Saber, Universidad de Oriente, Venezuela.Vol. 27 Nº 1: 102-109. (2015)
ISSN: 2343-6468 Digital / ISSN: 1315-0162 Impreso / Depósito Legal pp 198702U187

CÁLCULO DE DESCRIPTORES MOLECULARES TOPOLÓGICOS EN FLAVONOIDES CON ACTIVIDAD ANTI-VIH-1

CALCULATION OF TOPOLOGIC MOLECULAR DESCRIPTORS ON FLAVONOIDS WITH ANTI-HIV-1 ACTIVITY

José Alexander Malavé, Edgar Márquez Brazón, Jesús Antonio Lezama

Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, Escuela de Ciencias, Departamento de Química, Laboratorio de Fisicoquímica Orgánica y Química Computacional, Cumaná, Venezuela
E-mail: eamarquez@udo.edu.ve

RESUMEN

Los modelos de la relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR) se fundamentan en describir la ecuación matemática que asocia la actividad de un grupo de compuestos con los descriptores moleculares (características fisicoquímicas). El presente estudio se basó en la evaluación de 20 compuestos flavonoides con actividad anti-VIH-1. Las estructuras fueron optimizadas usando la teoría del funcional de la densidad (DFT), empleando la combinación método/base B3LYP/6-31G (d, p). Los descriptores topológicos de las estructuras optimizadas, fueron calculados a través del programa ChemBioffice ultra12.0. Estos descriptores fueron combinados con el coeficiente de partición agua/octanol. La relación existente entre los descriptores calculados y la actividad anti-VIH-1, fue estudiada empleando el método de análisis de regresión lineal múltiple (RLM), obteniéndose varias correlaciones lineales de estructura-actividad biológica (QSAR). Las ecuaciones obtenidas mostraron datos estadísticos relevantes, incluyendo la habilidad predictiva. Los resultados obtenidos, sugieren que la actividad anti-HIV-1 posee una alta relación con los descriptores topológicos hidrofobicidad (CLog P), refractividad molar (Mr) y área de superficie polar, lo que implica que la topología molecular de los compuestos puede jugar un papel importante en la actividad.

Palabras clave: QSAR, VIH-1, DFT, RLM.

ABSTRACT

The quantitative structure-activity relationship models (QSAR) are based on the approach of a mathematical equation to relate the activity of a group of compounds with molecular descriptors (physicochemical properties). The present study was based on a group of 20 flavonoid compounds with anti-HIV-1 activity. The structures were optimized at the DFT / B3LYP based 6-31G (d, p) level of theory. The value of topological descriptors of the optimized structures were calculated by the program ChemBioffice ultra12.0. These descriptors were combined with the partition coefficient water/octanol. The actual relation between the calculated descriptors and anti-HIV-1 activity was studied using the method of multiple linear regressions (MLR), obtaining several linear correlations of structure - biological activity (QSAR). The equations obtained show relevant statistical data, including predictive ability. This study showed that anti-HIV-1 activity possibly has high relative to topological descriptors (hydrophobicity (Clog P), molar refractivity (Mr) and area of polar surface, that is, the molecular topology of the compounds of flavonoids may play an important role for the activity.

Key words: QSAR, HIV-1, DFT, MLR.

INTRODUCCIÓN

La química medicinal tiene como objetivos el descubrimiento, desarrollo, identificación e interpretación del modo de acción de los compuestos biológicamente activos a nivel molecular. Actualmente, abarca desde la comprensión de reacciones metabólicas, intentando realizar estudios retrometabólicos para el diseño de profármacos, bioprecursores de metabólitos activos como fármacos, hasta el análisis de la relación cuantitativa estructura-actividad, QSAR (Galbis 2004). La QSAR es un intento de eliminar el elemento "suerte" en el diseño de drogas para establecer una relación matemática en forma de una ecuación entre la medida de la actividad biológica y descriptores moleculares (electrónicos, estéricos, topológicos); esto hace posible medir o calcular los valores de estos descriptores para un grupo de compuestos y relacionarlos con la actividad (Gareth 2003).

