

UACM

Universidad Autónoma
de la Ciudad de México

NADA HUMANO ME ES AJENO

COLEGIO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA

LICENCIATURA EN MODELACIÓN MATEMÁTICA

**Uso del modelado matemático en la farmacología,
tomando como referencia los ácidos orgánicos: Ascórbico,
Cafeico, Cítrico y Gálico**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN MODELACIÓN MATEMÁTICA

PRESENTA

CARMEN DANIELA DEL RAZO GONZÁLEZ

DIRECTOR: DR. JOSÉ ALBERTO MENDOZA ESPINOZA

CODIRECTORA: EN C. ERIKA LORENA ÁLVAREZ RAMÍREZ

Ciudad de México, octubre de 2025.

SISTEMA BIBLIOTECARIO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO COORDINACIÓN ACADÉMICA

RESTRICCIONES DE USO PARA LAS TESIS DIGITALES

DERECHOS RESERVADOS[©]

La presente obra y cada uno de sus elementos está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor; por la Ley de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México, así como lo dispuesto por el Estatuto General Orgánico de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México; del mismo modo por lo establecido en el Acuerdo por el cual se aprueba la Norma mediante la que se Modifican, Adicionan y Derogan Diversas Disposiciones del Estatuto Orgánico de la Universidad de la Ciudad de México, aprobado por el Consejo de Gobierno el 29 de enero de 2002, con el objeto de definir las atribuciones de las diferentes unidades que forman la estructura de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México como organismo público autónomo y lo establecido en el Reglamento de Titulación de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

Por lo que el uso de su contenido, así como cada una de las partes que lo integran y que están bajo la tutela de la Ley Federal de Derecho de Autor, obliga a quien haga uso de la presente obra a considerar que solo lo realizará si es para fines educativos, académicos, de investigación o informativos y se compromete a citar esta fuente, así como a su autor ó autores. Por lo tanto, queda prohibida su reproducción total o parcial y cualquier uso diferente a los ya mencionados, los cuales serán reclamados por el titular de los derechos y sancionados conforme a la legislación aplicable.

INTEGRACIÓN DEL JURADO:

- Presidente:** Dr. José Alberto Mendoza Espinoza, Plantel Centro Histórico, Universidad Autónoma de la Ciudad de México
- Secretario:** Dr. Ernesto López Chávez, Plantel Centro Histórico, Universidad Autónoma de la Ciudad de México
- Vocal:** Dr. Alberto García Quiroz, Plantel Centro Histórico, Universidad Autónoma de la Ciudad de México

Lugar donde se realizó el examen:

PLANTEL CASA LIBERTAD

DIRECTOR DE LA TESIS

DR. JOSÉ ALBERTO MENDOZA ESPINOZA

Profesor Investigador

Unidad de Investigación –Plantel Centro Histórico

Universidad Autónoma de la Ciudad de México

Financiamiento

A la Secretaría de Educación Ciencia tecnología e Innovación de la Ciudad de México, por el apoyo recibido como parte del proyecto titulado: "Búsqueda de compuestos dirigidos contra la subunidad alfa del dímero de tubulina con número folio (3617c24), bajo la responsabilidad del profesor José Alberto Mendoza, director de este trabajo.

Aportó a los objetivos del proyecto

- La búsqueda de la afinidad *in silico* de ligando seleccionados contra la α -tubullina
- Propiedades de la reactividad de los ligandos
- Determinación del efecto citotóxico de los compuestos *in silico* e *in vitro*

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad por brindarme un lugar donde realizar mis estudios y en especial a los profesores que formaron parte de preparación profesional.

A mis papas Cecilia González e Hiram Del Razo por apoyarme tanto económica como moralmente y no dejarme sola en este camino, por ayudarme con algunas tareas y darme todo lo necesario para culminar mi carrera.

A mi bebé: El amor de mi vida, que aunque con él no inicie ni termine mi carrera, siempre fue un sueño para mí tenerlo que ahora es realidad, es el motivo más grande para terminar mi proyecto de tesis y quiero que cuando nazca me acompañe por mi título y así como vaya creciendo se vaya sintiendo orgulloso de su mamá porque yo siempre luché y le eché muchas ganas por él, te amo bebé Jesús Daniel Zacarias Del Razo

A mi pareja, mi compañero de vida Oscar por siempre darme ánimos y alentarme a triunfar, no rendirme y avanzar hasta lograr mis metas, por su amor que fue una parte fundamental para mí al igual que su tiempo.

A mis tres abuelitos: Ruperto, Águeda y Teresa, pero con mención especial a Ruperto Del Razo Serrano, ya que él siempre me motivó a continuar con mi carrera y a confiar en que yo podía con eso y más, tenía el deseo de verme graduada y titulada, en su memoria y dedicado a él con todo mi corazón hasta el cielo.

INDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	6
CAPÍTULO 1. APLICACIONES DE MODELADO MATEMÁTICO	7
1.1 Concepto de modelos matemáticos, origen	7
1.2 Aplicaciones	8
1.2.1 Política	9
1.2.2 Medicina	10
1.2.3 Química	11
CAPÍTULO 2. FARMACOLOGÍA	14
2.1 Definición de farmacología	14
2.2 Principales ramas de la farmacología	15
2.3 Modelos farmacológicos	16
2.3.1 <i>In vivo</i>	16
2.3.2 <i>In vitro</i>	17
2.3.3 <i>In silico</i>	18
CAPÍTULO 3. ÁCIDOS ORGÁNICOS Y POLIFENOLES	19
3.1 Definición de ácidos orgánicos	19
3.2 Definición de polifenoles	19
3.3 Ácido ascórbico	21
3.4 Acido cafeico	23
3.5 Ácido cítrico	24
3.6 Ácido gálico	25

CAPÍTULO 4. APRENDIZAJE AUTOMÁTICO	26
4.1 Definición de aprendizaje automático	26
4.2 Método supervisado y no supervisado	27
4.3 Método supervisado de clasificación y regresión	29
4.4 Ejemplos de métodos supervisados	30
CAPÍTULO 5. MATERIALES Y MÉTODOS	38
5.1 Diseño de la búsqueda bibliográfica para encontrar los programas más citados para el modelo de la actividad biológica de compuestos químicos	38
5.2 Criterios para la selección del software	38
5.3 Calcular el error del software	39
5.4 Análisis de la citotoxicidad de algunos ácidos selectos, empleando el método de sulforodamina B	39
5.5 Calculo de la afinidad de los ácidos: ascórbico, cafeico, cítrico y gálico en un modelo <i>in silico</i>	40
CAPITULO 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	42
6.1 Resultados de la búsqueda en cuanto a las palabras claves seleccionadas	42
6.2 Resultados de los softwares empleados para la búsqueda <i>in silico</i> de actividad biológica de compuesto químico	47
6.3 Uso de los softwares Pass on line y Molinspiration	49
6.4 Análisis de los resultados citotóxicos en los modelos <i>in silico</i> para los ácidos: ascórbico, cafeico, ácido cítrico y gálico	61
6.5 Análisis de los resultados <i>in vitro</i> de los ácidos: ascórbico, cafeico, cítrico y gálico	86

6.6 Estructuras optimizadas empleando dmol3	87
6.7 Complejo de mínima energía de las estructuras optimizadas y la α -tubulina	100
6.8 Integración de los resultados	106
CAPITULO 7. CONCLUSIONES	107
CAPITULO 8. PERSPECTIVA	108
CAPITULO 9. REFERENCIAS	109

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ejemplo del acercamiento de la subunidad alfa del dímero de tubulina contra la hipurticina	13
Figura 2. Configuración espacial de la especigerólidad	13
Figura 3. Imagen del modelo <i>In vivo</i> (practica en animales)	17
Figura 4. Imagen de aplicación del método <i>In vitro</i> (aplicación en laboratorios)	17
Figura 5. Imagen de método <i>In silico</i> (aplicación en computadoras a partir de un software)	18
Figura 6. Estructura del ácido ascórbico	21
Figura 7. Estructura del ácido cafeico	23
Figura 8. Estructura del ácido cítrico	24
Figura 9. Estructura del ácido gálico	25
Figura 10. Grafica de los datos de vinos con 178 puntos y tres clases de vinos usando las variables de proline y od280/od315_of_diluted_wines	31
Figura 11. Grafica de clasificación de los datos de los vinos con árbol de decisión usando las variables proline y od280/od315_of_diluted_wines	34
Figura 12. Grafica de clasificación de los datos de los vinos con K-Neighbors usando las variables proline y od280/od315_of_diluted_wines	36
Figura 13. Resultados obtenidos en la base de PubMed al ingresar la palabra “ <i>Anticancer Drug</i> ”	42
Figura 14. Resultados obtenidos en la base de PubMed al ingresar la palabra “ <i>Anticancer Drug In Silico</i> ”	43

Figura 15. Resultados obtenidos en la base de PubMed al ingresar la palabra “ <i>In Silico</i> ”	44
Figura 16. Resultados obtenidos en la base de PubMed al ingresar la palabra “ <i>Anticancer Drug Polyphenols</i> ”	45
Figura 17. Resultados obtenidos en la base de PubMed al ingresar la palabra “ <i>Anticancer Drug Organic Acid</i> ”	46
Figura 18. Resultados obtenidos en la base de PubMed al ingresar la palabra “ <i>Anticancer Effect Mathematical Modeling</i> ”	47
Figura 19. Pantalla de inicio del navegador Google	50
Figura 20. Resultados al escribir la palabra pass online en Google	50
Figura 21. Inicio de la página Way2Drug (PASS online)	51
Figura 22. Formulario para registrarse a pass online	52
Figura 23. Formulario para registrarse a pass online, continuación	52
Figura 24. Inicio de pass online ya estando registrado	53
Figura 25. Modos para poder predecir compuestos en pass online	54
Figura 26. Predicción por medio de <i>smiles</i>	54
Figura 27. Bioactividad al ingresar el smiles de algún compuesto	55
Figura 28. Pantalla de inicio del navegador Google	56
Figura 29. Resultado al escribir la palabra molinspiration en Google	57
Figura 30. Inicio de la página molinspiration	58
Figura 31. Inicio de molinspiration	58
Figura 32. Dibujo de estructura para predecir la bioactividad	59

Figura 33. Resultados de la predicción de bioactividad en molinspiration	60
Figura 34. Citotoxicidad obtenida de manera experimental para los polifenoles estudiados	86
Figura 35. Acoplamiento molecular entre la tubulina (PDB: 1TUB) y el ácido gálico	102
Figura 36. Acoplamiento molecular entre la tubulina (PDB: 1TUB) y el ácido cafeico	103
Figura 37. Representación de las interacciones moleculares entre el ácido ascórbico y residuos del sitio activo proteico en el modelo de docking 1	104
Figura 38. Acoplamiento molecular entre la tubulina (PDB: 1TUB) y el ácido cítrico	105

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación de Pass online y Molinspiration para el ácido ascórbico	61
Tabla 2. Comparación de Pass online y Molinspiration para el ácido cítrico	63
Tabla 3. Comparación de Pass online y Molinspiration para el ácido cafeico	68
Tabla 4. Comparación de Pass online y Molinspiration para el ácido gálico	72
Tabla 5. Estructuras optimizadas de los ácidos ascórbico y cafeico empleando dmol3	98
Tabla 6. Estructuras optimizadas de los ácidos cítrico y gálico empleando dmol3	99
Tabla 7. Datos de la energía del complejo de acoplamiento molecular	101

INTRODUCCIÓN

El uso de *softwares* aplicados a la farmacología hechos a partir de modelos matemáticos son una herramienta que ayuda a los investigadores en desarrollo de fármacos a predecir la actividad farmacológica de las estructuras químicas. Para ello se han desarrollado algunos *softwares* a partir de teorías químicas a diferentes niveles de teoría y basadas en estudios de relación y función tales como métodos de la química cuántica y métodos de mecánica y dinámica molecular, estos programas se han validado para evaluar su capacidad predictiva y a la fecha entre los más empleados encontramos *PASS ONLINE*, *MOLINSPIRATION*, *Dmol3*, *CASTEP* Y *FORCITE*.

PASS ONLINE: Es un *software* que es capaz de predecir más de 4000 tipos de bioactividad, su predicción se basa en el análisis de las relaciones de actividad de las estructuras para sustancias biológicamente activas (Filimonov *et al.* 2014).

El algoritmo de *PASS* se ha demostrado en experimentos especiales con compuestos principales de la base de datos MDDR que se compone por 18,977 compuestos con 124 actividades. Se dividió el conjunto de compuestos 50 veces al azar en dos subconjuntos iguales; el primero se utilizó como conjunto de entrenamiento y el segundo como conjunto de evaluación y viceversa. Se excluyeron aleatoriamente 20, 40, 60, y 80% de información del conjunto de entrenamiento. Se calculó la predicción media de la predicción por cada tipo de actividad y se demostró, que a pesar de eliminar hasta un 60% de información,

PASS seguía proporcionando una precisión razonable de las predicciones (Filimonov *et al.* 2014).

MOLINSPIRATION: Este *software* ofrece una gran gama de herramientas quimioinformáticas que respaldan la manipulación y el procesamiento de moléculas, incluyendo la conversión de *SMILES* y *SD*, normalización de moléculas, generación de tautómeros, fragmentación de moléculas, cálculo de propiedades moleculares necesarias en relación estructura (actividad denominada QSAR por sus siglas en inglés), modelado molecular, diseño de fármacos, representación de moléculas en alta calidad y similitudes. Admite la detección virtual basada en fragmentos, la predicción de la bioactividad y la visualización de datos (*Molinspiration*).

