy relacionadas con el hombre pueden ser su capacidad para modificar el sabor y/o gusto de diferentes compuestos y preparados usados en los alimentos y en la industria de cosméticos.

En cosmética presentan también un papel importante por su capacidad de disminuir la hiperpigmentación de la piel que se produce durante el embarazo y durante la vejez, y por poseer una actividad desodorante (68).

Los flavonoides, como constituyentes de los alimentos, también tienen su importancia al contribuir a determinadas propiedades de estos, como son el color (pigmentos

antocianos), sabor (amargo de determinadas flavanonas y dulce de determinadas dihidrochalconas) y la astringencia (de los taninos catequínicos).

Ellos también contribuyen a la estabilidad de los alimentos por sus propiedades inhibitorias de enzimas responsables del ablandamiento de algunos vegetales, y por su actividad antioxidante, poseen importancia nutricional por su factor vitamínico "P", y propiedades protectoras de los capilares y movilizadoras del colesterol, que previenen la aparición de accidentes cardiovasculares (37, 62, 69).

Relación estructura-actividad. La estructura de los flavonoides influye de manera decisiva en la actividad biológica que estos realizan.

☞ Actividad antioxidante.

Las disposiciones estructurales que imparten la mayor actividad antioxidante son (70):

⇒ la sustitución 3'4' orto dihidroxi en el anillo B (p.e catequinas, luteolina y quercetina).

⇒ La disposición de grupos hidroxilos en posición meta en los carbonos 5 y 7 del anillo (p.e Kaemferol, apigenina y chrisina).

⇒ El doble enlace entre los carbonos 2 y 3 en combinación con los grupos 4 ceto y 3 hidroxilo en el anillo C (p.e quercetina).

Sin embargo, alteraciones en la disposición de los grupos hidroxilos y la sustitución de grupos hidroxilos por glicosilación disminuye la actividad antioxidante.

Con la quelación de metales, los dos puntos de unión de los iones de los metales de transición a la molécula de flavonoide son los grupos O-difenólicos en las posiciones 3'4' en el anillo B, y las estructuras 4 ceto y 5 hidroxilo en el anillo C de los flavonoles (71).

La glicosilación de todas estas posiciones de los hidroxilos influye en la actividad de los flavonoides. Esto es importante cuando se considera la relación entre la actividad antioxidante de los glicosidos abundantes en la naturaleza y las agliconas.

☞ Actividad antiperoxidativa

La actividad antiperoxidativa es más potente por la acción de las agliconas de los flavonoides que sus correspondientes glicósidos y en las moléculas polihidroxiladas; también se ha encontrado que con la metilación de los carbonos 6 y 7 disminuye esta propiedad (72).

☞ Efecto antiarrítmico y antiisquémico

El número y la posición de los grupos hidroxilos tienen un efecto marcado en la actividad antiarrítmica. La potencia de estos compuestos con respecto a la inhibición de las arritmias cardíacas son mayores cuando presentan un grupo OH en las posiciones 5 y 4 al mismo tiempo en una molécula (73).

☞ Actividad antifúngica

La actividad antifúngica es mayor en los compuestos cuya molécula está completamente metilada, como es el caso de la tangeretina de los cítricos, y disminuye dramáticamente cuando se remueve el grupo metilo de la posición 5 (74).

☞ Actividad antitrombogénica

Esta propiedad se ha encontrado que aumenta en las flavonas a medida que aumenta el grado de metilación, siendo la 3, 5, 6, 7, 8, 3' y 4'-hepta-metoxiflavona la más activa

☞ Actividad desacopladora de la fosforilación oxidativa

Esta actividad en las chalconas y dihidrochalconas está asociada a la presencia de hidrógeno o hidroxilo en las posiciones 2' y 4' (52).

☞ Actividad antitumoral

Las flavonas muy metoxiladas son las que presentan mayor actividad así como algunas de sus glicósidos (75).

Acción espasmódica. Las agliconas presentan mayor actividad que sus correspondientes glicósidos, y está en relación con el número de hidroxilos, siendo necesario hidroxilos en las posiciones 5 y 7.