La ecuación derivada de la QSAR toma la forma general:

$$Actividad\ biológica = f(A);\ A = Parámetros \quad \text{(Ec. 1)}$$

donde la actividad es, normalmente, expresada como log[1/(periodo de concentración)], (usualmente llamada C) y representa la concentración mínima requerida por una molécula para causar una respuesta biológica definida, contra una célula especifica (Gareth 2003).

La topología molecular ha sido ampliamente utilizada como descriptor para caracterizar una estructura química

Recibido: octubre 2014. Aprobado: diciembre 2014.
Versión final: enero 2015.

y poderla incluir en modelos matemáticos cuantitativos (García 1993). Entre los descriptores topológicos más versátiles se tienen los índices de conectividad molecular. Estos índices, codifican la información acerca del tamaño, la ramificación, la ciclización, la insaturación y el contenido de heteroátomos en las moléculas. Los algoritmos empleados para la obtención de estos índices, se fundamentan, principalmente, en el conteo de electrones que participan en los enlaces sigmas (σ), pi (π) y electrones no compartidos (n) de cada átomo en la molécula (Gonzalbes 2002). En varias investigaciones recientes, se ha establecido que los índices de conectividad molecular son una herramienta bastante importante en el diseño y selección de moléculas farmacológicamente activas, tales como analgésicos, broncodilatadores, antihistamínicos, antivirales y antibióticos, entre otros (Narváez *et al*. 2007).

Los flavonoides son compuestos fenólicos, constituyentes de la parte no energética de la dieta humana. Se encuentran en vegetales, semillas, frutas y en bebidas como vino y cerveza. Se han identificado más de 5.000 flavonoides diferentes. Aunque los hábitos alimentarios son muy diversos en el mundo, el valor medio de ingesta de flavonoides se estima como 23 mg/día, siendo la quercitina el predominante con un valor medio de 16 mg/día. En un principio, fueron considerados sustancias sin acción beneficiosa para la salud humana, pero más tarde se demostraron múltiples efectos positivos debido a su acción antioxidante, con base en la eliminación de radicales libres; más recientemente, se ha encontrado que los mismos poseen actividad anti-VIH (Martínez 2002).

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) cada día se está expandiendo más, con mortalidad de millones de muertes por año, a nivel mundial. Se sabe que el VIH ataca una parte clave de nuestro sistema inmunológico, específicamente las células T o CD4. El cuerpo necesita de estas células para poder luchar contra las enfermedades e infecciones, pero el VIH las invade, las usa para crear más copias de sí mismo y finalmente las destruye. Cuando esto ocurre, el VIH puede causar el SIDA y, en la mayoría de los casos la muerte (Levy 2008).

A pesar de la abundancia natural de los flavonoides, y su actividad en contra del VIH, son pocos los trabajos reportados donde se estudie su relación estructural y la actividad biológica contra células infectadas con este virus. Los pocos trabajos al respecto sugieren que los descriptores electronegatividad (*X*), hidrofobicidad (CLogP) y las cargas sobre los átomos de carbono 2, 3, y 7 podrían tener alguna relación en la actividad anti-VIH (Olivero-Verbel *et al.* 2002, Lameira y Alves 2006, Laemira y Medeiros 2006). Además, los compuestos con mayor electronegatividad resultaron ser los más activos. No obstante, a pesar de la relación existente entre la topología molecular de los fármacos y la respuesta de los sistemas biológicos, no existe, hasta ahora, reportes de QSAR anti-VIH usando este tipo de descriptores. Por tal motivo, la presente investigación planteó estudiar la posible relación existente entre la estructura de varios flavonoides y su actividad anti-VIH, haciendo uso de la teoría del funcional de la densidad (DFT), al nivel de teoría DFT/B3LYP con base 6-31G(d,p). Para esto, se calcularon descriptores moleculares (topológicos) de flavonoides que presentan actividad contra el VIH-1, tales como: índice topológico molecular, índice de Balaban (J), radio (r), refractividad molar (Mr), entre otros, todos estrechamente relacionados con las interacciones farmacos-receptor (Gonzalbes 2002).

