

# OS FLAVONÓIDES NA PREVENÇÃO DA OXIDAÇÃO

Os flavonóides são compostos fenólicos presentes na maioria das plantas, especialmente em frutas e verduras. Devido as suas propriedades antioxidantes, são utilizados em produtos naturais nas indústrias de alimentos, de suplementos dietéticos e de aditivos alimentícios.



## FLAVONÓIDES - DEFINIÇÃO, TIPOS E FONTES

Flavonóide é o nome dado a um grande grupo de metabólitos secundários da classe dos polifenóis, componentes de baixo peso molecular encontrados em diversas espécies vegetais.

Os primeiros flavonóides foram isolados e identificados em 1936, pelo bioquímico húngaro ganhador do Prêmio Nobel pelo descobrimento da vitamina C, Albert Szent-Györgyi, que descobriu que os flavonóides melhoram a função da vitamina C, aumentando sua absorção e protegendo-a da oxidação.

A princípio, os flavonóides receberam o nome de vitamina P, devido ao fato desse grupo de nutrientes melhorarem a permeabilidade dos capilares. Contudo, os flavonóides não cumprem os requisitos para serem considerados vitaminas, já que não são nutrientes essenciais que

induzem a síndromes de deficiência e que se curam com a administração de doses da substância em questão. Assim, em 1950, o Comitê de Nomenclatura Bioquímica da Sociedade Americana de Químicos Biológicos e o Instituto Americano de Nutrição, recomendaram que o termo vitamina P fosse substituído pelo termo flavonóides.

Os compostos fenólicos, uma das classes mais importantes dos fitoquímicos, se agrupam de acordo com a sua estrutura química em três grupos principais: os ácidos fenólicos, os polifenóis e os flavonóides, sendo este último, o grupo mais comum.

Os flavonóides são encontrados em frutas, legumes, sementes e flores, bem como na cerveja, vinho, chá verde, chá preto e soja, que são consumidos rotineiramente na dieta humana; também podem ser utilizados como suplementos nutricionais, juntamente com determi-

nadas vitaminas e minerais. Também são encontrados em extratos de plantas, como mirtilo e ginkgo biloba. Desempenham importante papel na biologia da planta; respondem a fotossíntese e controlam os níveis de auxina, reguladores do crescimento e diferenciação de plantas. Outras características incluem papel antifúngico e bactericida; conferem coloração, o que pode contribuir para os fenômenos de polinização; e apresentam importante capacidade para ligar metais, como ferro e cobre.

Os flavonóides estão localizados principalmente nas folhas e na parte exterior das plantas, aparecendo somente rastros deles nas partes da planta acima da superfície do solo; uma exceção são os tubérculos de cebola, que contêm uma grande quantidade de quercetina-4'-D glucosídeos.

O vinho possui alto teor de compostos polifenólicos, sendo a maioria

deles provenientes da uva e do processo fermentativo. Nas uvas, estas moléculas estão localizadas na pele, especialmente em células epidérmicas, e nas sementes. Sua quantidade e tipo dependem principalmente do tipo de videira, do clima, do terreno e das práticas de cultivo. A cerveja também possui importantes quantidades de flavonóides, destacando-se os polihidroxi flavanos (catequina e epicatequina), os antocianógenos (leucocianidina ou leucopelargonidin) e os flavonóis (grupo quercetina: kaempferol ou mirecítina).

Existem mais de 5.000 flavonóides identificados, destacando-se entre eles os citroflavonóides, os flavonóides da soja ou isoflavonóides, as proantocianidinas, as antocianidinas, o ácido elágico, a catequina e o Kaempferol.

Os citroflavonóides incluem a quercetina, hesperidina, rutina, naranjina e o limoneno. A quercetina é um flavonóide amarelo-esverdeado presente em cebolas, maçãs, brócolis, cerejas, uvas e repolho vermelho. A hesperidina se encontra na pele de laranjas e limões. A naranjina dá sabor amargo a frutos como laranja, limão e toranja; e, o limoneno tem sido isolado a partir de limão e lima. Os flavonóides

da soja ou isoflavonóides estão presentes nos alimentos que contêm soja, como feijão, tofu, leite de soja, proteína vegetal texturizada, farinha e missô. Os dois mais conhecidos são a genisteína e daidzeína. As proantocianidinas se localizam nas sementes da uva, extrato de vinho tinto e casca de pinheiro marítimo. As antocianidinas são pigmentos vegetais responsáveis pela coloração vermelha das cerejas. O ácido elágico é um flavonóide que se encontra em frutas, como a uva, e em verduras. A catequina tem como boas fontes o chá verde e preto. O Kaempferol está presente no alho-poró, brócolis, rabanete, chicória e beterraba vermelha.