Dmol3: El *software* DMol3 se utiliza principalmente para realizar cálculos de mecánica cuántica de primeros principios sobre moléculas, sólidos y superficies. Se basa en la teoría del funcional de la densidad (DFT) y utiliza funciones radiales numéricas para resolver las ecuaciones electrónicas.

CASTEP: Castep es un código líder para calcular las propiedades de los materiales desde los primeros principios. Utilizando la teoría funcional de densidad, puede simular una amplia gama de propiedades de las propiedades de los materiales, incluida la energía, la estructura a nivel atómico, propiedades vibratorias, propiedades de respuesta electrónica, etc. En particular tiene una amplia gama de características espectroscópicas que vinculan directamente al

experimento, como las espectroscopias infra-rojos y Raman, el NMR y el espectro de nivel núcleo.

FORCITE: es una herramienta avanzada para realizar cálculos de mecánica molecular clásica. Esta herramienta incorporada en los paquetes de Materials Studio permite el cálculo de energías, optimizaciones geométricas y propiedades dinámicas de sistemas moleculares y periódicos. Forcite dispone de una gran variedad de campos de fuerzas diferentes que permite el cálculo de casi cualquier sistema. Además proporciona una gran flexibilidad para generar modelos optimizados y comparar sus energías de forma rápida y sencilla.

Para poder hacer esta investigación, en el capítulo 1 hacemos una búsqueda de la aplicación de los modelos matemáticos en las diferentes áreas del conocimiento dando énfasis en el desarrollo médico, tocando temas como el concepto de los modelos matemáticos, aplicaciones políticas, médicas y químicas.

En el capítulo 2 planteamos qué es la farmacología partiendo desde su definición como ciencia que estudia los compuestos orgánicos e inorgánicos que presentan un efecto en el organismo vivo, y planteamos los diferentes modelos para el estudio de fármacos, planteando los modelos *in silico* haciendo una búsqueda de programas de cómputo (*softwares*) y seleccionando *PASSONLINE* Y *MOLINSPIRATION* que funcionan a través de simulaciones, las cuales se basan en teorías de modelado matemático. También se hace una pequeña definición de los modelos *in vivo* e *in vitro*, los cuales nos servirán para poder compararlos con

los modelos *in silico* y ver si sus simulaciones son iguales o muy semejantes y así poder utilizar con más seguridad el modelo *in silico*.

En el capítulo 3 abordaremos las estructuras de los ácidos orgánicos como son el ácido málico, el ácido cítrico y el ácido ascórbico. Estos compuestos parten del metabolismo primario y secundario en diversas matrices biológicas y se asocian a un gran número de propiedades farmacológicas entre las que encontramos la capacidad de modular la enzima acetilcolinesterasa, capacidad anti-proliferativa, capacidad antiviral y capacidad antioxidante, por lo cual es interesante observar si existe correlación entre los datos que arrojan los programas de modelado como son *PASS ONLINE* y *MOLINSPIRATION* con lo que se obtiene en el laboratorio con modelos *in vitro* o *in vivo*.

Los métodos y materiales que se utilizaron para este proyecto serán presentados en el capítulo 4 de una manera más explícita, utilizando de manera general los programas *PASS ONLINE*, *MOLINSPIRATION* y el análisis *in vivo* en líneas celulares.

Los resultados del trabajo nos indicarán si existe una relación entre lo arrojado en los modelos *in vivo* con los parámetros obtenidos en el laboratorio y haremos una discusión de lo observado en este proyecto. Es importante mencionar que en el capítulo 5 se muestra la metodología específica empleada en este proyecto.

Finalmente, en el capítulo 6 generaremos una conclusión en base a los resultados, que nos dirán si es factible el uso de los modelos *in silico* en el estudio de las propiedades farmacológicas de los diferentes compuestos químicos.

En este mismo capítulo, sección 6.6, describimos la teoría del funcional de la densidad usada en este trabajo, a través del software Dmol3, para obtener las estructuras químicas más estables y algunas propiedades de los ácidos estudiados; ahí mismo presentamos el algoritmo de cálculo en el que se basa Dmol3.

De todo proyecto nace un nuevo proyecto lo cual abordaremos finalmente en el capítulo 7 en las perspectivas. Espero disfruten este recorrido donde se funden las matemáticas y la farmacología.

OBJETIVOS

General

Uso del modelado matemático para predecir el efecto anticancerígeno de los ácidos orgánicos presentes en las plantas

Específicos

- Búsqueda del *software* que permitan predecir el efecto anticancerígeno
- Descripción del algoritmo de la predicción y comparación entre ellos
- Llevar a cabo el análisis *in silico* de los ácidos; *ascórbico, cafeico, cítrico y gálico*
- Determinar el efecto citotóxico *in vivo* de los ácidos; *ascórbico, cafeico, cítrico y gálico*
- Determinar la afinidad contra α -tubulina *in silico* de los ácidos; *ascórbico, cafeico, cítrico y gálico*
- Integración de los resultados obtenidos *in silico* e *in vitro*

CAPÍTULO 1. APLICACIONES DE MODELADO MATEMÁTICO

1.1 Concepto de modelos matemáticos, origen

La modelación matemática se originó a partir de la Física, pero con más enfoque en la Mecánica. Debido a sus leyes en términos matemáticos fue que se empezó a desarrollar el modelado matemático, y debido a sus logros obtenidos se siguió utilizando por siglos siendo de lo más utilizado para la mayor parte de las ciencias. Los modelos matemáticos han sido utilizados por mucho tiempo para poder dar solución a problemas. Es un modelo científico para estudiar comportamientos de sistemas complejos; se formula un problema del cual se plantearán algunas posibles soluciones que consideraremos factibles para la solución del mismo (Gómez, 2015).

Para empezar a construir un modelo primero se estudiará la situación real. En este paso debemos entender el problema lo más que podamos. Luego se elabora el modelo matemático. En esta parte lo mejor es reducir lo más que se pueda el problema para hacerlo más sencillo y se idealizan modelos probables. Se debe elegir el modelo más sencillo para hacer esto fácil o bien utilizar uno que ya exista y completarlo con los nuevos datos (Gómez, 2015).

La solución del modelo es el siguiente paso para seguir, esto debería ser lo más fácil puesto que solo se usan las matemáticas. A continuación, sigue la validación del modelo, para saber si un modelo es aceptado o no; con las soluciones

obtenidas y el problema original se compararán los datos y si coinciden esta solución sería aceptada, pero si los datos no coinciden lógicamente no sería aceptada y entonces se tendría que revisar cuál fue el problema, igual se podría replantear la hipótesis o en un caso más extremo realizar de nuevo un modelo (Gómez, 2015).

La mayoría de los autores, cuando hablan de los modelos matemáticos, lo definen como un proceso que utiliza conceptos y técnicas utilizados principalmente en proyectos científicos (Bassanezi & Biembengut, 1997), que deben cumplir con establecer a) las variables esenciales envueltas en el tema b) las hipótesis simplificadoras c) las leyes o suposiciones consideradas verdaderas (Bassanezi & Biembengut, 1997).

1.2 Aplicaciones

Las matemáticas son aplicadas en muchas áreas, en las que hacer modelos matemáticos podría ser posible.

En un modelo matemático se muestran los parámetros más relevantes del problema estudiado.

1.2.1 Política

En la política, el uso de modelos matemáticos ha sido de demasiada ayuda, en otros países ya lo aplican y lo utilizan para su toma de decisiones y aún más cuando están en momentos de crisis económica. Al tener muchos tipos de modelos se facilita elegir uno el cual se selecciona de forma que no sea tan complicado (Ramírez, 1996).

La política es una combinación de planeación racional, incrementalismo, intereses de grupos, preferencias de élites, juegos competitivos, fuerzas sistemáticas e influencias institucionales (Salinas, 2013).

Los modelos matemáticos permiten analizar de mejor manera las situaciones para tomar la decisión más indicada. Cada modelo refleja una visión dependiendo el momento político en el que se encuentre (Salinas, 2013). Algunos modelos y teorías utilizadas son (Salinas, 2013):

- **Modelos institucionalistas:** Proponen que las políticas públicas sean un fin en sí mismo, como una actividad por y para el gobierno, son modelos estructurados (Salinas, 2013).
- **Modelo incrementalista:** Este modelo traerá cambios en los comportamientos, costumbres y conductas políticas (Salinas, 2013).

- **Teoría del equilibrio de grupos:** Pretende un equilibrio de fuerzas entre el individuo y el gobierno a través de presión (Salinas, 2013).
- **Teoría de los juegos:** En esta teoría se seleccionan dos o más jugadores para hallar los resultados a partir de estrategias, el resultado dependerá de las combinaciones de las elecciones hechas y que terminará con la repartición de las ganancias ya sean positivas o negativas (Salinas, 2013).

1.2.2 Medicina

Como ya sabemos los modelos son utilizados en todas partes y la medicina no es la excepción. Los modelos son para entender fenómenos que ocurren en la vida diaria y se crean de acuerdo a lo que se va a necesitar. Siempre serán modelos tentativos porque constantemente se irán modificando y mejorando (HGM-TV, 2012).

Todos los libros de medicina presentan modelos teóricos que tratan de dar una aproximación a los problemas reales (HGM-TV, 2012).

Algunos de los modelos utilizados son estadísticos. Para utilizarlos primero se tiene que identificar el problema clínico o administrativo que se quiere resolver, luego esto se convierte a una forma numérica y se válida para ver si funciona, ya validado se tiene que aplicar y checar si se mantiene igual por un tiempo (HGM-TV, 2012).

La parte matemática no dice cómo codificar o decodificar, eso depende de cada investigador, por eso son importantes los sistemas formales porque este te dice cómo hacerlo, dice cuál es el modelo que funciona, los modelos siempre existen en un contexto que es la introducción en la que se explica cada modelo (HGM-TV, 2012).

Para que un modelo no sea complejo, el modelo se parecerá a un mundo real pero no es el mundo real porque seguirá siendo complejo, este modelo mental se debe ajustar para ver si la hipótesis es verdadera o falsa y con este modelo se puede predecir lo que ocurrirá al experimentar (HGM-TV, 2012).

Los modelos experimentales son los que ayudan más a la medicina. Lo que se estudia en la carrera de medicina son modelos, no realidades ni hechos. Todo esto se mete a un modelo teórico donde del mundo real se obtiene datos, pero ya previamente deben existir predicciones, si estos coinciden, la hipótesis se considera verdadera (HGM-TV, 2012).

1.2.3 Química

Una de las aplicaciones químicas más importantes es determinar la conformación espacial de las estructuras con actividad biológica y cómo interaccionan con su receptor. Para ello se emplean programas que ligan receptores, proceso denominado *docking*, que permite obtener la constante de afinidad del ligando con

la proteína y los aminoácidos con los cuales interacciona (Mendoza-Espinoza 2009).

El proceso consiste primero en descargar de la base de proteínas de los institutos nacionales de salud de los estados unidos la proteína blanca para después hacer el acercamiento con el ligando, logrando ubicar el sitio de unión y predecir el posible efecto farmacológico (Figura 1) (Mendoza-Espinoza 2009).

Hay otro ejemplo donde, por modelado molecular, se ha logrado establecer la configuración espacial de productos naturales como es el caso de la espicigerólida para la que primero se determinó su configuración espacial y posteriormente se comprobó con la síntesis total (Figura 2) (Pereda-Miranda *et al.*, 2001; Fragoso-Serrano *et al.*, 2001).

También es posible conocer la reactividad química para obtener nuevas estructuras o síntesis menos complejas como en el caso de la obtención de sintones poli oxigenados (Bañuelos-Hernández *et al* 2016; García-Gutiérrez *et al* 2016).

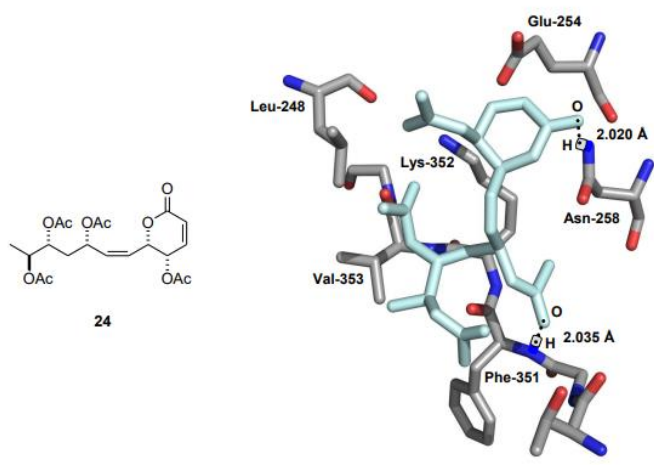


Figura 1. Ejemplo del acercamiento de la subunidad alfa del dímero de tubulina contra la hipurticina

Fuente: José Alberto Mendoza Espinoza, Tesis de doctorado 2009

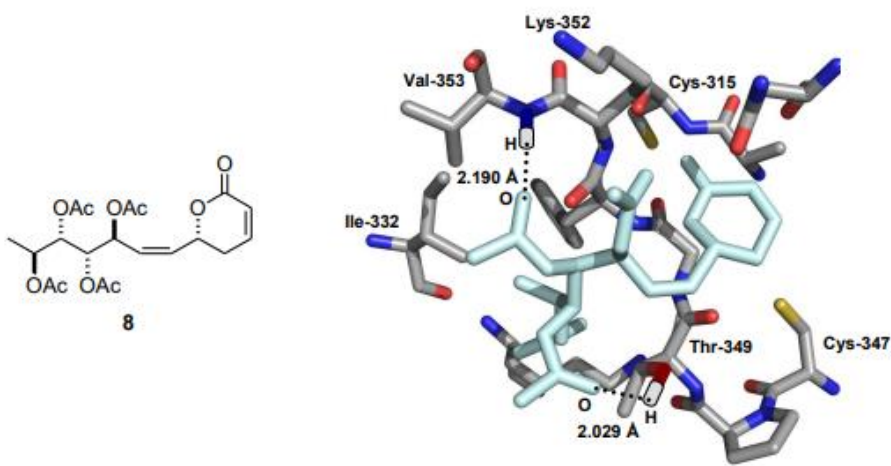


Figura 2. Configuración espacial de la espicigerólida

Fuente: José Alberto Mendoza Espinoza, Tesis de doctorado 2009

CAPÍTULO 2. FARMACOLÓGICA

2.1 Definición de farmacología

Esta ciencia se dedica a estudiar los compuestos orgánicos e inorgánicos que presentan un efecto en el organismo vivo. Deriva de la raíz griega *pharmakon* que se refiere a “droga” o “medicamento” y *logos* que es “tratado” o “estudio”, es decir la farmacología es el estudio o tratado de medicamentos o drogas (Morón & Levy, 2002).