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de los flavonoides (flavones, flavonoles, aminoflavaonoles, entre otros) con actividad anti HIV-1

Para la construcción del modelo matemático QSAR, se realizó una base de datos, generadas a partir de alertas de búsquedas usando Scfinder scholar, EBSCO-Host y Google académico. Se tabularon más de 40 compuestos de la familia química de flavonoide, con sus correspondientes datos de IC_{50} (Concentración Inhibitoria 50), correspondiente a la concentración molar del compuesto que inhibe en un 50% el crecimiento de las células con el virus. Como criterios de selección para los flavonoides a ser incluidos en el trabajo, se tuvo en cuenta la homogeneidad de los datos experimentales en la obtención del parámetro IC_{50} y variaciones sistemáticas sobre la región de interés del grupo químico (esqueleto básico de un flavonoide). De acuerdo a este criterio, fueron seleccionadas 20 estructuras de flavonoides. Los datos farmacológicos fueron obtenidos a partir de los trabajos de Lameira y Alves (2006), Lameira y Medeiro (2006) y Casano y Dumétre (2010). La actividad biológica de los compuestos de flavonoides fueron mostradas como log ($1/IC_{50}$), donde IC_{50} indica la potencia farmacológica (concentración que inhibe el 50% de la replicación del virus VIH-1).

Superficie de mínima energía potencial de las estructuras moleculares estudiadas

Las estructuras tridimensionales de mínima energía potencial de los flavonoides seleccionados, fueron generadas usando el paquete computacional Gaussian 09 para Windows,

empleando la combinación método/base B3LYP/6-31G(d,p) (Foresman 1995).

Cálculo de descriptores topológicos

Los descriptores molecular (CLogP, J, Mr entre otros) fueron calculados a partir de las estructuras optimizadas al nivel de teoría B3lyp/6-31G(d,p). Para esto, fue empleado el paquete computacional ChemBio3D ultra 12.0.

Cálculos estadísticos

El parámetro IC_{50} y los diferentes descriptores moleculares de cada flavonoide estudiado, fueron utilizados para generar el modelo matemático-estadístico, mediante análisis de regresión simple y múltiple, empleando la respuesta biológica como IC_{50}, $\ln(IC_{50})$ y $-\ln(IC_{50})$, evaluando la relación lineal a un nivel de probabilidad del 99%. Para esto, se utilizó el programa Excel de Microsoft Office 2010. En el caso de correlaciones sencillas entre un descriptor y la actividad, se consideró la relación lineal cuando el coeficiente de regresión, r era mayor a 0,80. El análisis de regresión lineal múltiple se basó en el método de validación cruzada (Devijver y Kittle 1982), tomando en cuenta cuatro criterios: el coeficiente de determinación (r), el valor de Fisher (*F*), el error estándar de predicción y la habilidad predictiva. La ecuación para calcular la habilidad de predicción, tiene la siguiente forma:

$$Q^2 = 1.0 - \frac{\sum_{i=1}^{n} (yi - \ddot{y}i)^2}{\sum_{i=1}^{n} (yi - (-y^-))^2} \qquad \text{(Ec. 2)}$$

donde, $-y = y$ media. Aquí, mientras más cercano a la unidad es el valor de Q^2, mayor será su habilidad predictiva.