### ESTRUTURA QUÍMICA E PROPRIEDADES

Os flavonóides são compostos de baixo peso molecular, com estrutura base C6-C3-C6 (dois anéis fenil - A e B - ligados através de um anel pirano - C). Os átomos de carbono nos anéis C e A são numerados de 2 a 8, e o anel B a partir de 2 até 6. A atividade dos flavonóides como antioxidantes depende das propriedades redox dos seus grupos hidroxilo fenólicos e da relação

estrutural entre as diferentes partes da estrutura química. Esta estrutura básica permite um grande número de variações e padrões de substituição no anel C. Em função de suas características estruturais, podem ser classificados em flavanos, como a catequina, com um grupo -OH na posição 3 do anel C; em flavonóis, representados pela quercetina, que possuem um grupo carbonila na posição 4 e um grupo -OH na posição 3 do anel C; em flavonas, como a diosmetina, que possuem um grupo carbonila na posição 4 do anel C, mas e falta-lhes o grupo hidroxila na posição C3; e em antocianidinas, que possuem ligados o grupo -OH na posição 3, mas também possuem uma dupla ligação entre os carbonos 3 e 4 do anel C.

Três características estruturais são importantes para a função dos flavonóides,







sendo elas: a presença no anel B da estrutura catecol ou di-hidroxi; a presença de uma ligação dupla na posição 2 e 3; e a presença de grupos hidroxila na posição 3 e 5. A quercetina possui as três características, enquanto que catequina apresenta apenas a segunda característica.

Os flavonóis e as flavonas estão ligados a açúcares, de preferência, na posição C3 e menos frequentemente no anel C7, de modo que estes compostos são comumente encontrados como O-glicosídeos, sendo a D-glucose o resíduo de açúcar mais frequente. Outros resíduos de açúcar são a D-galactose, a L-ramnose, a L-arabinose, a D-xilose e o ácido D-glucurônico. A parte sem açúcares da molécula flavonóide é conhecida como aglicona. Os glicosídeos são mais solúveis em água e menos reativos contra radicais livres do que sua aglicona ou respectivo flavonóide.

As propriedades ácido-base mostram que os radicais flavonóides são neutros em meio ácido (pH inferior a 3) e com carga negativa em pH 7. O impacto da carga negativa é extremamente importante na avaliação do potencial antioxidante dos flavonóides. Em primeiro lugar, o radical carregado negativamente não é susceptível de passar através da membrana celular com carga negativa. Em segundo lugar, a reação dos radicais flavonóides com a vitamina E, que é termodinamicamente factível para alguns radicais flavonóides, tem um obstáculo adicional devido à repulsão eletrostática entre o ânion

do radical flavonóide e a membrana fosfolipídica carregada negativamente, onde a vitamina E está embutida. Em terceiro lugar, a oxidação de apenas um elétron dos flavonóides por qualquer oxidante fará uma barreira entrópica porque, no mínimo, dois prótons são trocados na reação. Os prótons podem ser trocados entre os reagentes ou com o solvente no estado de transição, nesse caso, a interface de ligação com o hidrogênio deve ser levada em conta.

Tanto as antoxantinas como as antocianinas são sensíveis ao pH. As antoxantinas mudam a cor amarela em meio alcalino a branco cremoso em meio neutro e são incolores em meio ácido; as antocianinas, por sua vez, são vermelhas em meio ácido e azuis em meio alcalino. Nem todos os flavonóides mostram essas mudanças tão marcantes na cor com o pH, isso depende dos grupos ligados à estrutura de base e a sua posição.

Quanto a temperatura, as antocianinas são termolábeis (existe uma relação logarítmica entre a perda de cor e temperatura), enquanto as antoxantinas são mais estáveis ao calor e resistem a maioria dos tratamentos térmicos.