REFERENCIAS

1. Bajor, A. y Siddequi, A. Bioactive Naturally Occurring Flavonoids. *Hamdard Medicus*, 1999, vol. 52, no. 1.
2. Baker, W.; Ollis, W. D. Recent development in the chemistry of natural phenolic compounds. *Natureforsch.* 1995, vol. 50, p. 311-312.
3. Geissman, T. A.. En: Modern methods of plant analysis. 1955, vol. 3, by K. Reach and V. Tracey. Springer Verlag Berlin.
4. Mc Mullen /et al./ Quantitative trait loci and metabolic pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, vol. 95, no. 5.
5. Graham, T. L. Flavonoid and flavonol glycoside metabolism in Arabidopsis. *Plant Physiol. Biochem*, 1999, vol. 36, no. 1-2, p. 135-144.
6. Hatano, T. /et al./ Acylated flavonoid glycosides and accompanying phenolics from licorice. *Phytochemistry*, 1998, vol. 47, no. 2, p. 287- 293.
7. Pratoopadokis, E. y Papanikolaou, X. Characterization of *Citrus aurantium* and *C. taiwanica* rootstocks by isoenzyme and essential oil analysis. *Journal of Horticultural Science and Biotechnology*, 1998, vol. 73, no. 1, p. 81-85.
8. Li, Y. Q.; Yi, Y. H. y Xia, K. Q.. Studies on the structure of isoostelbin. *Pharmaceutica Sinica*, 1996, vol. 31, no. 10, p. 761-63.
9. Zheng, S.; Wang, X. y Gao, L. Studies on the flavonoid compounds of *Oreganum vulgare* L. *Indian Journal of Chemistry*, 1997, vol. 36, no. 1, p. 104-106.
10. Li, C.; Sharker, K y Ahmed, A. A new sulfated flavonoid from *Zygophyllum diemawm*. *Natural Product Letters*, 1996, vol. 8, no. 4, p. 281-284.
11. Geiger, H. In: Bryophytes, Their chemistry and chemical taxonomy, Clarendon Press, London. 1990.
12. Gomezgaribai, F. /et al./ Flavonoids from *Tephrosia species* part B -An unusual phenyl biflavonol from *Tephrosia tepicana*. *Phytochemistry*, 1997, vol. 46, no. 7, p. 1285-1287.
13. López-Sáez, J. Biflavonoid differentiation in six *Bartramia* species (Bartramiaceae, Murci). *Pl. Syst. Eval.*, 1996, vol. 203, p. 83-89.
14. López-Sáez, J.; Pérez-Alonso, M. J. y Velasco-Negueruela, A. Consideraciones filogenéticas sobre la presencia de biflavonoides y triflavonoides en musgos. *Ars Pharmaceutica*, 1996, vol. 37, no. 1, p. 83-95.
15. Baran, R. /et al./ Changes in phenolic compounds and colour in pole cherry wines subjected to fine treatment. *Zlebeinin Unterss Forsch A- Foo*, 1997, vol. 205, no. 6, p. 474-478.
16. Dixon, S. A. y Paiva, N. L. Stress-induced phenylpropanoid metabolism. *Plant Cell*, 1995, vol. 7, p. 1085-1087.
17. Harborne, J. B. Introduction to ecological biochemistry, London. Academic Press, 1982.
18. Harborne, J. B. y Grayer, R. J. Flavonoids and Insects. En: The flavonoids: advances in research since 1986. London. Chapman and Hall, 1998, p. 589-618.
19. Stevenson, P. C., Kimmins, F. M. y Grayer, R. J. Schaftosides from rice phloem as feeding inhibitors and resistance factors to brown planthopper *Nilaparvata lugens*. *Entomol. Exper. Appl.*, 1996, vol. 80, p. 246-259.
20. Feeny, P.; Scahdev, K. y Carter, M. Luteolin 7-O-(6"-O-malonyl)- β -D-glycoside and transchlorogenic acid: oviposition stimulants for the black swallowtail butterfly. *Phytochemistry*, 1998, vol. 27, p. 3439-3448.
21. Linunsa, M. /et al./ Prenilated xanthonoids from *Calophyllum apetalum*. *Phytochemistry*, 1997, vol. 46, no. 8, p. 1423-1429.
22. Swiader, K. y Lamer-Zarawska, E. Flavonoids of rose artemisia species and their antifungal properties. *Fitoterapia*, 1996, vol. 57, no. 1.
23. Widyastuti, S. M.; Nonaka, F. y Watanabe, K. Isolation and characterisation of two Aucuporim-related phytoalexins from *Phatima glabra* Maxim. *Ann. Phytopath. Soc. Japan*, 1996, vol. 58, p. 228-233.
24. Safe, S. H. y Gaido, K. Phytoestrogens and anthropogenic estrogenic compounds. *Environ. Toxicol Chem.*, 1998, vol. 17, no. 1, p. 119-126.