El error estándar de predicción, fue calculado a partir de la siguiente expresión:

$$SEP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (yi - \ddot{y}i)^2}{n}} \qquad \text{(Ec. 3)}$$

donde $y = \text{Log}\,(1/IC_{50})$ experimental; $\ddot{y}$ = Valor de predicción y n = Número de muestras usadas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De la bibliografía especializada, se escogieron 20 flavonoides cuyos valores de actividad coincidieron con los criterios señalados. Entre estas estructuras fueron seleccionadas flavonas y flavanoles, así como aminoflavonoides. La diferencia en la estructura, permite tener una idea de las características topológicas necesarias para que la molécula sea biológicamente activa. La variación en la estructura del esqueleto de los flavonoides estudiados, se muestra en la Tabla 1. Estas están basadas en el esqueleto básico de un flavonoide, el cual se muestra en la Figura 1. De la Tabla 1, se observa que los flavonoides más activos, poseen un grupo hidroxilo en la posición 5. Estructuralmente, existe la posibilidad de formación de puente de hidrógeno entre el hidrógeno del grupo hidroxilo con el grupo carbonilo en la posición 4, formando una estructura cíclica de seis miembros. Aparentemente, esta forma definida podría jugar un papel importante en la actividad encontrada en estos flavonoides. Por otra parte, los aminoflavonoides estudiados, presentan menor actividad anti-VIH-1 que los restantes derivados de flavonoides. La ausencia de grupos OH en la posición 5 de este tipo de compuesto, es una evidencia adicional a la posible formación de un enlace de hidrógeno en esta posición.

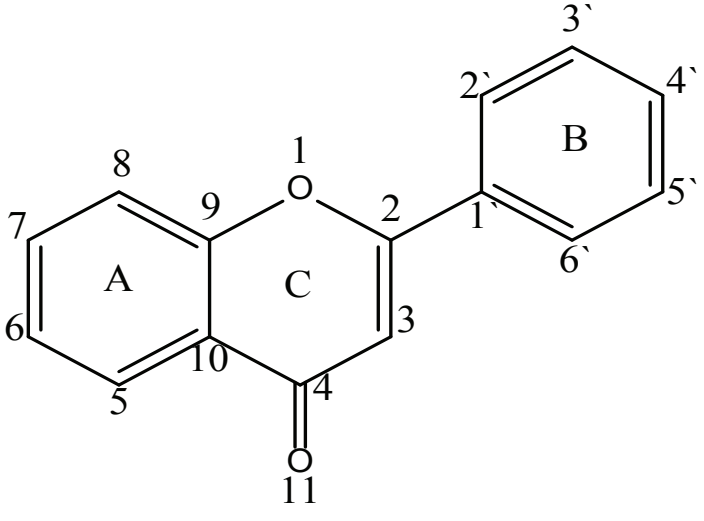

Figura 1. Estructura química básica de un flavonoide.

Tabla 1. Estructura química de los 20 compuestos de flavonoides bajo estudio.

Molécula	2	3	5	6	7	8	2`	3`	4`	5`	6`	Log ($1/IC_{50}$)
1	Ar	OH	H	OH	H	H	H	H	OH	H	H	3,914
2	CH_3	H	OH	H	OH	H	--	--	--	--	--	4,310
3	Ar	H	OH	H	OH	H	Cl	H	H	H	H	5,301
4	Ar	H	OH	H	OH	H	H	H	Cl	H	H	5,398
5	Ar	H	OH	H	OH	H	H	H	Br	H	H	5,301
6	Ar	OH	H	$NH(COCH_3)$	H	H	H	H	H	H	H	4,189
7	Ar	OH	H	$NH(COCH_3)$	H	H	OCH_3	H	H	H	H	3,415
8	Ar	OH	H	$NH(COCH_3)$	H	H	H	H	OCH_3	H	H	4,006
9	Ar	OH	H	$NH(COCH_3)$	H	H	H	H	CF_3	H	H	4,577
10	Ar	OH	H	NH_2	H	H	OCH_3	H	H	H	H	3,655
11	Ar	OH	H	NH_2	H	H	H	H	OCH_3	H	H	3,622
12	Ar	OH	H	NH_2	H	H	H	CF_3	H	H	H	4,352
13	Ar	OH	H	NH_2	H	H	H	H	CF_3	H	H	4,452
14	Ar	OH	H	NH_2	H	H	F	H	H	H	H	4,033
15	Ar	H	OH	H	OH	H	H	H	F	H	H	5,398
16	Ar	H	OH	H	OH	H	H	H	OH	H	H	5,046
17	Ar	H	H	NH_2	H	H	H	F	H	H	H	4,213
18	Ar	OCH_3	H	NH_2	H	H	H	H	OCH_3	H	H	3,699
19	Ar	OCH_3	H	NH_2	H	H	F	H	H	H	H	4,350
20	Ar	OCH_3	H	NH_2	H	H	H	F	H	H	H	3,949