A elevada solubilidade em água das antoxantinas provoca sua lixiviação durante o processamento de frutas e legumes. Por outro lado, as antocianinas são praticamente insolúveis em água e instável à luz, enquanto que seus

glicosídeos (antocianinas) são mais solúveis e estáveis.

Em geral, os flavonóides reagem com metais como o alumínio, ferro e estanho, formando complexos. Além disso, mudam de cor com íons como sódio, potássio, cálcio e magnésio. Outro fator de instabilidade é a presença de enzimas que possuem carácter  $\beta$ -glicosidase e que hidrolisam a ligação glicosídica, produzindo o correspondente aglicona, que é mais instável.

O dióxido de enxofre e os sulfitos utilizados na conservação de frutas têm efeito descoloração sobre os flavonóides, pois são produzidas formas sulfônicas, as quais são incolores. Esta reação é reversível utilizando ácidos ou calor.

As antocianinas são instáveis na presença de oxigênio e ácido ascórbico, de modo que a inclusão de flavonóides em cosméticos, produtos farmacêuticos e alimentos não é sempre possível, devido a coloração escura causada pela sua instabilidade a oxidação. Também mudam de cor quando formam complexos com outros compostos fenólicos e, por vezes, produzem agregados poliméricos que podem sedimentar.

A estabilidade dos extratos de antocianina pode ser melhorada removendo-se os nutrientes, como aminoácidos, nucleotídeos e ácidos orgânicos, que atuam no crescimento de microorganismos, os quais podem catalisar a oxidação. Estes materiais de baixo peso molecular são removidos por ultrafiltra-





ção, diálise e/ou resinas de intercâmbio iônico. Os extratos submetidos a esses processos podem apresentar maior poder de pigmentação e ser menos higroscópicos, o que os torna mais adequados para uso como corantes de produtos sólidos. No entanto, a ultrafiltração pode reduzir significativamente a solubilidade dos flavonóides. A estabilização das antocianinas do suco de algumas variedades de laranja pode ser obtida com a adição de ácido tartárico. Outro método para estabilizar os flavonóides é convertê-los em uma forma estabilizada, como por exemplo, em um éster, isto é obtido através da reação do flavonóide com um ácido mono-orgânico (ácido sórbico, ascórbico, palmítico, láurico ou esteárico). Este método pode ser utilizado de uma maneira simples, confiável e reproduzível a nível industrial. Também é possível fazer microcápsulas (entre 1 mm e 1 mm), que são formados especialmente de flavonóides entrecruzados.

### AÇÃO ANTIOXIDANTE

A oxidação pode ser iniciada por processos físicos ou químicos e continua

indefinidamente na presença de um substrato apropriado até que um mecanismo de defesa bloqueie o processo. As substâncias alvo são os ácidos graxos poliinsaturados, o colesterol e o DNA, mas os lipídios, como constituintes da membrana da célula, são os mais suscetíveis, devido a velocidade de avanço das reações destrutivas em cadeia.

Os radicais livres são moléculas, ou porções dos mesmos, com um elétron a menos do que o normal. Estas moléculas são altamente reativas e, portanto, capturam facilmente átomos de outras moléculas, iniciando uma reação em cadeia. Um radical livre é gerado pela remoção do hidrogênio de um carbono adjacente que transporta a dupla ligação em uma molécula do ácido graxo insaturado (por exemplo, a bicamada lipídica da membrana celular). Essa remoção ocorre por calor ou luz. A molécula que contém o radical livre reage facilmente com oxigênio, produzindo peróxido ativado que, por sua vez, faz com que o movimento do hidrogênio, a partir de outro hidroperóxido

de ácido graxo insaturado, produza um novo radical livre. As fontes geradoras de radicais livres mais importantes são o oxigênio, o peróxido de oxigênio e a hidroxila.

Os antioxidantes atuam como fontes de hidrogênio e se oxidam no lugar do ácido graxo, protegendo as células contra o dano os radicais livres. Os antioxidantes naturais mais conhecidos são as vitaminas C e E e os carotenóides. Os flavonóides também atuam como antioxidantes, dependendo da sua estrutura molecular e da quantidade e posição de seus grupos hidroxila. Estudos científicos relataram que os flavonóides possuem 20 vezes mais poder antioxidante do que a vitamina C e 50 vezes mais do que a vitamina E. As antocianinas possuem estrutura química única que as tornam de 3 a 4 vezes mais potentes do que a vitamina C, além de oferecerem a mesma proteção que a vitamina E contra os danos oxidativos. Adicionalmente, acredita-se que os efeitos protetores dos



flavonóides estão associados com a atividade antioxidante da vitamina C e o betacaroteno.