25. Castillo, M. C.; Albari, C. G. y Saab, O. A. Bactericidal activity against *Vibrio cholerae* of chemical products used in lemon production in Tucuman. *Biol. Pharm. Bull.*, 1997, vol. 20, no. 4, p. 1033-1035.
26. Hedin, P. A.; Jenkins, J. N. y Porrot, W. L. Evaluation of flavonoids in *Gossypium arbarium* (L.) cotton, as potential source of resistance to tobacco bud worm. *J. Chem. Ecol.*, 1992, vol. 18, p. 105-114.
27. Felton, G. W.; Warkman, J. y Duffey, S. S. Avoidance of antinutritive plant defence role of midget pH in colorado potato beetle. *J. Chem. Ecol.*, 1992, vol. 18, p. 571-583.
28. Torrensen, R. /et al./ Flavonoid and phenolic acids in selected berries. *Cancer Lett.* 1997, vol. 114, no. 1-2, p. 191-192.
29. Faraa, M. y Tahara, S. Fungal metabolism of flavonoids and related phytoalexins. *Phytochemistry*, 1999, vol. 2, p. 1-33.
30. Peters, N. K.; Frost, J. W. y Long, S. R. A plant flavone luteolin induces expression of *Rhizobium mellotti* nodulation genes. *Science*, 1996, vol. 233, p. 977-980.
31. Nakasato, Y. /et al./ Methionine induced phytoalexin. Production in rice leaves. *Biasci. Biotechnol. Biochem.*, 2000, vol. 64, no. 3, p.577-583.
32. Lah, J. /et al./ Nod V and Nod W, a second flavonoid recognition system regulating nod gene expression in *Bradyrhizobium japonicum*. *J. Bacteriol.*, 1997, vol. 179, no. 9, p. 3013-3020.
33. Yamasaki, H.; Sakihama, Y. e Ikihara, N. Flavonoid peroxidase reaction as a detoxification mechanism of plant cells against H₂O₂. *Plant Physiol.*, 1997, vol. 115, no. 4, p. 1405-1412.
34. David, P. F. y Norton, R. A. Browning-associated mechanism of resistance to insects in corn callus tissue. *J. Chem. Ecol.*, 1995, vol. 21, p. 583-600.
35. Frankel, E. N.; Waterhouse, A. L. y Terssedre, P. Principal phenolic phytochemicals in selected California wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human low density lipoprotein. *J. Agr. Food Chem.*, 1995, vol. 43, p. 890-894.
36. Middleton, E. y Drzewiwcki, G. Effects of flavonoids and transitional metal cations on antigen induced histamine release from human basophils. *Biochem Pharmacol.*, 1982, vol. 31, p. 1449-1453.
37. Miller, N. J. /et al./ The antioxidant properties of the theaflavins and their gallate stress-radical scavenger or metal chelators. *Trends in Plant Science.*, 1997, vol. 2, no. 4.
38. Taurnaire, C. /et al./ Antioxidant activity of flavonoids: Efficiency of singlet oxygen (15g) quenching. *J. Photochem. Photobiol. B.*, 1998, vol. 19, p. 205-215.
39. Salah, N. /et al./ Polyphenolic flavonols as scavenger of aqueous phase radicals and as chain-breaking antioxidants. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1995, vol. 2, p. 339-346.
40. Morel, I. /et al./ Antioxidant and iron-chelating activities of the flavonoid catechin, querciting and diosmeting, an iron-loaded rat hepatocyte cultures. *Biochem. Pharmacol.*, 1998, vol. 1, p. 13-19.