La Figura 2, muestra las estructuras de mínima energía para los 20 flavonoides estudiados. Estas fueron obtenidas al nivel de teoría DFT, usando la combinación base/método de B3LYp/6-31G(d,p). Esta base fue utilizada por su excelente correlación de los datos experimentales en reacciones de transferencia electrónica, así como en su poder predictivo en los índices de afinidad electrónica y potencial de ionización, respectivamente (Tirado-Rives y Jorgensen 2008).

Las estructuras optimizadas, son mostradas de acuerdo a la numeración seguida en la Tabla 1. El color verde, corresponde a los átomos de cloro, el azul a los átomos de azufre, el rojo al de oxígeno y el blanco a los átomos de hidrógeno. Todo esto, siguiendo la nomenclatura sugerida por la IUPAC.

Descriptores moleculares

La Tabla 2, muestra los valores de los descriptores moleculares obtenidos a partir del programa ChemBioffice 12.0. Se observan cinco descriptores moleculares; cuatro de ellos topológicos (Estéricos) y un descriptor termodinámico (ClogP). Los compuestos con mayor valor de coeficiente de partición octanol/agua, presentan una mayor actividad; asimismo, los flavonoides con valores de refractividad molar cercanos a 70, resultan ser los más activos. Estos resultados sugieren que la actividad mostrada por estos flavonoides, podría ser la suma de contribuciones de varios de los descriptores moleculares.

Modelos QSAR para la actividad anti-VIH-1 de flavonoides

En este trabajo, se empleó el procedimiento de regresión múltiple por pasos, basados en el procedimiento "leave-one-out", con el propósito de obtener la mejor ecuación. En este sentido, con el propósito de evitar sobre estimaciones así como la dificultad para interpretar los resultados obtenidos, pares de variables con $r \geq 0,70$ fueron clasificadas como intercorrelacionadas, y solo una de ellas fue incluida en el modelo.