Os flavonóides cítricos e as proantocianidinas extraídas de sementes de uva melhoram a absorção da vitamina



C, protegendo a molécula da vitamina C da oxidação, bem como melhoram e prolongam sua atuação. Portanto, estão envolvidos na manutenção de colágeno, que mantém as células juntas, formando os tecidos, evitando danos por radicais livres, bem como inibindo a atividade enzimática e evitando a síntese e libertação de agentes inflamatórios. No corpo humano, a contribuição dos flavonóides para o sistema de defesa antioxidante pode ser substancial com o consumo diário de flavonóides entre 50mg e 800mg; este consumo é elevado em comparação com a média de ingestão de vitamina C (70mg), vitamina E (10mg) ou carotenóides (2mg).

### MECANISMOS ANTIOXIDANTES

Muitas vezes, a ação antioxidante dos flavonóides é concebida apenas como uma ação bioquímica isolada, sendo suas reações diretas com os radicais.

Essas reações diretas produzem uma eliminação direta dos chamados radicais livres. No entanto, o potencial de ação antioxidante dos flavonóides deve ser considerado como sendo bem mais complexo, por duas razões. Em primeiro lugar, existem, no mínimo, seis possíveis diferentes mecanismos antioxidantes dos flavonóides. Em segundo lugar, os efeitos sequestrantes dos radicais livres não são necessariamente uma ação bioquímica única. Embora o efeito sequestrante direto do radical seja considerado como um mecanismo único, esta ação pode envol-

ver mais de um tipo de reação dentro do processo oxidante. Existem três diferentes estágios de oxidação mediada por radicais dos lipídios membranares. O primeiro é o da iniciação, onde os radicais livres removem um hidrogênio de um ácido graxo poliinsaturado para formar um radical lipídico. O segundo é o da propagação, neste o radical lipídico e o oxigênio molecular formam radicais peróxido lipídicos, que se quebram em mais radicais. E, o terceiro é o do término, onde os novos radicais reagem entre si ou com antioxidantes para eliminar radicais.

Os flavonóides podem atuar em qualquer uma destas fases; podem bloquear a iniciação, sequestrando radicais primários, como o superóxido. Podem, também, reagir com os radicais peróxidos para retardar a propagação. Além disso, os radicais intermediários flavonóidicos, formados após a reação com radicais peróxidos, podem reagir com os outros radicais formados duran-

te a propagação. Isso acelera o processo de término.

Cinco dos mecanismos antioxidantes possíveis podem envolver, pelo menos em parte, à prevenção da formação de radicais livres. De alguma forma, esses mecanismos podem ser qualificados como ações antioxidantes indiretas. Esses mecanismos incluem a regulação para baixo da produção de radical superóxido e peróxido de hidrogênio, precursores dos radicais livres. Esse efeito, pelo menos em algumas situações, pode ser obtido através da regulação descendente da proteína quinase C, na qual se acredita que provoca a secreção de superóxido e peróxido de hidrogênio. Esta mediação da proteína quinase C pode ser particularmente verdadeira para um componente da soja, a genisteína, que pertence à classe dos flavonóides conhecida como isoflavonas.

A genisteína é um clássico inibidor da proteína quinase C *in vitro*. Ainda assim, é pouco provável que essa seja a única maneira que os flavonóides possam inibir a produção de superóxido e peróxido de hidrogênio. Outra consideração em relação ao peróxido de hidrogênio é que os flavonóides podem também reagir diretamente com este componente de uma forma que elimine a possibilidade de formação de radicais.



Outra forma dos flavonóides prevenirem a formação de radicais é pela quelação de metais de transição. Alguns metais de transição, como o ferro, podem cataliticamente formar radicais livres reativos. Muitas estruturas flavonóides possuem as propriedades químicas de quelar os metais em um estado no qual a produção de radicais é inibida. Além desta ação, metais e flavonóides também podem, em algumas circunstâncias, formar complexos que eliminam os radicais.

Os flavonóides também podem atuar como antioxidantes, inibindo enzimas pró-oxidantes. O exemplo mais proeminente é a inibição da xantina oxidase, o que pode, em determinados estados, produzir radical superóxido.