La farmacología podría definirse como cualquier agente químico capaz de interactuar con el sistema biológico, afectando los procesos de la vida; estudia los mecanismos fisiológicos, el uso de las medicinas y los efectos biológicos de químicos ambientales (Morón & Levy, 2002).

Se pueden dividir en dos grupos:

- **Sustancias medicinales:** Utilizadas para la prevención, tratamiento y diagnóstico de las enfermedades (Horton-Szar, 2013).
- **Sustancias de uso no medicinal:** Estas sustancias son usadas sin algún fin terapéutico como el cannabis, heroína y cocaína y otras de consumo más común como la cafeína, nicotina y alcohol (Horton-Szar, 2013).

2.2 Principales ramas de la farmacología.

Para su estudio la farmacología se apoya en diversas ramas. Entre las más importantes encontramos:

- **Farmacogenética:** Estudia la relación de los fármacos con el genoma humano; las que son transmitidas por herencia y los daños que causa a las dosis terapéuticas aplicadas. Se llega a relacionar con los casos que son identificados como diferentes sub-poblaciones. Su objetivo es predecir la respuesta genética de un paciente a un medicamento como un medio para poder ser administrado un mejor tratamiento y así poder aumentar el éxito en las terapias y reducir los efectos secundarios (Spear, Heath-Chiozzi, & Huff, 2001).

- **Farmacocinética:** Estudia los procesos que sufre el fármaco en el organismo, como son absorción, distribución, metabolismos y excreción. Esta rama es importante para la dosificación de los fármacos. Usualmente se realiza en animales de laboratorio, pero actualmente existen programas que nos pueden simular el efecto en el organismo. Esta rama nos permite la dosificación. Su falta de conocimiento puede provocar fracasos y producción de efectos dañinos en los pacientes. Por eso, para una percepción efectiva y segura hay que asegurar el no dosificar a la baja un medicamento que lo puede hacer ineficaz, y al mismo tiempo, no recetar en exceso un tratamiento que se sabe que causa efectos tóxicos (Starkey-E. *et al* 2014; Sammons-H *et al* 2014).

- **Farmacodinamia:** Estudia el mecanismo de acción de los fármacos, cómo actúan y sus procesos físicos y bioquímicos. Esta rama es la que define la forma en cómo se unen los ligandos a los receptores biológicos. Un ejemplo de ello es el efecto de las penicilinas, las cuales no permiten la formación de la membrana plasmática. Para su estudio se emplean diferentes modelos farmacológicos. La farmacodinamia junto con la farmacogenética son las ramas más importantes de la farmacología (Currie G., 2018).

2.3 Modelos farmacológicos

2.3.1 *In vivo*

Son aquellos estudios que se llevan a cabo en animales de laboratorio. Se hacen estudios a las condiciones del fenómeno observado. Muchas de las veces el modelo *in vivo* no suele ser el mismo que el fenómeno que ya se había observado; por ejemplo, el modelo de diabetes, en el cual se daña el páncreas del animal para que no produzca insulina, o el modelo de inflamación en el cual se provoca la inflamación de un animal con un componente químico y se mide la disminución del daño con y sin tratamiento (Fina, Lombarte, & Rigalli, 2013).

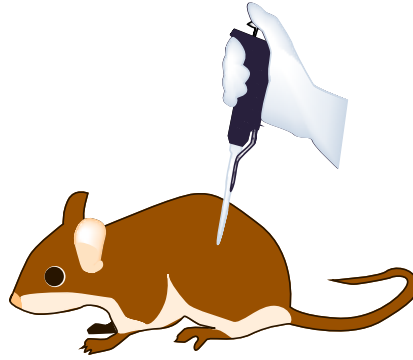


Figura 3. Imagen del modelo *In vivo* (practica en animales)

2.3.2 *In vitro*

Son realizados en dispositivos de laboratorio utilizando tejidos. Este tipo de modelos se llevan a cabo en tubos de ensayo. Se intenta simular condiciones o aproximarse a las condiciones de los experimentos *in vivo*; por ejemplo, la inhibición de α -amilasas que se correlaciona con compuestos empleados para la diabetes o la inhibición de topoisomeras que se usan para buscar compuestos con actividad anticancerígena (Fina, Lombarte, & Rigalli, 2013).

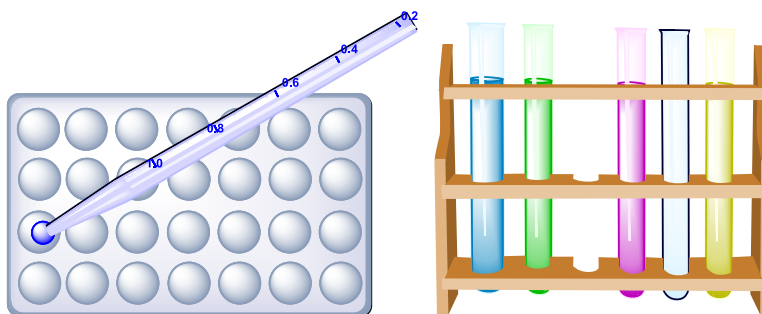


Figura 4. Imagen de aplicación del método *In vitro* (aplicación en laboratorios)

2.3.3 *In silico*.

Los modelos *in silico* se han generado en la última década y consisten en el empleo de software para predecir la actividad de los compuestos. Este tipo de modelos se incrementaron con el aumento de memoria de los ordenadores y con los nuevos dispositivos gráficos (Fina, Lombarte, & Rigalli, 2013). Los primeros programas que permitieron este tipo de simulación fueron el programa Gaussian y el programa TITAN. Actualmente en la UNAM se tiene una supercomputadora (*Miztli*) que posee 86,365 ordenadores y permite hacer en horas cálculos que un ordenador común tarda años (Boletín UNAM-DGCS-431, 2017).



Figura 5. Imagen de método *In silico* (aplicación en computadoras a partir de un software)

Fuente: [DrugBank | In Silico Testing](#)

CAPÍTULO 3. ÁCIDOS ORGÁNICOS Y POLIFENOLES

3.1 Definición de ácidos orgánicos

De manera general los ácidos orgánicos son un tipo amplio de compuestos que muestran propiedades ácidas, son componentes importantes en los alimentos. También pueden ser utilizados como aditivos y conservadores (Qiu *et al.*, 2021).

3.2 Definición de polifenoles

Los polifenoles son moléculas naturales que se encuentran en el metabolismo secundario de las plantas, están distribuidos en el reino vegetal (Valencia-Avilés *et al.*, 2016).

Tienen propiedades captadoras de radicales libres, lo que les atribuye actividad antioxidante que se podría relacionar con la prevención de enfermedades cardiovasculares y de algunos tipos de cáncer (F.A., 2003).

El contenido de polifenoles varía en todas las plantas y frutos, esto va a depender de las condiciones ambientales, grado de madurez, composición del suelo, ubicación geográfica, especie, genotipo y condiciones de almacenamiento (Valencia-Avilés *et al.*, 2016).

Se caracterizan por tener propiedades antioxidantes naturales. Se conforman por varios subgrupos importantes para la protección del cuerpo humano contra enfermedades crónico-degenerativas como lo son la diabetes y el cáncer (Pandey *et al*, 2009; Rasouli *et al*, 2017)

Los polifenoles se pueden clasificar en base a su estructura química, tomando en cuenta el número de anillos fenólicos que poseen y la cantidad de estructuras que forman los anillos del fenol (Singla *et al*, 2019).

Se clasifica de la siguiente manera:

- Derivados del ácido hidroxibenzoico.
- Derivados del ácido hidroxicinámico.
- Estilbenos.
- Lignanós.
- Alcoholes fenólicos.
- Flavonoides.

Los alimentos que contienen polifenoles son: cacao, té, vino, limones, uvas, aceite de oliva, maqui, café, manzanas, cúrcuma, legumbres como las judías, lentejas, soya, chícharo, cacahuates, etc., frutas de color rojo, naranja, y amarillo como arándanos, granadas, melocotones, etc., tubérculos y bulbos como la cebolla, ajos, remolacha, zanahorias. El contenido de ellos es descrito en algunas bases

públicas como *Phenol-Explorer* (Neveu et al, 2010; Rothwell et al, 2012; Rothwell et al, 2013).

Este tipo de compuestos presentan propiedades antioxidantes, antienvjecimiento, protectoras de los radicales libres, antiinflamatorias y moduladoras del sistema inmune (Pandey et al, 2009; Rasouli et al, 2017)

3.3 Ácido ascórbico

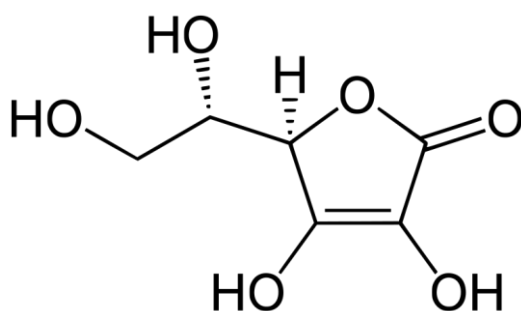


Figura 6. Estructura del ácido ascórbico

SMILE: C1(O)=C(O)C(=O)OC1(C(O)CO)

También conocida como vitamina C, es una vitamina antioxidante que se sintetiza químicamente a partir de la glucosa. Tiene la capacidad de absorber radiación ultravioleta y evitar daños fotoquímicos en órganos expuestos (Serra & Cafaro, 2007)

Se le considera como uno de los más importantes antioxidantes del organismo (Serra & Cafaro, 2007)

Este antioxidante ayuda a proteger las células contra los daños causados por radicales libres. Estos radicales son compuestos que se forman cuando el cuerpo convierte los alimentos consumidos en energía (Rice-Evans *et al.*, 1997)

El cuerpo necesita esta vitamina para producir colágeno, ya que es necesaria para la cicatrización de heridas además de que ayuda a mejorar la absorción del hierro que se encuentra en los alimentos vegetales y protege al cuerpo de enfermedades (Pullar *et al.*, 2017)

Existen frutas y verduras con mayor nivel de ácido ascórbico como lo son las frutas cítricas (naranjas, limones, toronjas, kiwi, etc.), frutas como fresa y melón, verduras como brócoli, papas horneadas, tomates, entre otros (Office Of Dietary Supplements - Vitamina C, 2019)

3.4 Ácido cafeico

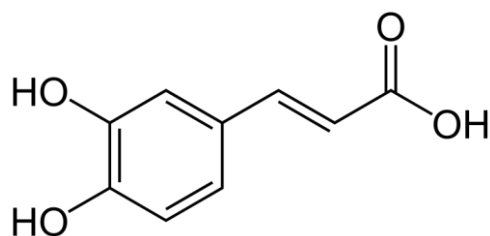


Figura 7. Estructura del ácido cafeico

SMILE: O=C(O)CCc1ccc(O)c(O)c1

Es producido naturalmente en una gran cantidad de plantas, libre y en formas combinadas (Humans, 1993).

Se ha identificado en plantas utilizadas con fines medicinales como, por ejemplo, en Corea hay un helecho (*Davallia manesii* Moore) que es utilizado para el tratamiento de neuralgia del resfriado y cáncer de estómago; en China este mismo helecho es utilizado para el tratamiento de lumbago, el reumatismo, el dolor de muelas y el *tinnitus*. En India hay un arbusto del cual sus raíces (*Canssa spinarum*) son utilizadas como un purgante y para el reumatismo, y así entre otras plantas más (Humans, 1993).

El ácido cafeico también ha sido encontrado en diferentes frutas, verduras y condimentos como lo son el tomillo, anís de albahaca, alcaravea, romero, entre otras (Humans, 1993)

3.5 Ácido cítrico

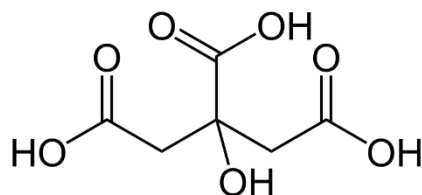


Figura 8. Estructura del ácido cítrico

SMAIL: O=C(O)CC(O)(CC(=O)O)C(=O)O

Se encuentra en la fruta como los limones y las naranjas. Se usa principalmente en la industria alimentaria debido a su agradable sabor ácido y su gran solvencia en agua (Muños *et al.*, 2014).

Tiene varias aplicaciones, una de las más importantes es en el tratamiento de terrenos para evitar el estrés ambiental (Muños *et al.*, 2014).