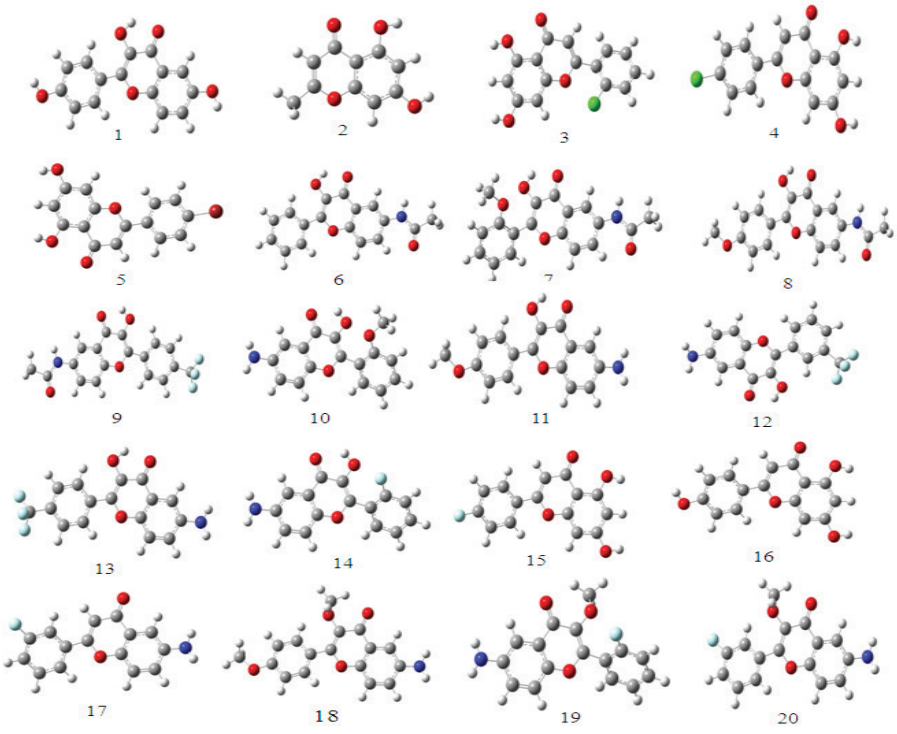

Figura 2. Estructuras optimizadas de los flavonoides estudiados, al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p).

Tabla 2. Valores de los descriptores moleculares, calculados para cada uno de los flavonoides estudiados.

Compuesto	CLog P	RM	Area s. Polar	Enlaces rotables	Conectividad ($x10^{-3}$)	Log ($1/IC_{50}$)
1	1,838	72,105	86,990	1,000	0,771	3,914
2	1,964	50,495	66,760	0,000	9,259	4,310
3	4,026	74,943	66,760	1,000	0,771	5,301
4	4,276	74,943	66,760	1,000	0,771	5,398
5	4,426	77,761	66,760	1,000	0,771	5,301
6	2,165	81,799	75,630	3,000	0,385	4,189
7	1,542	88,262	84,860	4,000	0,222	3,415
8	2,102	88,262	84,860	4,000	0,222	4,006
9	3,085	87,773	75,630	4,000	0,157	4,577
10	1,305	73,417	81,780	2,000	0,545	3,655
11	1,865	79,881	81,780	2,000	0,545	3,622
12	2,848	79,391	72,550	2,000	0,385	4,352
13	2,848	79,391	72,550	2,000	0,385	4,452
14	2,092	73,634	72,550	1,000	0,771	4,033
15	3,706	70,354	66,760	1,000	0,772	5,398
16	2,905	71,832	86,990	1,000	0,772	5,046
17	2,771	71,666	52,320	1,000	0,945	4,213
18	2,038	84,632	70,780	3,000	0,385	3,699
19	2,259	78,385	61,550	2,000	0,546	4,350
20	2,259	78,385	61,550	2,000	0,546	3,949

RM: Refractividad Molar; s: Superficie; CLogP: Coeficiente de partición

La Tabla 3, muestra la matriz correlación de los descriptores moleculares usados en el análisis. Como se puede observar, algunos de los descriptores usados, están correlacionados con otro; por tal motivo, solo fue incluido uno de ellos en los modelos obtenidos.

Tabla 3. Matriz correlación para los descriptores moleculares incluidos en los modelos QSAR obtenidos.

	CLogP	**E. Rot.**	**C. Total**	**A. S. Polar**	**R.Molar**	**Log ($1/IC_{50}$)**
CLog P	1,000	0,354	0,122	0,432	0,059	0,930
E. Rot	0,354	1,000	0,482	0,394	0,866	0,477
C. Total	0,122	0,482	1,000	0,194	0,806	0,036
A. S. Polar	0,432	0,394	0,194	1,000	0,296	0,348
R.Molar	0,059	0,866	0,806	0,296	1,000	0,266
Log ($1/IC_{50}$)	0,930	0,477	0,036	0,348	0,266	1,000

De acuerdo a las consideraciones antes mencionadas, los modelos QSAR obtenidos, fueron los siguientes:

$$\text{Log}(1/\text{IC50}) = 3{,}299 + 0{,}684\mathit{CLogP} - 0{,}019\mathit{R.Molar} + 0{,}010\mathit{A.S.Polar} \quad \text{(Ec.4)}$$

$$r = 0{,}964;\ F = 72{,}088;\ Q^2 = 0{,}931;\ SEP = 0{,}160$$

$$\text{Log}\ (1/\text{IC}_{50}) = 2{,}030 + 0{,}668\mathit{CLogP} + 0{,}009\mathit{A.S.Polar} - 0{,}075\mathit{E.\ Rot} + 36{,}552\mathit{C.Total} \quad \text{(Ec. 5)}$$