Ainda há uma outra possível ação antioxidante indireta dos flavonóides. Alguns destes componentes podem elevar as concentrações corporais de antioxidantes endógenos, os quais eliminam radicais livres ou seus precursores. Um exemplo é o superóxido dismutase 1 (SOD1), que elimina o radical superóxido no interior das células.

Existem três requisitos na estrutura química dos flavonóides possivelmente responsáveis pela atividade de neutralização de radicais exercida por esta classe de componentes, sendo eles, a presença do grupo orto-dihidroxi ou grupo catecol no anel B, o que confere uma maior estabilidade à forma radicalar, pois contribui para a deslocalização dos elétrons; a ligação dupla conjugada com a função 4-oxo, aumenta a deslocalização eletrônica a partir do anel B; e o grupos hidroxilo nas posições 3 e 5 com função oxo, que promove a deslocalização eletrônica do grupo 4-oxo para estes dois substituintes.

Deste modo, a miricetina é o flavonóide que apresenta um caráter antioxidante mais efetivo, seguida da quercitina. Verificou-se que este último possui uma capacidade de atuar como agente antioxidante cinco vezes superior à das vitaminas E e C. O ácido ascórbico reduz este flavonóide, sendo que a combinação dos dois agentes permite manter as suas propriedades antioxidantes por mais tempo. No entanto, a quercitina apresenta também benefícios quando conjugada

com a vitamina E, visto que inibe a sua foto-oxidação na membrana celular das células sanguíneas.

A atividade antioxidante de um flavonóide é, então, determinada pelo anel B, enquanto que a restante estrutura base tem apenas uma pequena influência. Isto se verifica devido a uma maior capacidade eletrodadora deste anel, havendo uma maior influência da restante estrutura base com o decréscimo de atividade antioxidante do anel B.

O arranjo espacial dos substituintes presentes na molécula torna-se um fator que contribui também com bastante peso para a atividade antioxidante destes componentes.

Em termos gerais, o fator que determina o caráter antioxidante de um dado flavonóide será a estabilidade redox do radical formado a partir do flavonóide original.

## OS FLAVONÓIDES EM ALIMENTOS

A adição de antioxidantes é um dos métodos mais populares para aumentar a vida útil de produtos alimentares, que está associada com a peroxidação lipídica. O uso de antocianinas possibilita a obtenção de uma percentagem de inibição entre 93,5% e 100%, em comparação com os obtidos com antioxidantes sintéticos, como BHA (87,1%), BHT (94,3%) e TBC (90%). Para a produção de antioxidantes naturais uma das propostas é a utilização de misturas de extratos naturais de frutas contendo antocianinas para inibir a oxidação em vários materiais. Um exemplo disto são os estudos sobre a estabilização de carne moída com tecido de cereja, que não apenas suprimem a peroxidação lipídica, mas inibem a formação de amins aromáticas heterocíclicas e a oxidação do colesterol durante o processo de fritura.

O uso de corantes para obter uma cor atraente e estável em alimentos e bebidas é essencial e o uso de corantes naturais está cada vez mais sendo incorporada no mercado alimentício e de bebidas. As antocianidinas são de grande importância econômica como pigmentos, sendo utilizadas como corantes em sucos de frutas, vinhos e outras bebidas para melhorar o aspecto

do produto. Os corantes de antocianina são biodegradáveis e solúveis em água e não contêm toxinas ou agentes cancerígenos, bem como reduzem o colesterol e possuem propriedades antitrombóticas e antioxidantes. Contudo, os corantes de antocianina são instáveis a mudanças de pH, luz e calor; nestes casos, o seu desempenho pode ser melhorado através de um processo conhecido como copigmentação, que consiste na adição algumas antoxantinas, como glicosídeos de flavonóides, que são mais estáveis.

Os flavonóides também são utilizados como substâncias aromatizantes. Um exemplo é a mistura de vários flavonóides de cebola, maçã e chá utilizadas como substituto para o sal na indústria alimentícia.