41. Manach, C. /et al./ Bioavailability, metabolism and physiological impact of 4-oxo-flavonoids. *Nutr. Res.*, 1996, vol. 16, p.517-544.
42. Rapisarda, A.; Ragusa, S. 2nd European Colloquium on Ethnopharmacology. En: 11th International Conference on Ethnomedicine, Medicines and Foods: The Ethnopharmacological Approach. Heidelberg 24-27 March. 1992.
43. Lehninger, A. L. Lípidos, lipoproteínas y membranas. En: Bioquímica- La Habana. Pueblo y Educación, 1981, p. 285-314.
44. Ranzieri, M. C. Influence of some flavonoids on reticulation of collagen fibrils *in vitro*. *Biochem. Pharmacol.*, 1981, vol. 30, p. 1771-1776.
45. Leake, D. S. The possible role of antioxidants in fruit and vegetables in protecting against coronary heart disease. En: Phytochemistry of Fruit and Vegetables. Oxford. Clarendon Press, 1997, p. 287-311.
46. Rice-Evans, C.; Miller, N. J. y Paganga, G. Structure antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Rad. Biol. Med.*, 1996, vol. 20, p. 933-956.
47. Rice-Evans, C. /et al./ The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free Rad. Res.*, 1995, vol. 22, p. 375- 383.
48. Knekt, P. /et al./ Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a short study. *Brit. Med. J.*, 1996, vol. 312, p. 472-481.
49. Hertog, M. G. L.; Van Poppel, G. P. y Verhoeven, D. Potentially anticarcinogenic secondary metabolites from fruit and vegetables. En: Phytochemistry of Fruit and Vegetables. Oxford. Clarendon Press, 1997, p. 319-329.
50. Sheu, S. Y.; Loi, C. H. y Chiang, H. C. Inhibition of xanthine oxidase by purpurogallin and silymarin group 2. *Anticancer Res.*, 1998, vol. 18, p. 263-267.
51. Martin, M. J. /et al./ Effects of dophnodorin A, B and C, new flavans isolated from traditional Chinese medicine on the 12-lipoxygenase and cyclooxygenase metabolism of arachidonic acid in rabbit platelets. *Prostaglandin Leuk Event Fatty*, 1996, vol. 58, no. 2, p. 143-146.
52. Amellac, A. Inhibition of most cell histamine release by flavonoids and bioflavonoids. *Plant Med.*, 1985, vol. 16, p. 34-44.
53. Cahan, S. C. /et al./ Three new flavonoids and antiallergic, anti-inflammatory constituents from the heartwood of *Dolbergia adorifera*. *Plant Med.*, 1999, vol. 64, no. 2, p. 153-158.
54. Miyake, Y. /et al./ Isolation of C-glucosylflavone from lemon peel and antioxidative activity of flavonoid compounds in lemon fruit. *J. Agric. Food Chem.*, 1997, vol. 45, p. 4619-4623.
55. Korkina, L. G. y Afanes'ev, I. B. Antioxidant and chelating properties of flavonoids. *Adv. Pharmacol.*, 1996, vol. 38, p. 151-163.
56. Bombardelli, E. y Morazzoni, P. The flavonoids: New perspectives in biological activities and therapeutics. *Chim. Oggi*, 1999, p. 25-28.
57. Oamah, B. D. y Mazza, G. Flavonoids and antioxidative activities in Buckwheat. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1996, vol. 44, no. 7, p. 1746-1750.