Presenta innumerables aplicaciones y usos, siendo muy importante en los productos de investigación, farmacéutica, agroindustria, industrial etc. (Muños *et al.*, 2014).

3.6 Ácido gálico

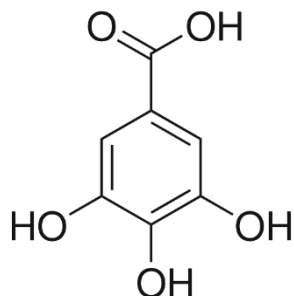


Figura 9. Estructura del ácido gálico

SMILE: O=C(O)c1cc(O)c(O)c(O)c1

Es un metabolito secundario que se encuentra en la mayoría de las plantas. Exhibe una gran variedad de bioactividades como antioxidantes, antimicrobianos, antiinflamatorios y anticancerígenos. Está formado por una unidad de azúcar y un número variable de moléculas de ácido fenol (Alencar & Nunes, 2020).

Otros aspectos en los que fue utilizado el ácido gálico fueron en la industria de la piel y el cuero como agente quelante; se utilizó como revelador de fotografías, también como conservador de alimentos y bebidas, entre otras (Alencar & Nunes, 2020).

CAPÍTULO 4. APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

4.1 Definición de aprendizaje automático

Nació en el campo de la informática, se trata de un programa informático, es decir que la máquina no se programa para que responda de una determinada forma según las entradas recibidas, sino para que extraiga patrones de comportamiento de dichas entradas recibidas y con la información recibida aprendida realice evaluaciones de nuevas entradas (Baviera, 2016).

También es llamado “aprendizaje artificial”, se refiere a situaciones en las cuales podemos incrementar conocimientos y habilidades para realizar una tarea (Moreno *et al.*, 1994).

Se aplican inferencias a determinada información para poder construir representaciones de aspectos de realidad o procesos (Moreno *et al.*, 1994).

El sistema que aprende de forma automática o automatizada se dice que es un artefacto que, para poder resolver problemas, toma decisiones que son basadas en experiencia acumulada y debe ser capaz de trabajar con un rango muy amplio de datos de entrada (Moreno *et al.*, 1994).

El aprendizaje automático tiene lugar en dos fases que son selección y adaptación. Cuando el sistema selecciona las características más relevantes de un evento, las compara con otras conocidas y encuentra que sí existen, pero cuando las diferencias son significativas adapta el modelo del evento según el resultado (Moreno *et al.*, 1994).

Los algoritmos internos que forman parte de esta base de aprendizaje tienen un fuerte componente estadístico, algebraico y por ende capacidad de cálculo (Baviera, 2016).

Los resultados se traducen en mejoras en la calidad de actuación del sistema. Se pueden utilizar diversas técnicas para aprovechar la capacidad del ordenador, dichas técnicas incluyen métodos matemáticos sofisticados, métodos de búsqueda en bases de datos, etc. (Moreno *et al.*, 1994).

4.2 Método supervisado y no supervisado

Existen dos tipos de aprendizaje automático, dependiendo si hay o no retroalimentación (Baviera, 2016).

No supervisado:

El aprendizaje automático no supervisado realiza el procesamiento únicamente con los datos de entrada, tiene la capacidad de configurarse conforme procesa las

observaciones que va recibiendo. Los resultados responden a una lógica exploratoria (Baviera, 2016).

Este tipo de método nos permitirá desarrollar conocimientos (Moreno *et al.*, 1994). No se sabe el comportamiento a priori de los datos, y se deja que ellos mismos se expliquen.

Algunos de los aprendizajes aplicados en este método son: *Clustering* y Reducción de dimensiones

- *Clustering*: Tiene como objetivo agrupar en grupos a individuos no etiquetados para crear subconjuntos de datos. Guardan similitudes entre ellos y también tienen las suficientes características diferenciadoras respecto al resto de los elementos para justificar la creación de un segmento independiente (www.universidadviu, 2023).
- Reducción de dimensiones: Como su nombre lo dice, busca reducir la cantidad de variables o características en un conjunto de datos sin perder demasiada información, es más útil cuando se trabajan conjuntos de datos complejos y grandes, donde la alta dimensionalidad puede llevar a problemas de rendimiento y dificultad en la interpretación de los resultados (Josep, 2023).

Supervisado:

El aprendizaje automático supervisado entrena modelos donde se conocen las características de los datos, de forma que permite predecir el comportamiento de nuevos datos (Jones, 2018).

Se usan datos de entrenamiento etiquetados para entrenar una función que se generalizara para obtener nuevos ejemplos. Involucra a un crítico que puede indicar cuando la función es correcta o no y luego alterar la función para producir el resultado correcto (Jones, 2018).

Este aprendizaje crea un modelo mediante datos de entrenamiento que consta de datos de entrada y una salida deseada (Jones, 2018).

4.3 Método supervisado de clasificación y regresión

Clasificación:

Se refieren a grupos de datos diferenciados por una categoría como color, sí o no, algún tipo de respuesta, etc. Es decir, la etiqueta del grupo es una variable categórica (Font, 2019).

Las técnicas utilizadas en los modelos de clasificación y predicción tienen buena precisión, confiabilidad, robustez e interpretación (Rivero,2022).

Regresión:

Su objetivo es caracterizar la relación estadística de la variable respuesta Y , con un conjunto de variables explicativas X (Font, 2019).

4.4 Ejemplos de métodos supervisados

En esta sección se presentan ejemplos concretos de dos métodos de aprendizaje automático supervisado: el árbol de decisión y el método de los vecinos más cercanos (*K-Nearest Neighbors*, *K-NN*). Ambos fueron implementados utilizando la biblioteca *scikit-learn* de *Python*, una de las más utilizadas en ciencia de datos para clasificación, regresión y reducción de dimensionalidad.

Los datos utilizados corresponden al conjunto de datos de vinos incluido en `sklearn.datasets`, que contiene 178 observaciones clasificadas en tres tipos de vino (`class_0`, `class_1`, `class_2`), caracterizados por 13 variables químicas. Para fines de visualización, se utilizaron únicamente dos variables: `proline` y `od280/od315_of_diluted_wines`.

El conjunto de datos se dividió en:

Entrenamiento: 75% de los datos (133 muestras)

Prueba: 25% restantes (45 muestras)

Esta separación permite entrenar los modelos sobre un subconjunto y evaluar su rendimiento sobre datos no visto previamente.

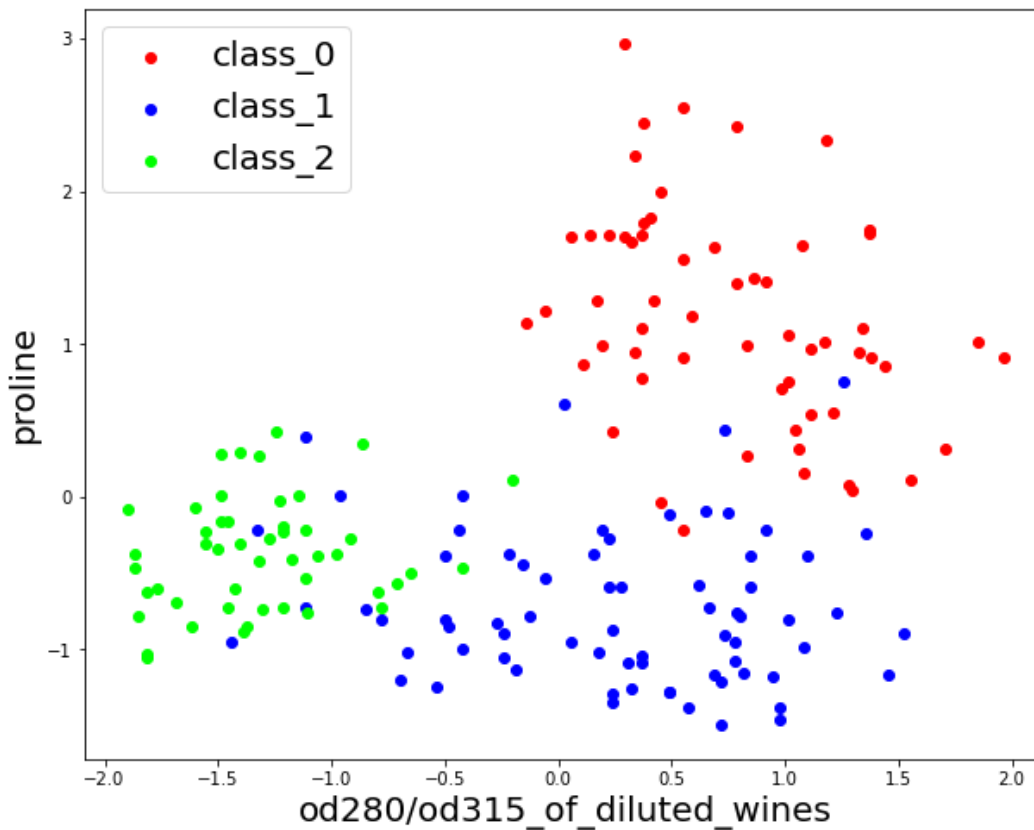


Figura 10. Grafica de los datos de vinos con 178 puntos y tres clases de vinos usando las variables de proline y od280/od315_of_diluted_wines

Clasificación con árbol de decisión

Un árbol de decisión es una estructura jerárquica que segmenta recursivamente el espacio de características para asignar etiquetas de clase. La segmentación busca minimizar una función de impureza

Son modelos de clasificación y regresión que se emplean en aprendizajes automatizados (Rivero,2022).

Un árbol de decisión es similar a un diagrama de flujo, son modelos de clasificación y regresión; Es una representación de una función multivariada que es posible utilizar en la vida cotidiana (Rivero,2022).

Este modelo se basa en responder preguntas con “sí o no” que darán paso a seguir respondiendo preguntas de la misma manera hasta solucionar el problema.

El problema que se plantea este método es a partir de la siguiente pregunta ¿Cuál es la mejor secuencia de preguntas para saber, a partir de la descripción de un objeto, su clasificación? La mejor secuencia será la que con las mínimas preguntas da una respuesta detallada (Solé, s/f).

El árbol de decisión divide en líneas verticales y horizontales los datos, dependiendo si el valor de la variable es mayor o menor a un determinado valor, de esta manera va clasificando.

En el caso de los datos de los vinos, en la figura 11 se uso el metodo de clasificacion con árbol de decisión con una profundidad maxima de 2. Se puede notar las divisiones verticales y horizontales.

El método de árbol de decisión clasifica de tal manera que las categorías queden lo mas limpias posibles; por ejemplo, en la figura 11 en la zona color gris están casi todos los puntos verdes, en la parte verde de arriba se encuentran casi todos los puntos rojos y en la parte verde de abajo están casi todos los puntos azules, entonces clasifica para que las categorías sean lo más puras posibles. De todas las divisiones horizontales y verticales posibles que pueda hacer el algoritmo, divide de manera que minimiza una función, que mide la pureza de los datos. Esta función puede estar dada en términos de la entropía, o de una función llamada impuerza de Gini, que justo se fija en la pureza de los datos.

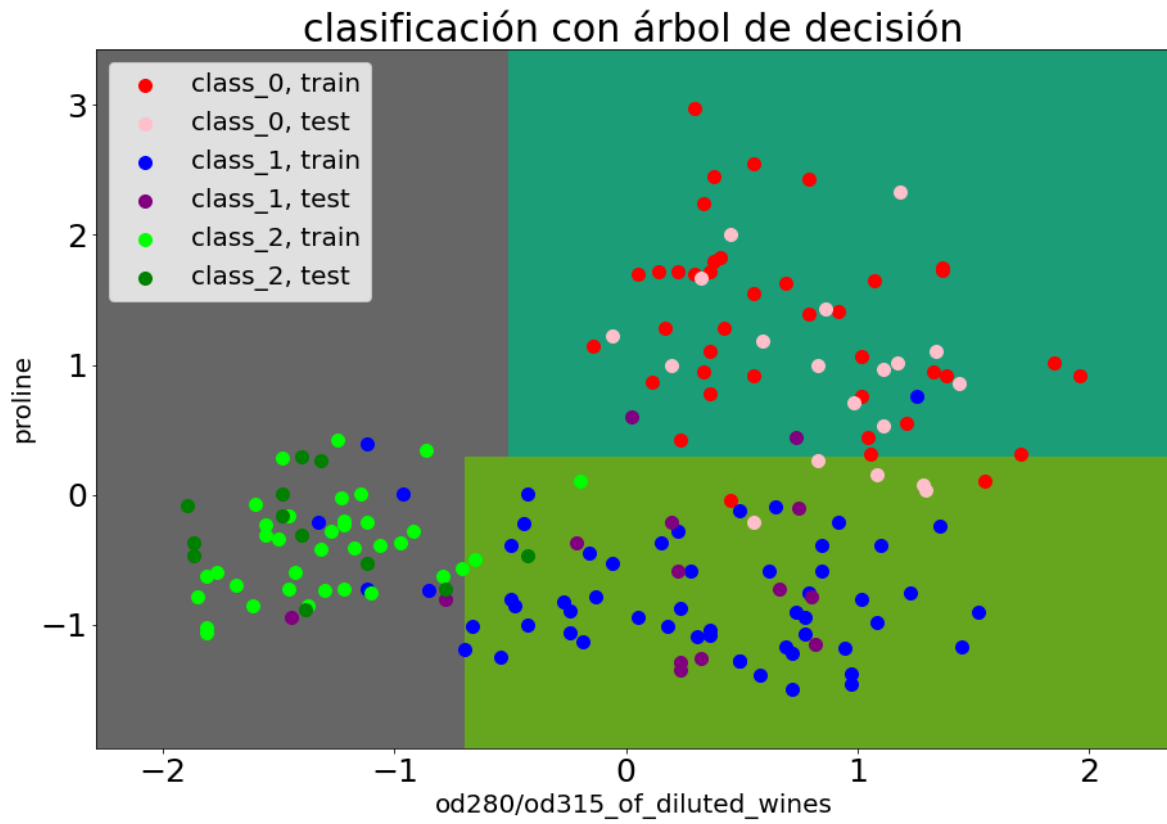


Figura 11. Grafica de clasificación de los datos de los vinos con árbol de decisión usando las variables proline y od280/od315_of_diluted_wines

Clasificación con *K-Neighbors* (Vecinos más cercanos)

El método K-NN clasifica una nueva observación de acuerdo con la clase mayoritaria entre sus K vecinos más cercanos, según una métrica de distancia.