A baixas concentrações, os flavonóides, como os flavonóis e particularmente as catequinas, são utilizados como aditivos edulcorantes e/ou aromatizantes, mantendo por mais tempo o sabor de gomas de mascar, doces, xaropes. Estes flavonóides melhoram o sabor e a doçura, mas não são substitutos para os edulcorantes e aromatizantes, uma vez que não possuem sabor e são um pouco adstringentes. Seu efeito consiste em tornar mais sensíveis os receptores da boca aos edulcorantes, o que permite diminuir os níveis utilizados de edulcorantes e saborizantes.

Os alimentos e/ou ingredientes funcionais proporcionam determinados efeitos fisiológicos benéficos à saúde. Nesse sentido, os flavonóides apresentam atividades antioxidante, anti-inflamatória, antibacteriana e anticancerígena. Os alimentos processados que contêm nutracêuticos possuem quantidades seguras de compostos apropriados, com a concentração e qualidade necessárias para a prevenção de algumas doenças. Um exemplo disso é o desenvolvimento de produtos naturais com maiores concentrações de flavonóides, usando os produtos da vinificação (casca e frutas) para incorporação em alimentos como cereais, produtos de panificação e confeitaria. Outro exemplo são os extratos purificados de flavonóides, produzidos a partir da casca de cítricos, e utilizados como suplementos alimentícios.

# LOS FLAVONOIDES EN LA PREVENCIÓN DE LA OXIDACIÓN

**F**lavonoide es el nombre dado a un gran grupo de metabolitos secundarios de la clase de polifenoles, componentes de bajo peso molecular encontrados en varias especies de plantas.

La primera flavonoides fueron aisladas e identificadas en 1936 por el bioquímico húngaro que ganó el Premio Nobel por su descubrimiento de la vitamina C, Albert Szent, quien descubrió que los flavonoides, mejorar la función de la vitamina C, aumentando su absorción y la protege de la oxidación

En principio, los flavonoides, han recibido el nombre de vitamina P, debido al hecho de que el grupo de nutrientes mejorar la permeabilidad de los capilares. Sin embargo, los flavonoides no cumplen con los requisitos para ser considerado como vitaminas, ya que no son nutrientes esenciales que inducen los síndromes de deficiencia y que cura con la administración de dosis de la sustancia en cuestión. Así, en 1950, el Comité de Nomenclatura Bioquímica de la Sociedad Americana de Químicos y Biólogos del Instituto Americano de Nutrición, recomienda que el término vitamina P fuese sustituido por los flavonoides.

Los compuestos fenólicos, uno de los más importantes de los fitoquímicos, se agrupan según su estructura química en tres grupos principales: Los ácidos fenólicos, polifenoles y flavonoides, siendo esta última la más común.

Los flavonoides se encuentran en las frutas, hortalizas, semillas y flores, así como en la cerveza, vino, té verde, té negro y soja, que habitualmente se consumen en la dieta humana; También pueden utilizarse como suplementos nutricionales, junto con ciertas vitaminas y minerales. También se encuentran en los extractos de plantas, tales como el arándano y el ginkgo biloba.

Hay más de 5.000 flavonoides identificados, destacándose entre ellas la citroflavonoides, los flavonoides de soja o isoflavonas, el proantocianidinas, antocianidinas, el ácido elágico, la catequina y el Kaemferol.

La oxidación puede ser iniciado por medios físicos o químicos y continúa indefinidamente en presencia de un sustrato apropiado hasta que un mecanismo de defensa para blo-

quear el proceso. Las sustancias diana son los ácidos grasos poliinsaturados, el colesterol y el ADN, pero los lípidos, como constituyentes de la membrana celular, son los más susceptibles, debido a la velocidad de avance de las reacciones destructivas en cadena.

Los radicales libres son moléculas o partes de los mismos, con un electrón menos de lo normal. Estas moléculas son altamente reactivos y, por lo tanto, fácilmente capturan átomos de otras moléculas, comenzando una reacción en cadena. Un radical libre se genera por una separación de hidrógeno adyacente de carbono que lleva el doble enlace en una molécula de ácido graso insaturado (por ejemplo, la bicapa lipídica de la membrana celular). Esa remoción ocurre por el calor o la luz. La molécula que contiene el radical libre reacciona fácilmente con el oxígeno, produce peróxido activado que, a su vez, hace que el movimiento del hidrógeno a partir de otro hidropéroxido de ácido graso insaturado, produce un nuevo radical libre. Las fuentes de los radicales libres más importantes son oxígeno, peróxido de oxígeno y el hidroxilo.