58. Hollman, P. C. H. /et al./ Absorption and disposition kinetics of the dietary antioxidant quercetin in man. *Free Rad. Biol. Med.*, 1995, vol. 21, p. 700-707.
59. Yashiro, M. y Murakami, K. Interaction of iron with polyphenolic compounds: Application to antioxidant characterisation. *Anal Biochem.*, 2000, vol. 257, no. 1, p. 40-44.
60. Hertog, M. G. L. Flavonoids and flavones in foods and their relation with cancer and coronary heart disease risk. [Tesis de grado], Agricultural University, Wageningen, 1998.
61. Sriwastako, F.; Grupta, H. M. y Bhadaria, B. K. Allelochemicals of some plants of family *Scrophulariaceae*. *Flora and Fauna Thami.*, 1996, vol. 2, no. 1, p. 41-42.
62. Benavente-García, O. /et al./ Uses and properties of citrus flavonoids. *J. Agric. and Food Chem.* 1997, vol. 45, no. 12, p. 4506-4515.
63. Hirano, T.; Gatah, M. y Oka, K. Natural flavonoids and lignin are potent cytostatic agents against human leukemia HL- 60 cells. *Life Sci.*, 1995, vol. 55, p. 1061-1069.
64. Karuza, L.; Blazevic, N. y Saljic, Z. Isolation and structure of flavonoids from peppermint (*Mentha x piperita*) leaves. *Acta Pharmaceutica*, 1996, vol. 46, no. 4, p. 315-320.
65. Park, G. L. /et al./ Identification of bioflavonoids from citrus. *Food technology*, 1983, p. 98-105.
66. Park, Y. K.; Koo, M. H. y Contado, J. L. Comparison of the flavonoid aglycone contents of *Apis mellifera* propolis from various regions of Brazil. *Arg. Biol. Tecnol.*, 1997, vol. 40, no. 1, p. 97-106.
67. Markham, K. R. y Mabry, T. J. En: the flavonoids. London. Chapman and Hall, 1975, 77 p.
68. Markham, K. R. Methods in plant biochemistry. Series editors P. M. Dey and JB Harborne v1 Plant Phenolics. 1988.
69. Tomás-Barberán, F.; Iniesta-Sanmartín, E. y Ferreres, F. High-performance liquid chromatography, thin layer chromatography and Ultraviolet behaviour of flavone aglycones with unsubstituted B rings. *Phytochemical Analysis*, 1999, vol. 1, p. 44-47.
70. Mauly, P.; Gaydov, E. M. y Auffray, A. Simultaneous separation of flavanone glycosides and polymethoxylated flavones in citrus juices using liquid chromatography. *J. Chromatogr. A.*, 1998, vol. 800, no. 2, p. 171-179.
71. Ficarra, R.; Ficarra, P. y Ragusa, S. Leaf extracts of some cardia species: analgesic and anti-inflammatory activities as well as their chromatographic analysis. // *Farmaco*, 1995, vol. 50, no. 4, p. 245-256.
72. Hasler, A.; Sticher, O. y Meier, B. High-performance liquid chromatographic determination of five widespread flavonoid aglycones. *Journal of Chromatography*, 1990, vol. 508, p. 236-240.
73. Larger, P. J. /et al./ Separation of tea polyphenols using micellar electrokinetic chromatography with diode array. *J. Chromatogr A.*, 1999, vol. 799, no. 1-2, p. 309-320.
74. Arnao, M. B.; Cano, C. y Acosta, M. E. La actividad antioxidante total de zumos de cítricos como factor de calidad del producto. *Agrícola Verge*, 1997, p. 654- 658.
75. Justisen, V.; Kuthen, P. y Leth, T. Quantitative analysis of flavanols, flavones, and flavanones in fruits, vegetables and beverages by high-performance liquid chromatography with photo diode array and mass spectrometric detection. *J. Chromatogr A.*, 1999, vol. 799, no. 1-2, p. 101-110.

Recibido: 5 de enero del 2001

Aceptado: 16 de julio del 2001

Cursos de Verano

Precio: 200 USD

Uso de técnicas biotecnológicas y nucleares en el mejoramiento genético para la tolerancia al estrés abiótico

Coordinador: Dra.C. María C. González Cepero

Duración: 30 horas

Fecha: 1 al 5 de julio



SOLICITAR INFORMACIÓN

Dr.C. Walfredo Torres de la Noval
Dirección de Educación, Servicios Informativos
y Relaciones Públicas
Instituto Nacional de Ciencias Agrícolas (INCA)
Gaveta Postal 1, San José de las Lajas,
La Habana, Cuba. CP 32700
Telef: (53) (64) 6-3773
Fax: (53) (64) 6-3867
E.mail: posgrado@inca.edu.cu