En este caso se utilizó $k=3$.

Clasifica la clase mayoritaria entre vecinos más cercanos que se encuentren en un conjunto de entrenamiento utilizando una función de distancia o similitud (Nguyen, 2015).

Exista o no conocimiento previo la mayoría de las implementaciones de vecinos más cercanos utilizan la función de distancia Euclidiana. (Nguyen, 2015).

En la figura 12 tenemos tres tipos de vinos (los puntos color rojo, verde y azul). Si consideramos los 3 vecinos más cercanos, entonces por ejemplo tomamos un punto cualquiera y observamos que sus tres vecinos más cercanos son puntos rojos, entonces el punto que observamos queda clasificado como rojo. Toda el área verde es considerada como puntos rojos, que designan a un tipo de vino. En esa área, los puntos color rojo son los de entrenamiento y los de color rosa son de prueba, y como los puntos rosas igual pertenecen a la misma área verde quiere decir que el algoritmo sí funciona porque los clasificó en la categoría correcta, lo mismo pasa con los puntos azules y verdes. En el caso de los puntos azules, su área correspondiente es la azul y sus puntos de prueba son los puntos color

morado. Para los puntos verdes, su área es el color gris y sus puntos de prueba son los verdes más oscuros.

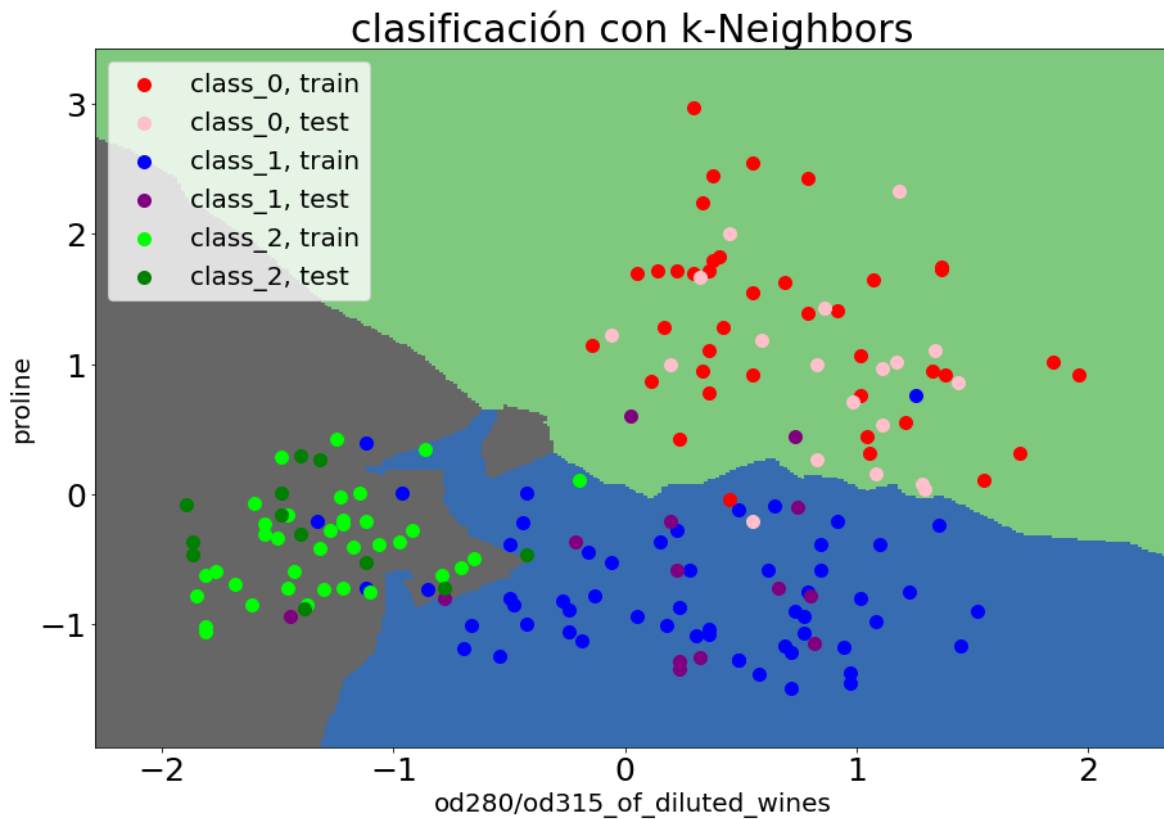


Figura 12. Grafica de clasificación de los datos de los vinos con *K-Neighbors* usando las variables proline y od280/od315_of_diluted_wines

En conclusión, ambos métodos permiten clasificar correctamente la mayoría de los puntos de prueba.

El árbol de decisión proporciona una segmentación jerárquica interpretable, aunque sensible a la profundidad.

El método K-NN no construye un modelo explícito, sino que se basa en los datos de entrenamiento. Su desempeño depende de la elección de K y la métrica utilizada.

Estos métodos ilustran el uso del aprendizaje supervisado para clasificación, apoyándose en conceptos matemáticos como funciones de pérdida, métricas y representaciones vectoriales

CAPÍTULO 5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Diseño de la búsqueda bibliográfica para encontrar los programas más citados para el modelo de la actividad biológica de compuestos químico

Se realizó una búsqueda sistemática en la base PubMed, para ubicar los principales *softwares* empleados. Para ello se utilizaron los descriptores *anticancer*

- *Anticancer drug in silico*
- *Anticancer drug*
- *Anticancer drug polyphenols*
- *Anticancer drug organic acid*
- *Anticancer effect mathematical modeling*

5.2 Criterio para la selección del software

- Se ha usado al menos en una publicación indexada
- Proviene de una institución académica registrada o empresa
- Contiene elementos de los algoritmos empleados
- Tiene algunos ejemplos de su efectividad

5.3 Calcular el error del software

- Calcular la probabilidad de que arroje un resultado positivo cuando sea negativo.
- Calcular la probabilidad de que arroje un resultado negativo siendo positivo.

Para ello se buscarán estructuras para las que se haya determinado el efecto citotóxico de manera experimental y compararlo contra el resultado del *software*. Se empleará como control positivo una estructura de las predichas por el *software*.

5.4 Análisis de la citotoxicidad de algunos ácidos orgánicos selectos, empleando el método de sulforodamina B

Se llevó a cabo el análisis de citotoxicidad empleando el método de sulforodamina B, adaptado y descrito por la Dra. Mabel Fragoso, profesora de la facultad de farmacia de la Universidad Nacional Autónoma de México y desarrollado por Avilés y Berenice. El método consiste en la tinción de la membrana por medio del colorante y correlaciona las células tratadas con los diferentes ácidos orgánicos en relación con las células no tratadas (Mendoza-Espinoza, 2009; Avilés y Berenice 2023)

5.5 Calculo de la afinidad de los ácidos: ascórbico, cafeico, cítrico y gálico en un modelo *in silico*

Se calcularon los diferentes sistemas moleculares utilizando la herramienta Amorphous Cell del software Material Studio (MSS) para luego optimizar la energía de la geometría y obtener los sistemas moleculares en su estado de menor energía, obteniendo la aproximación más realista de los ácidos gálico, ascórbico y cítrico. La optimización geométrica para los procesos de minimización de energía de las diferentes moléculas se realizó utilizando el código computacional MSS Dmol3 con el fin de obtener las estructuras más estables para cada sistema. El funcional para la teoría del funcional de la densidad (DFT) utilizado en todos los casos fue el GGA-PW91 (funcionales con corrección de gradiente - Perdew y Wang, 1992) y los datos de entrada para el cálculo inicial son los siguientes. El tratamiento de núcleo seleccionado fue exclusivamente electrónico. La base orbital atómica se estableció en doble función numérica más polarización d para átomos distintos del hidrógeno. El punto k no aplica para estos cálculos. La precisión empleada en la integración numérica para el hamiltoniano fue fina y la tolerancia del campo de auto consistencia (SCF) electrónico se estableció en (10^{-6}) . El archivo de base utilizado fue 3.5 y el corte orbital global fue fino. Todas las mediciones se obtuvieron en un entorno de vacío (sin considerar un medio solvente). En el apartado de los resultados se describe el artilugio matemático.

La estructura cristalográfica de la tubulina fue obtenida del Protein Data Bank (PDB ID: 1TUB) y preparada utilizando el software UCSF Chimera (versión 1.17.3). Se eliminaron todos los ligandos, moléculas de agua y heteroátomos presentes en el modelo, y posteriormente se aplicó la herramienta DockPrep para optimizar la estructura del receptor, añadiendo hidrógenos, asignando cargas parciales tipo Gasteiger y corrigiendo posibles errores topológicos. Los ligandos de interés (ácido cafeico, ácido cítrico, ácido gálico y pironetina) fueron construidos y optimizados conformacionalmente utilizando la teoría de funcionales de la densidad que se describió anteriormente, empleando el campo de fuerza MMFF94 y realizando una minimización energética. El acoplamiento molecular se llevó a cabo utilizando AutoDock Vina (integrado en Chimera) bajo un enfoque de docking ciego, sin restricción previa al sitio activo, con una caja de búsqueda que abarcó toda la superficie de la proteína. Para cada ligando, se generaron múltiples conformaciones y se seleccionó el modelo con la energía de afinidad más baja para su análisis. Los complejos obtenidos fueron visualizados en BIOVIA Discovery Studio Visualizer (versión 21.1.0.20298). (Eberhardt *et al.*, 2021; Bañuelos-Hernández *et al.*, 2014, Mendoza *et al.*, 2009).

CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Resultados de la búsqueda en cuanto a las palabras claves seleccionadas

Los descriptores que se observan a continuación se han buscado en la base de PubMed que es la Librería Nacional de Medicina, todos revisados el día 8 de junio del 2022. La búsqueda con el descriptor ***anticancer drug*** arrojó 129,118 artículos relacionados al desarrollo de fármacos y el efecto anticancerígeno. En el histograma de frecuencias observamos un incremento en el año 2021 donde se crearon 11,400 artículos sobre el tema, parece que a partir del año de 1982 fue que empezaron a incrementar poco a poco los artículos.

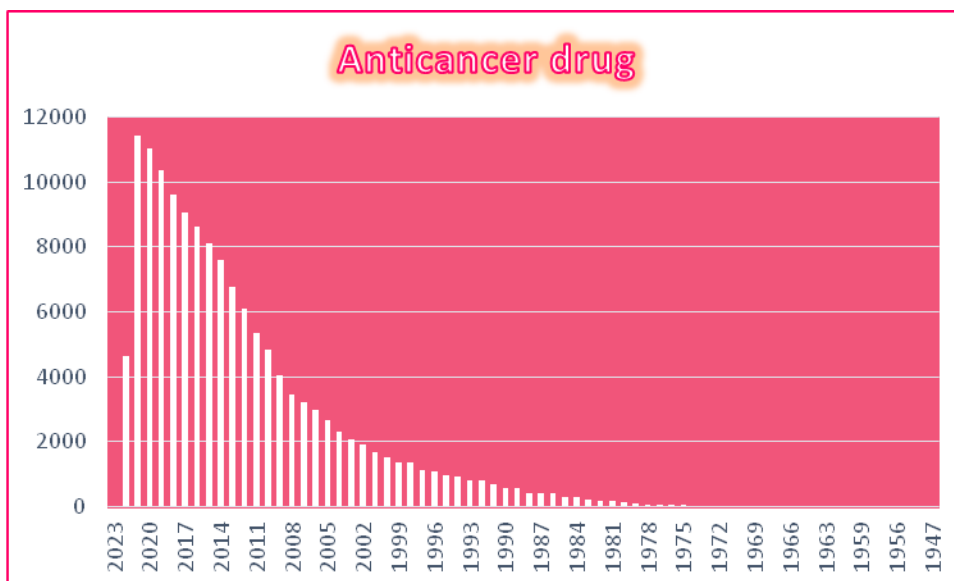


Figura 13. Resultados obtenidos en la base de PubMed al ingresar la palabra *“Anticancer Drug”*

Al ingresar **anticancer drug in silico**, se notó que la cantidad de artículos fue solo de 1,765. Estamos hablando del 1.3% del resultado obtenido al ingresar solo anticancer drug. A partir del año 2006 empezaron a aumentar los artículos sobre este tema y se nota que nuevamente en el año 2021 hubo un mayor número de artículos, con un registro de 420 en ese año.