Muchas veces, la acción antioxidante de los flavonoides, está concebida solamente como una sola acción bioquímica, y sus reacciones directas con los radicales. Estas reacciones directas producen una eliminación de los llamados radicales libres. Sin embargo, el potencial de acción antioxidante de los flavonoides se deben considerar como algo mucho más complejo, por dos razones: En primer lugar, hay por lo menos seis diferentes posibles mecanismos antioxidantes de los flavonoides. En segundo lugar, los efectos de los radicales libres secuestrantes no es necesariamente una única acción bioquímica. Aunque el secuestro de efecto directo del radical para ser considerado como un solo mecanismo, esta acción puede implicar más de un tipo de reacción dentro del proceso de oxidación. Hay tres

fases diferentes de oxidación mediada por radicales de lípidos membranares. La primera es la iniciación, en el que el radical libre elimina un hidrógeno de un ácido graso poliinsaturado para formar un radical lipídico. El segundo es la propagación, este resto lipídico y que el oxígeno molecular formando radicales de peróxido de lípidos, que se rompen más radicales. Y la tercera es la terminación, donde los nuevos radicales reaccionan unos con otros o con antioxidantes para eliminar los radicales. Los flavonoides pueden actuar en cualquiera de estas etapas; puede bloquear la iniciación, el secuestro de radicales primarios tales como superóxido. También pueden reaccionar con los radicales peróxidos para frenar la propagación. Además, los radicales intermediarios flavonoides, formado después de la reacción con los radicales peróxido puede reaccionar con otros radicales formadas durante la propagación. Esto acelera el proceso de finalización.

Cinco de los mecanismos antioxidantes podría implicar, al menos en parte, a la prevención de la formación de radicales libres. De alguna manera, estos mecanismos pueden ser calificados como acciones antioxidantes indirectos. Estos mecanismos incluyen la regulación para abajo de la producción de radicales superóxido y peróxido de hidrógeno, precursor de radicales libres. Este efecto, al menos en algunas situaciones, puede ser obtenida a través de la regulación de la proteína quinasa C, en el cual se cree que provoca la secreción de superóxido y peróxido de hidrógeno. Esta mediación de la proteína quinasa C puede ser particularmente cierto para un componente de la soja, la genisteína, que pertenece a la clase de los flavonoides conocidos como isoflavonas. La genisteína es un inhibidor clásico de la proteína quinasa C *in vitro*. Aun así, es poco probable que esta es la única manera de que los flavonoides pueden inhibir la producción de superóxido y peróxi-

do de hidrógeno. Otro aspecto a tener en cuenta en relación con el peróxido de hidrógeno es que los flavonoides también pueden reaccionar directamente con este componente de una manera que elimina la posibilidad de la formación de radicales. Otra forma de flavonoides, impiden la formación de radicales es por quelación de metales de transición. Algunos metales de transición, tales como el hierro, pueden catalíticamente formar radicales libres reactivos. Muchas estructuras flavonoides tienen las propiedades químicas de quelar metales en un estado en el que la producción de radicales está inhibida. Además de esta acción, los metales y los flavonoides también pueden, en algunas circunstancias, forman complejos que eliminan los radicales.

Los flavonoides pueden también actuar como antioxidantes, inhibiendo las enzimas pro-oxidantes. El ejemplo más destacado es la inhibición de la xantina oxidasa, que, en ciertos estados, produce radical superóxido. Todavía hay otra posible acción antioxidante indirecta de flavonoides. Algunos de estos componentes pueden aumentar las concentraciones de corporales antioxidantes endógenos, que elimina el libre radical o de sus precursores. Un ejemplo es la superóxido dismutasa 1 (SOD1), que elimina el radical superóxido dentro de las células. Hay tres requisitos en la estructura química de los flavonoides posiblemente responsables de la actividad de la neutralización de los radicales ejercida por esta clase de componentes, con ellos, la presencia de la orto-dihidroxilo o grupo catecol en el anillo B, lo que da una mayor estabilidad



para formar radicalar, porque contribuye a la deslocalización de los electrones; la Unión doble combinado con la función 4-oxo, aumenta la deslocalización electrónica desde el anillo B; y los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 5 con la función oxo, que promueve la deslocalización electrónica del grupo 4-oxo para estos dos sustituyentes.