$$r = 0{,}956\ F = 40{,}063\ Q^2 = 0{,}914\ SEP = 0{,}179$$

$$\text{Log}\ (1/\text{IC}_{50}) = 2{,}286 + 0{,}637\mathit{CLogP} + 0{,}008\mathit{E.\ Rot} - 0{,}109\mathit{A.S.Polar} \quad \text{(Ec. 6)}$$

$$r = 0{,}951\ F = 51{,}328\ Q^2 = 0{,}906\ SEP = 0{,}188$$

$$\text{Log}\ (1/\text{IC}_{50}) = 2{,}799 + 0{,}623\mathit{CLogP} - 0{,}008\mathit{E.\ Rot} + 29{,}543\mathit{C.Total} \quad \text{(Ec. 7)}$$

$$r = 0{,}948\ F = 47{,}641\ Q^2 = 0{,}899\ SEP = 0{,}194$$

$$\text{Log}\ (1/\text{IC}_{50}) = 1{,}875 + 0{,}701\mathit{CLogP} - 0{,}008\mathit{A.S.\ Polar} + 58{,}568\mathit{C.Total} \quad \text{(Ec. 8)}$$

$$r = 0{,}950\ F = 49{,}838\ Q^2 = 0{,}903\ SEP = 0{,}190$$

El coeficiente de determinación r, es la medida del ajuste del modelo de regresión, Q^2 es el coeficiente de validación cruzada, esta variable evalúa los resultados para garantizar que son independientes y estima la precisión del modelo, *F* es la prueba de Fisher, altos valores de *F* indican que la ecuación es apropiada y SEP, determina el error de la ecuación al momento de predecir la actividad teórica anti-VIH-1.

De los ocho modelos presentados arriba, la ecuación (4) es la que presenta mejor calidad estadística, dado que tiene una mejor de significancia ($F = 72{,}088$) y mejor valor de coeficiente de validación cruzada ($Q^2 = 0{,}931$); asimismo, presenta el menor valor del error estándar de predicción (SEP, por sus siglas en inglés).

La Tabla 4, muestra una excelente reproducibilidad de los valores experimentales. La Figura 3, muestra la linealidad entre los valores experimentales y los predichos por la ecuación 4.

En el modelo se puede notar que el coeficiente de partición (CLogP) o hidrofobicidad molecular, juega un papel indispensable sobre la actividad anti-VIH-1 de los flavonoides, ya que esta propiedad es una medida de la solubilidad de un compuesto en las membranas lipídicas; esto por lo general, es un factor importante en la determinación de la facilidad con que un compuesto pasa a través de éstas membranas. Por otra parte, la Tabla 2, muestra que las moléculas con altos valores de CLogP son las más activas. Asimismo, el área de

Tabla 4. Actividad anti-VIH-1 predicha por la ecuación (4).

Compuesto	Valor experimental	Valor predicho	Residuo	Residuo estándar
1	3,914	4,059	-0,145	-0,880
2	4,310	4,353	-0,043	-0,259
3	5,301	5,300	0,001	0,008
4	5,398	5,471	-0,073	-0,442
5	5,301	5,520	-0,219	-1,329
6	4,189	3,985	0,204	1,237
7	3,415	3,528	-0,113	-0,688
8	4,006	3,912	0,094	0,574
9	4,577	4,501	0,076	0,461
10	3,655	3,617	0,038	0,231
11	3,622	3,878	-0,256	-1,552
12	4,352	4,467	-0,115	-0,700
13	4,452	4,467	-0,015	-0,092
14	4,033	4,059	-0,026	-0,160
15	5,398	5,168	0,230	1,398
16	5,046	4,794	0,252	1,528
17	4,213	4,359	-0,146	-0,884
18	3,699	3,796	-0,097	-0,588
19	4,350	3,974	0,376	2,287
20	3,949	3,974	-0,025	-0,149