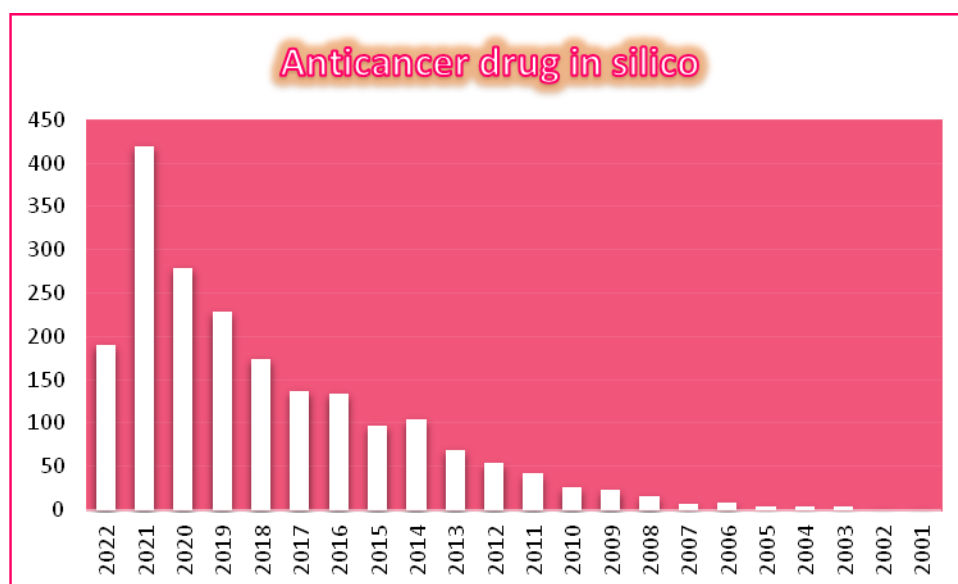


Figura 14. Resultados obtenidos en la base de PubMed al ingresar la palabra “*Anticancer Drug In Silico*”

Al ingresar solo **in silico** en el buscador los resultados aumentan a 62,980, es decir, que al buscar solo el método “*in silico*” sin “*anticancer drug*” los resultados encontrados aumentan a 36 veces el número de resultados, debido a que el método *in silico* es más actual que el método in vivo e in vitro. Se observa que a partir del año 1999 es que empezó a incrementarse el número de artículos sobre

el tema, y en el año 2021 se obtuvo un total de 10,026 resultados, es decir, que han transcurrido 21 años desde que se empezó a emplear más este modelo.

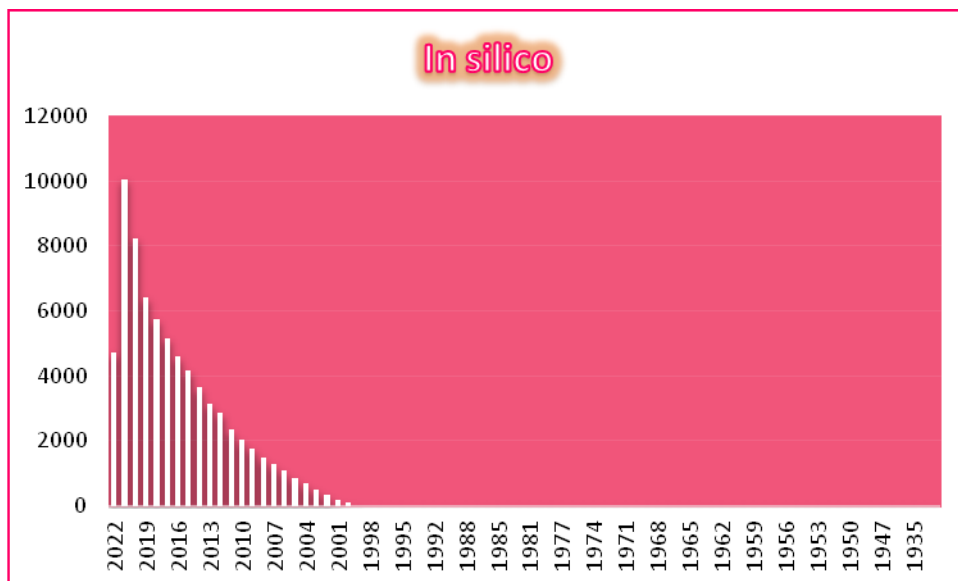


Figura 15. Resultados obtenidos en la base de PubMed al ingresar la palabra “*In Silico*”

Buscando otros fármacos, en este caso ***anticancer drug polyphenols***, se encontraron 2,500 artículos con altas y bajas en el número de artículos, pero con mayor aumento nuevamente en el año 2021, con un total de 267 artículos.

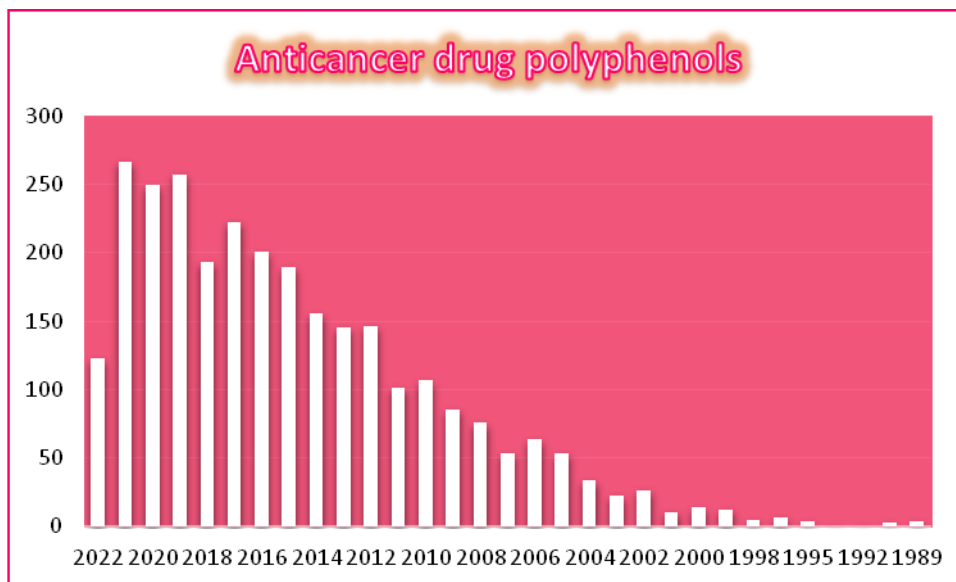


Figura 16. Resultados obtenidos en la base de PubMed al ingresar la palabra “*Anticancer Drug Polyphenols*”

Otro descriptor que se buscó fue ***anticancer drug organic acid***, donde se observa el menor número de artículos de todos los observados con un total de 962, igualmente con altas y bajas, pero con el mayor número de artículos publicados en el año 2020 con 145 artículos.

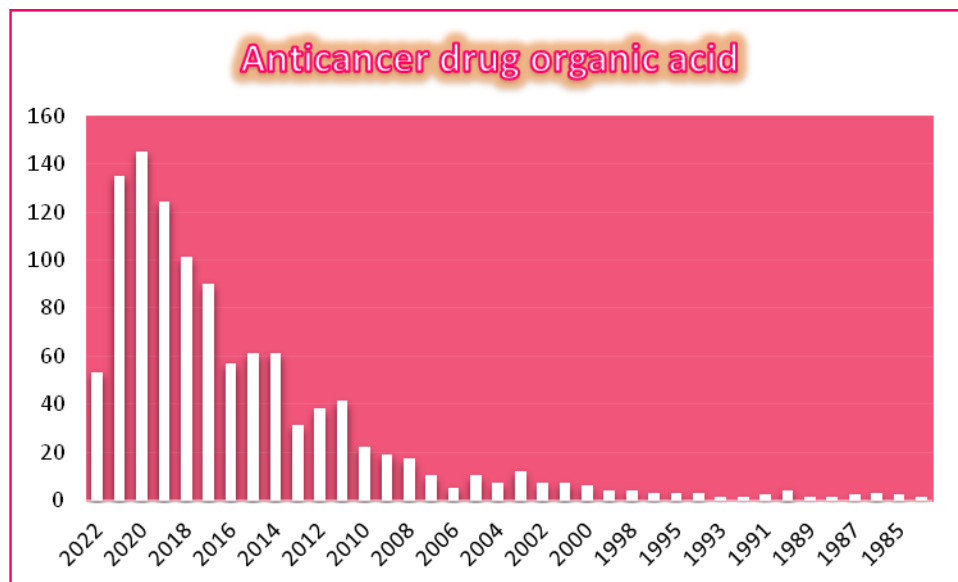


Figura 17. Resultados obtenidos en la base de PubMed al ingresar la palabra “Anticancer Drug Organic Acid”

Al ingresar el descriptor **anticancer effect mathematical modeling**, se observó que existe un total de 10,990 resultados de artículos publicados, con un incremento paulatino hasta el año 2019 que fue el pico con 1,140 artículos de este tema y a partir de ese año comenzó a disminuir poco a poco.



Figura 18. Resultados obtenidos en la base de PubMed al ingresar la palabra “Anticancer Effect Mathematical Modeling”

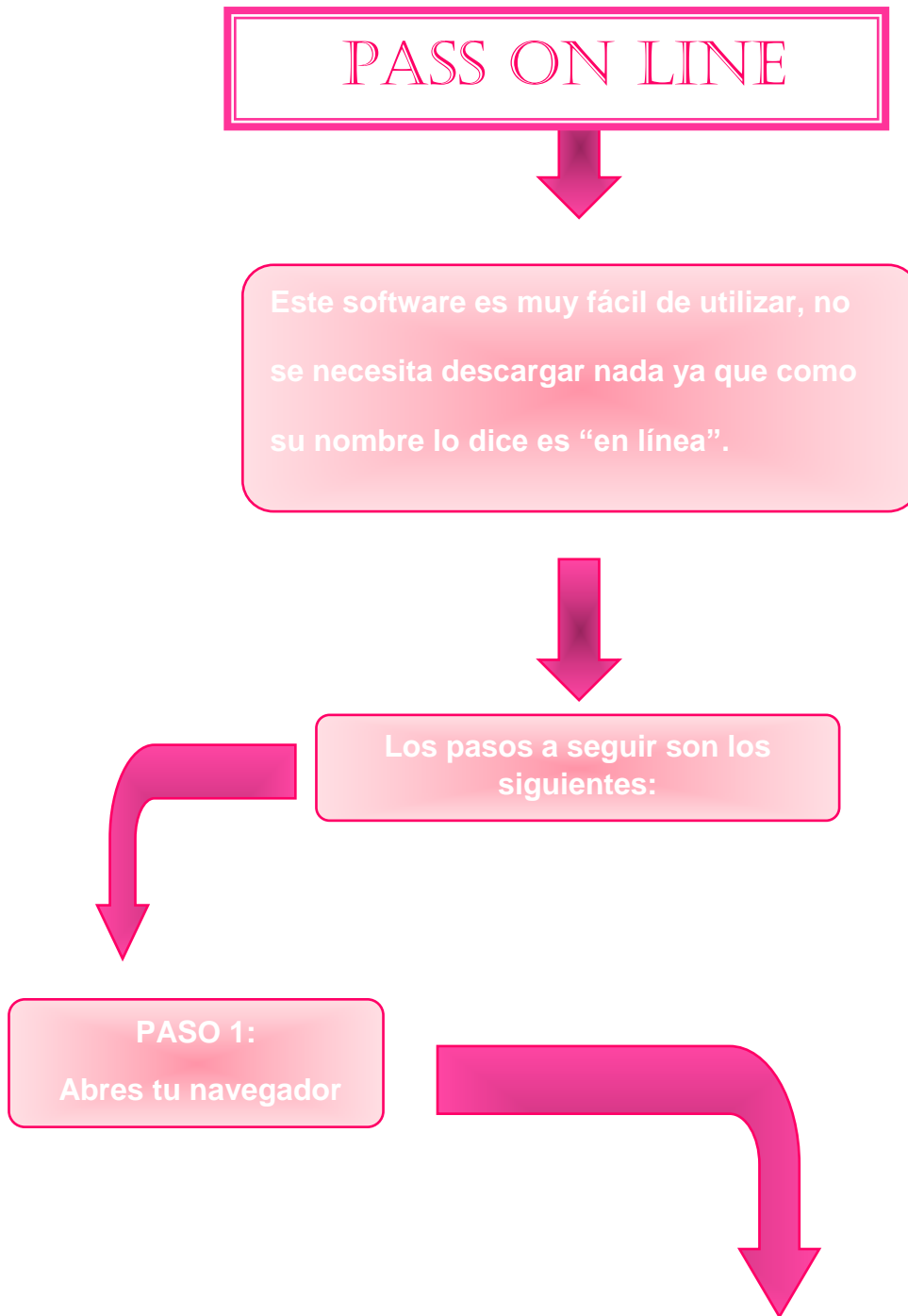
6.2 Resultados de los dos softwares empleados para la búsqueda *in silico* de actividad biológica de compuesto químico

Del descriptor *softwares* para la farmacología encontramos los *softwares Pass on line* y *Molinspiration* con los cuales se predijeron ácidos para obtener la bioactividad de ellos.

Se compararon utilizando las mismas herramientas en cada uno de ellos, desde ver cuál era más fácil para dibujar una estructura, hasta poder consultar el *SMILE* y ver cuál de ellos dio más resultados en la bioactividad.

Ambos *softwares* son gratuitos y *on line*. El de *PASS ONLINE* requiere de un registro previo con el cual se puede acceder en las siguientes ocasiones. En *MOLINSPIRATION* no es necesario un registro, pero tiene un límite de 1000 consultas al mes.