De esta manera, la miricetina es el flavonoide que presenta un carácter antioxidante más eficaz, seguida por la quercetina. Se comprobó que este último tiene una capacidad para actuar como agente de un antioxidante cinco veces mayor que el de las vitaminas E y C. El ácido ascórbico reduce este flavonoide, siendo que la combinación de ambos agentes pueden mantener sus propiedades antioxidantes durante un largo periodo de tiempo. Sin embargo, la quercetina también tiene beneficios cuando se combina con la vitamina E, ya que inhibe su foto-oxidación en la membrana celular de las células sanguíneas.

La actividad antioxidante de un flavonoide se determina por el anillo B, mientras que el resto de estructura base tiene sólo una pequeña influencia. Esto sucede debido a una mayor capacidad electrodoadora este anillo, teniendo una mayor influencia de la estructura de base restante con la disminución de la actividad antioxidante del anillo B. La disposición de los sustituyentes presentes en la molécula se convierte en un factor que contribuye también con suficiente peso para la actividad antioxidante de estos componentes.

En términos generales, el factor que determina el carác-

ter antioxidante del flavonoide es la estabilidad de los radicales redox formado desde el flavonoide original.

La adición de antioxidantes es uno de los métodos más populares para aumentar la vida útil de los productos alimenticios, que está asociado con la peroxidación lipídica. La utilización de las antocianinas, permite obtener un porcentaje de inhibición entre 93,5% y 100%, en comparación con los obtenidos con antioxidantes sintéticos como BHA (87,1%), BHT (94,3%) y TBC (90%). Para la producción de antioxidantes naturales, una de las propuestas es el uso de mezclas de extractos naturales de frutas que contienen antocianinas para inhibir la oxidación en diversos materiales. Un ejemplo de esto son los estudios sobre la estabilización de la carne molida con el tejido del cerezo, que no sólo suprime la peroxidación lipídica, sino que inhiben la formación de aminas aromáticas heterocíclicas y la oxidación del colesterol durante el proceso de fritura.

El uso de colorantes para obtener un color atractivo y estable en los alimentos y bebidas es esencial y el uso de tintes naturales cada vez más se está incorporando en el mercado alimenticio y bebidas. Las antocianinas son de gran importancia económica como pigmentos, siendo utilizado como colorante en jugos de frutas, vinos y otras bebidas para mejorar la apariencia del producto. Los colorantes de la antocianina son biodegradables y solubles en agua y no contienen toxinas o carcinógenos, así como reducir el colesterol y tienen propiedades anti-trombóticas y antioxidantes. Sin embargo, los colorantes de antocianinas son inestables a cambios en el pH, la luz y el calor; en estos casos, su rendimiento puede ser mejorada a través de un proceso conocido como copigmentación, que consiste en la adición de algunos antoxantinas, como glucósidos de flavonoides, que son más estables. Los flavonoides también

son utilizados como sustancias aromatizantes. Un ejemplo es la mezcla de varios flavonoides de las cebollas, las manzanas y el té usado como sustituto de la sal en la industria alimentaria.

En bajas concentraciones, los flavonoides, como los flavonoles y especialmente las catequinas, son utilizados como aditivos edulcorantes y/o aromatizantes, manteniendo por más tiempo el sabor de la goma de mascar, dulces, jarabes. Estos flavonoides mejoran el sabor y dulzura, pero no son sustitutos de los edulcorantes y saborizantes, porque no tienen sabor y son un poco astringente. Su propósito es convertirse en receptores más sensibles de la boca a los edulcorantes, lo que puede reducir los niveles utilizados para los edulcorantes y saborizantes.

Los alimentos y/o ingredientes funcionales proporcionan ciertos efectos fisiológicos beneficiosos para la salud. En este sentido, los flavonoides tienen actividad antioxidante, antiinflamatorio, antibacteriano y anticancerígena. Los alimentos procesados que contienen nutraceuticos tienen cantidad segura de compuestos apropiados, la concentración y la calidad necesaria para la prevención de algunas enfermedades. Un ejemplo de esto es el desarrollo de productos naturales con altas concentraciones de flavonoides, utilizando los productos de vinificación (corteza y frutos) para su incorporación en alimentos tales como cereales, productos de panadería y confitería. Otro ejemplo son los extractos purificados de flavonoides, producidos a partir de la cáscara de los cítricos, y utilizados como suplementos alimenticios.