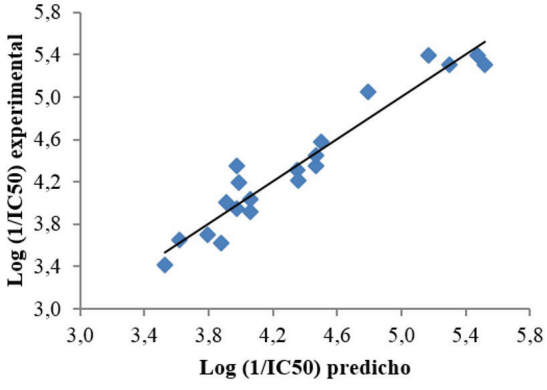

Figura 3. Log ($1/IC_{50}$) experimental con respecto a Log ($1/IC_{50}$) predicho por la ecuación 4.

superficie polar (A. S. polar) tiene una contribución pequeña, pero positiva, a la mayor actividad de este tipo de compuestos. No obstante, el modelo sugiere que los flavonoides más polarizables (aumento en la refractividad molar), la actividad anti VIH-1, disminuiría. El resultado sugiere que, no solamente es necesaria un índice de hidrofobicidad alto, también es necesaria la presencia de átomos polares en la molécula (pero no polarizables), para que estas sean activas.

CONCLUSIONES

Las ecuaciones obtenidas mostraron datos estadísticos relevantes, incluyendo la habilidad predictiva. Estas ecuaciones fueron descritas por el método de regresión múltiple por pasos. Esta investigación mostró que la Ec. 4 obtuvo un buen ajuste al modelo y que, posiblemente, será de gran importancia para predecir nuevas estructuras de flavonoides que lleguen a ser capaces de inhibir el VIH-1. De igual manera, los resultados de esta investigación sugieren que la actividad anti-VIH-1 posiblemente posee una alta relación con los descriptores topológicos (hidrofobicidad (CLog P), refractividad molar (Mr) y área de superficie polar), es decir, la topología molecular de los compuestos de flavonoides juegan un papel importante a la hora de estimar la actividad de los mismos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Casano G, Dumétre A. 2010. Anti-HIV and antiplasmodial activity of original flavonoid derivatives. Bio. Med. Chem. J. 18(1):6012-6023

Devijver P, Kittle J. 1982. Pattern Recognition: A

Statistical Approach, Prentice-Hall, London, United Kingdom, pp. 448.

Foresman J. 1995. Exploring chemistry with electronic structure methods. 2ª.ed. Gaussian Inc, Pittburgh, USA, pp. 297.

Galbis J. 2004. Panorama actual de la química farmacéutica. 2ª ed. Secretariado de Publicaciones, Sevilla, España, pp. 373.

Gareth T. 2003. Fundamental of medicinal chemistry. John wiley & Sons Ltd, New York, USA, pp. 285.

Lameira J, Alves CN. 2006. A density functional study of flavonoid compounds with anti-HIV activity. J. Eur. Med. Chem. 41(2):616-623.

Lameira J, Medeiros IG. 2006. Strusture-activity relationship study of flavone compounds with anti-HIV-1 integrase activity: A density functional theory study. Bio. Med. Chem. J. 14(1):7105-7112.

Levy J. 2008. El VIH y la patogénesis del SIDA. Fondo de Cultura Económica, Madrid, España, pp.749.

Martínez S. 2000. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidants. Nutri. Hosp. 17(6):271-278.

Narváez G, Lareo L, Rincón J. 2007. Generación de modelos matemáticos correlacionales entre afinidad y descriptores topológicos moleculares de antagonistas de glicina en receptores de glutamato. Biomédica. 27(1):116-132.

Olivero-Verbel J, Pacheco-Londoño L. 2002. Structure-Activity Relationship for the Anti-HIV Activity of Flavonoids. J. Chem. Inf. Comput. Sci. 42(4):1241-1246.

Tirado-Rives J, Jorgensen W. 2008. Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules. J. Chem. Theory Comput. 4(2):297-306.