6.3 Uso de los softwares Pass on line y Molinspiration



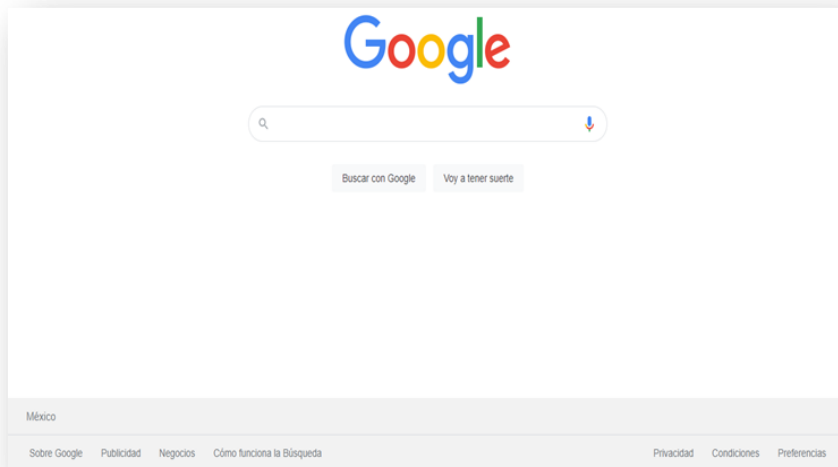
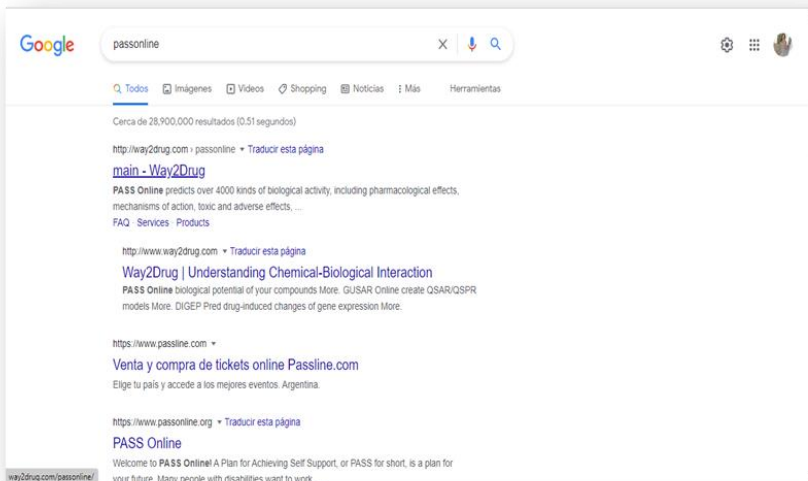


Figura 19. Pantalla de inicio del navegador Google

PASO 2: Escribes *Pass on line*, das enter y te saldrá lo siguiente



PASO 3: Entrás en el link donde dice "main-Way2Drug"; y saldrá la siguiente pagina

Figura 20. Resultados al escribir la palabra *pass online* en Google



Figura 21. Inicio de la página *Way2Drug (PASS online)*

PASO 4: Ahora debes registrarte presionando el botón negro que dice "GO for prediction", donde saldrá la siguiente ventana y si ya estas registrado solo pones tus datos que son tu nombre de usuario y contraseña; y si no estas registrado das click en las letras azules que dicen "registration" donde deberás llenar el siguiente formulario

Figura 22. Formulario para registrarse a passonline

Figura 23. Formulario para registrarse a passonline, continuación

PASO 5: Una vez ingresando los datos o registrado y dar enter saldrá la siguiente pantalla

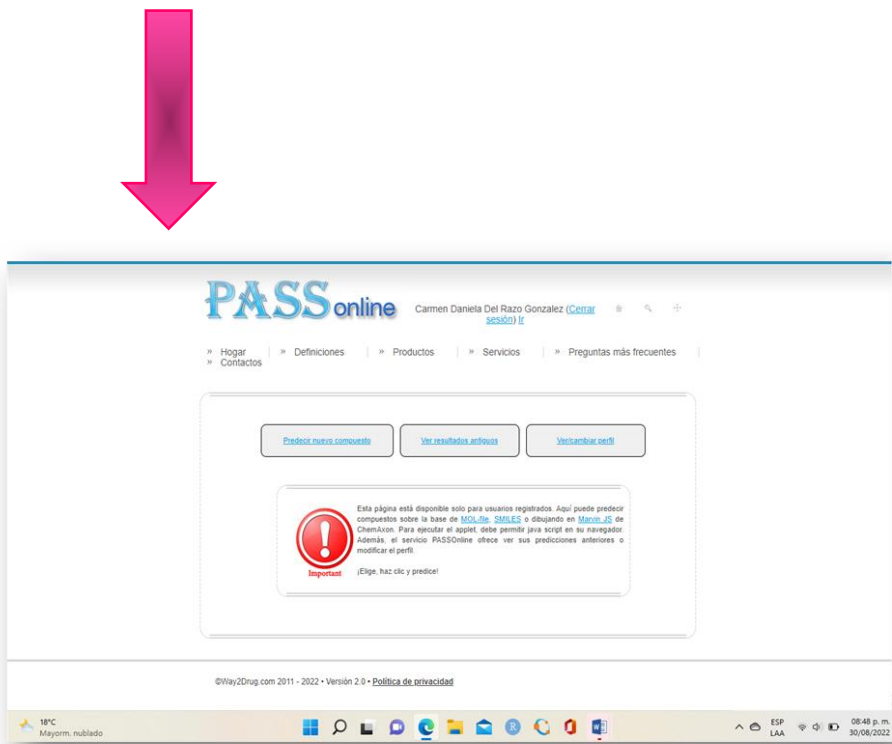


Figura 24. Inicio de passonline ya estando registrado

En el cual ya podemos empezar a trabajar con nuevas predicciones e inclusive revisar predicciones antiguas que ya habías realizado

PASO 6: Para predecir un compuesto daremos click al recuadro que dice “predecir nuevo compuesto” y nos dará estas opciones, nosotros utilizaremos donde dice SMILES



Figura 25. Modos para poder predecir compuestos en passonline

PASO 7: Al seleccionar la opción de SMILES saldrá la siguiente ventana

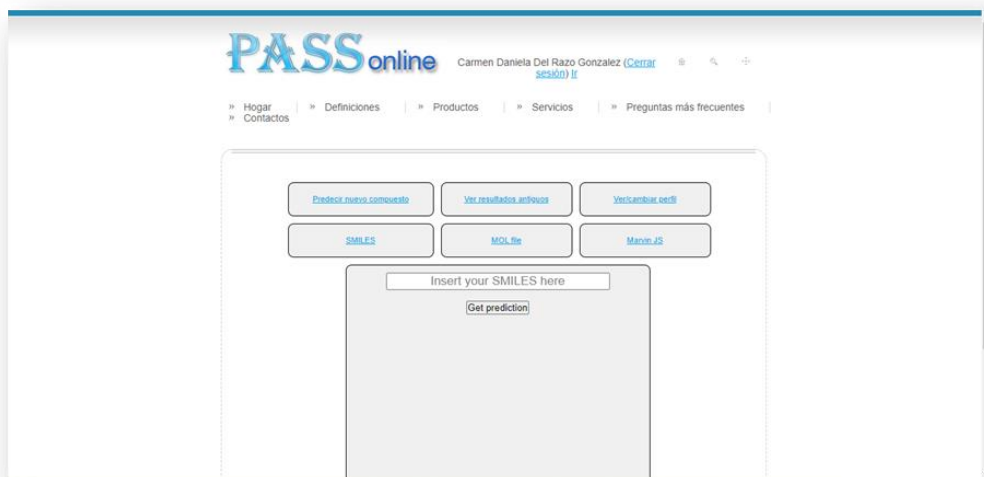


Figura 26. Predicción por medio de smiles

Donde claramente se pide insertar el SMILES y tenemos el recuadro de *Get prediction*, el cual al presionarlo nos lanzará toda la bioactividad del compuesto que hayamos puesto como se muestra en la siguiente imagen.

Pa	PI	Activity
0.961	0.001	Butyrate-CoA ligase inhibitor
0.959	0.002	Acrocyllindropepsin inhibitor
0.959	0.002	Chymosin inhibitor
0.959	0.002	Saccharopepsin inhibitor
0.953	0.002	Acylcarmitine hydrolase inhibitor
0.939	0.002	Alkylacetyl glycerolphosphatase inhibitor
0.939	0.003	Polyporopepsin inhibitor
0.936	0.002	3-Phytase inhibitor
0.934	0.003	Pro-opiomelanocortin converting enzyme inhibitor

Figura 27. Bioactividad al ingresar el smiles de algún compuesto

Y nos dará el PA y PI que son las probabilidades de acierto y error de cada bioactividad.

Para predecir otro compuesto solo presionamos en “Predecir nuevo compuesto” y realizamos lo mismo.

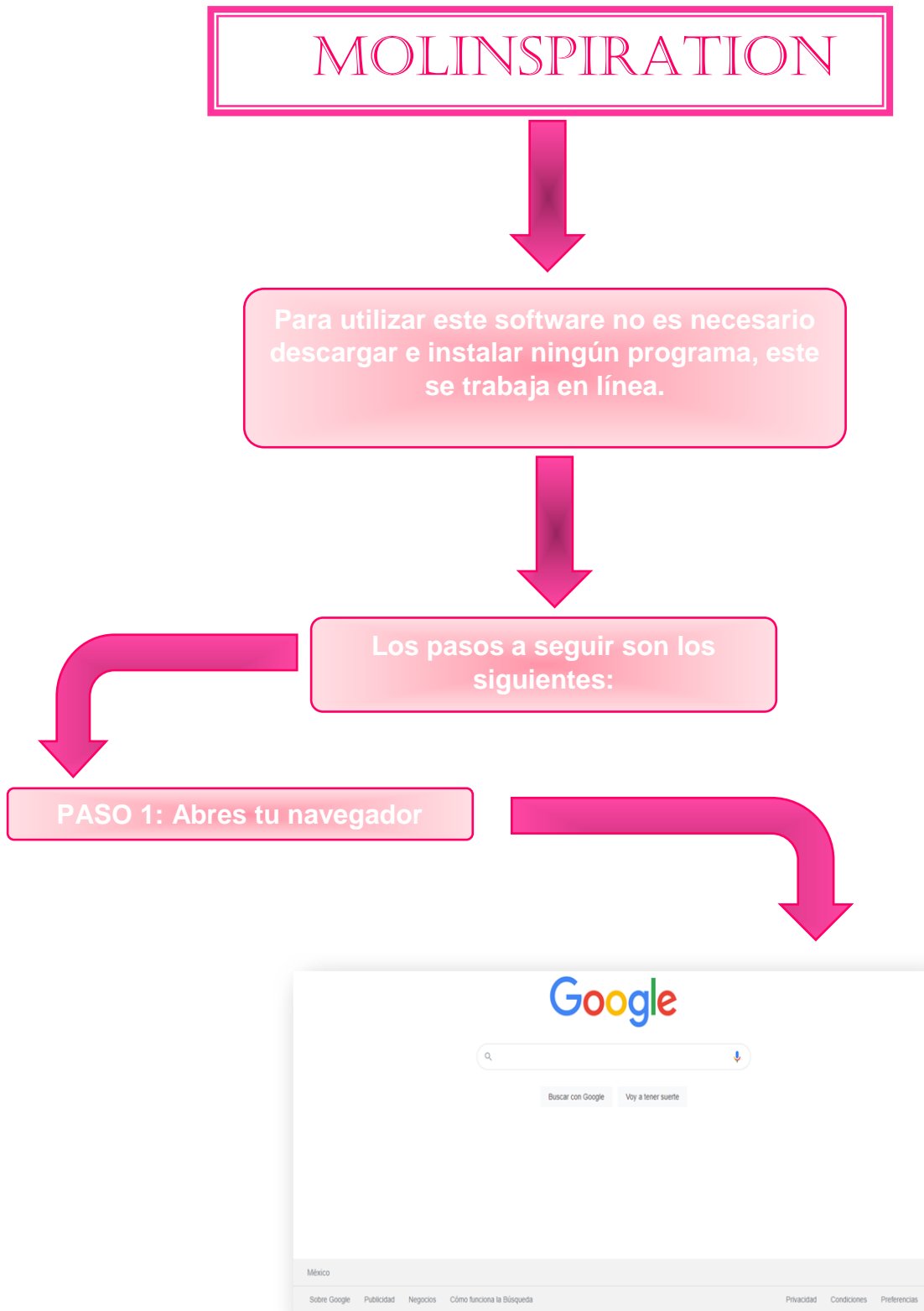


Figura 28. Pantalla de inicio del navegador Google

PASO 2: Escribes *Molinspiration* y abrirá la siguiente ventana.

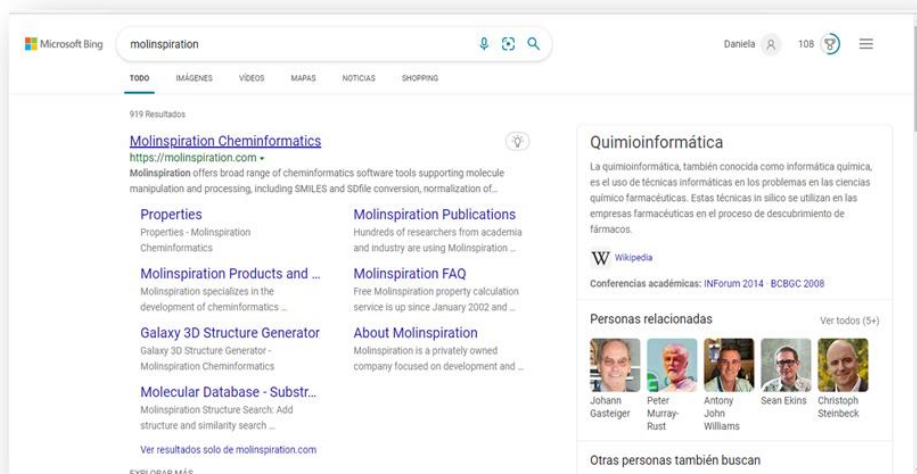


Figura 29. Resultado al escribir la palabra molinspiration en Google

PASO 3: Le darás click en "*Molinspiration Cheminformatics*" y saldrá esta nueva ventana.

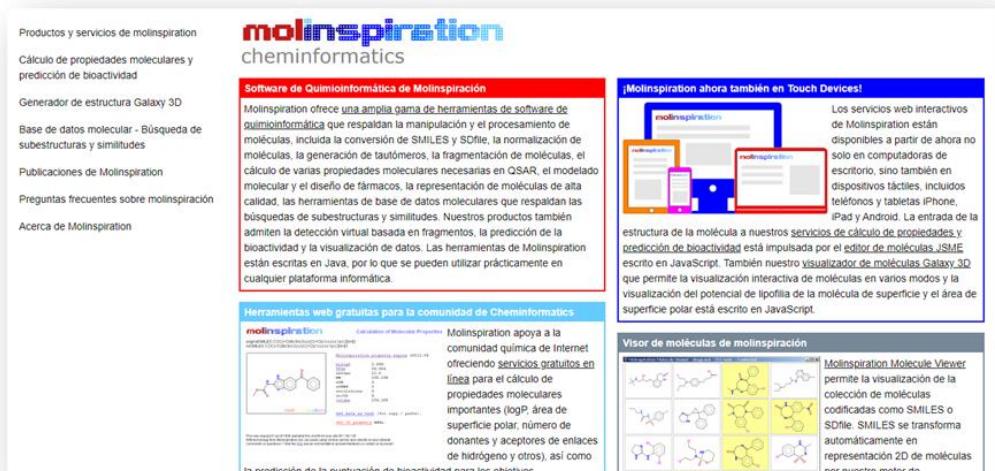


Figura 30. Inicio de la página molinspiration

PASO 4: Del lado superior izquierdo en letras negras da unas opciones de lo que puedes hacer en el software, vas a presionar en donde dice "Cálculo de propiedades moleculares y predicción de bioactividad" y saldrá el siguiente pizarrón.

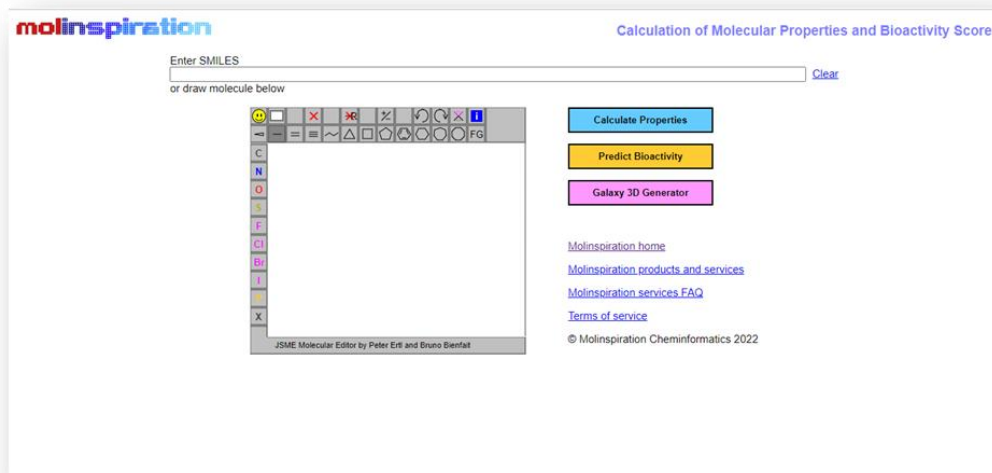


Figura 31. Inicio de molinspiration

PASO 5: Aquí tienes dos opciones para calcular, una es por medio del SMILE y si no lo conoces entonces este software sería una buena opción porque te deja dibujar la estructura del compuesto utilizando las herramientas que te otorga, por ejemplo, aquí se dibujó la estructura del ácido málico.

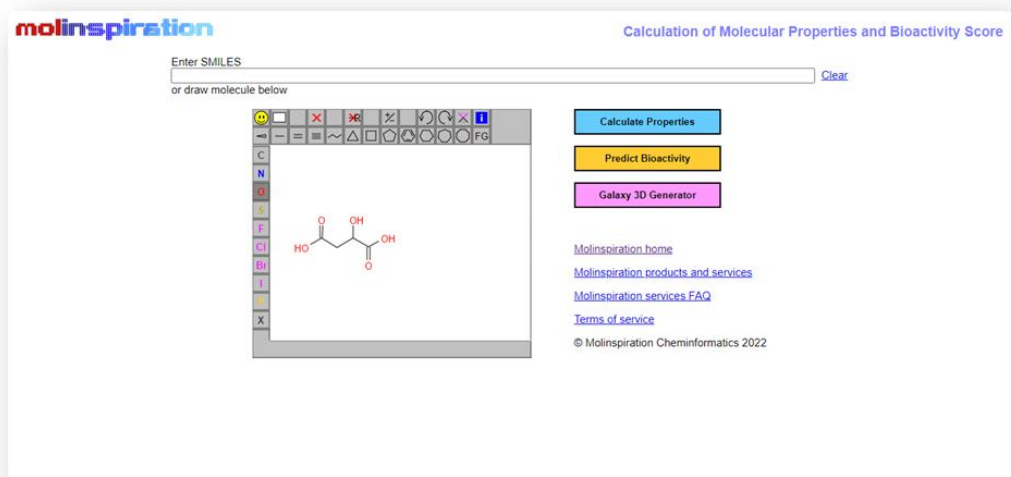


Figura 32. Dibujo de estructura para predecir la bioactividad

PASO 6: Vas a presionar el recuadro que dice "Predict Bioactivity" y dará los resultados.

molinspiration Cálculo de puntuaciones de bioactividad

miSMILES: O=C(O)CC(O)C(=O)O
 Ácido málico



molinspiration

[Molinspiration bioactivity score](#) v2021.03

GPCR ligand	-1.66
Ion channel modulator	-1.19
Kinase inhibitor	-2.39
Nuclear receptor ligand	-1.47
Protease inhibitor	-1.58
Enzyme inhibitor	-0.89

[Get_data_as_text](#) (for copy / paste).

[Get_3D_geometry](#) BETA

Esta fue la solicitud 1 de cada 1000 disponibles este mes para su sitio 38.123.204.218
 Con la tecnología de Molinspiration puede configurar fácilmente un servicio similar también directamente en su intranet.
 ¿Comentarios o preguntas? Consulte nuestras [preguntas frecuentes](#) y no dude en proporcionar comentarios o contáctenos por correo electrónico.

Nueva molécula [Calcular propiedades](#) [Acerca de la puntuación de bioactividad](#) [MyMolecules](#) [Molinspiration home](#)

©2022 Molinspiration Cheminformatics [Términos de servicio](#)

Figura 33. Resultados de la predicción de bioactividad en molinspiration



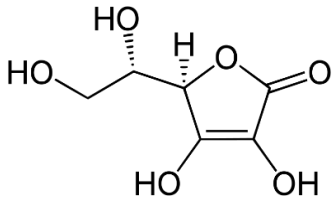
Y en la parte superior nos muestra el SMILE y nombre del ácido.
 Cabe mencionar que este software solo te permite hacer 1000 solicitudes al mes.



Si requieres calcular otro compuesto solo regresas y ya sea que ingreses el SMILE o dibujes la estructura nuevamente del nuevo compuesto.

6.4 Análisis de los resultados citotóxicos en los modelos *in silico* para los ácidos: ascórbico, cafeico, ácido cítrico y gálico

Tabla 1. Comparación de *Pass on line* y *Molinspiration* para el Ácido Ascórbico

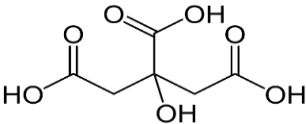
CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS		BIOACTIVIDAD (PROGRAMAS)		
<p>SMILE: <u>C1(O)=C(O)C(=O)OC1(C(O)CO)</u></p> <p>NOMBRE QUÍMICO: Ácido ascórbico</p> <p>ESTRUCTURA:</p> 	PASS ON LINE		MOLINSPIRATION	
	0,948	0,002	Vasoprotector	GPCR ligand -0.53
	0,928	0,003	Antioxidant	Ion channel modulator -0.24
	0,896	0,001	Procollagen-lysine 5-dioxygenase inhibitor	Kinase inhibitor -1.09
	0,894	0,005	Acute neurologic disorders treatment	Nuclear receptor ligand -1.01
	0,889	0,001	Oxygen scavenger	Protease inhibitor -0.81
	0,881	0,009	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	Enzyme inhibitor 0.20
	0,871	0,001	Sedoheptulose-bisphosphatase inhibitor	
	0,864	0,003	Reductant	
	0,845	0,001	Chemoprotective	
0,859	0,018	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor		

	0,835	0,002	<i>Endo-1,3(4)-beta-glucanase inhibitor</i>	
	0,830	0,001	<i>Glutathione dehydrogenase (ascorbate) inhibitor</i>	
	0,833	0,012	<i>Sugar-phosphatase inhibitor</i>	
	0,822	0,006	<i>Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor</i>	
	0,818	0,003	<i>Beta-mannosidase inhibitor</i>	
	0,807	0,002	<i>L-iduronidase inhibitor</i>	
	0,812	0,012	<i>Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor</i>	

Se realizó un corte con una probabilidad de 0.8 para *Pass on line*, lo que permitió mostrar únicamente el 20% de los resultados, ya que incluir todos resultaba excesivo. En el recuadro azul se presenta la probabilidad absoluta (Pa) y en el recuadro rosa la probabilidad inicial (Pi).

Los valores que aparecen del lado derecho en *Molinspiration* corresponden a la puntuación de bioactividad de cada actividad.

Tabla 2. Comparación de *Pass on line* y *Molinspiration* para el Ácido Cítrico

CARACTERISTICAS QUIMICAS		BIOACTIVIDAD (PROGRAMAS)		
<p>SMILE: O=C(O)CC(O)(CC(=O)O)C(=O)O</p> <p>NOMBRE QUIMICO: Ácido cítrico</p> <p>ESTRUCTURA:</p> 	PASS ON LINE		MOLINSPIRATION	
	0,957	0,000	ATP citrate lysase inhibitor	GPCR ligand -0.26
	0,919	0,004	Acylcarnitine hydrolase inhibitor	Ion channel modulator -0.14
	0,916	0,004	Phobic disorders treatment	Kinase inhibitor -0.79
	0,911	0,004	Saccharopepsin inhibitor	Nuclear receptor ligand -0.12
	0,911	0,004	Acrocylindropepsin inhibitor	Protease inhibitor -0.47
	0,911	0,004	Chymosin inhibitor	Enzyme inhibitor 0.37
	0,899	0,001	Aconitate decarboxylase inhibitor	
	0,892	0,003	Carboxypeptidase Taq inhibitor	
	0,894	0,006	Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor	
	0,892	0,004	Alkylacetyl glycerophosphatase inhibitor	
	0,893	0,005	CYP2J substrate	
	0,889	0,002	Isocitrate dehydrogenase (NAD+) inhibitor	
	0,889	0,003	Methylamine-glutamate N-methyltransferase inhibitor	
	0,894	0,009	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor	
0,884	0,004	CYP2J2 substrate		

0,882	0,004	<i>Pullulanase inhibitor</i>	
0,876	0,004	<i>Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor</i>	
0,875	0,004	<i>NADPH peroxidase inhibitor</i>	
0,872	0,004	<i>Muramoyltetrapeptide carboxypeptidase inhibitor</i>	
0,874	0,006	<i>Sugar-phosphatase inhibitor</i>	
0,877	0,010	<i>Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor</i>	
0,875	0,009	<i>Methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH) inhibitor</i>	
0,872	0,006	<i>Pro-opiomelanocortin converting enzima inhibitor</i>	
0,867	0,003	<i>Aspartate-ammonia ligase inhibitor</i>	
0,865	0,002	<i>3-Isopropylmalate dehydratase inhibitor</i>	
0,863	0,004	<i>Dextranase inhibitor</i>	
0,860	0,001	<i>Aconitate hydratase inhibitor</i>	
0,867	0,010	<i>Polyporopepsin inhibitor</i>	
0,861	0,004	<i>Exoribonuclease II inhibitor</i>	
0,859	0,003	<i>Poly(alpha-L-gulonate) lyase inhibitor</i>	
0,857	0,003	<i>Xylan endo-1,3-beta-xylosidase inhibitor</i>	
0,854	0,000	<i>Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor</i>	
0,857	0,004	<i>Atherosclerosis treatment</i>	

0,857	0,004	<i>Dimethylargininase inhibitor</i>	
0,856	0,003	<i>Glutamine-phenylpyruvate transaminase inhibitor</i>	
0,861	0,010	<i>Chlordecone reductase inhibitor</i>	
0,852	0,003	<i>formylmethionyl-peptidase inhibitor</i>	
0,853	0,003	<i>Sarcosine oxidase inhibitor</i>	
0,851	0,004	<i>Creatininase inhibitor</i>	
0,854	0,008	<i>Mucomembranous protector</i>	
0,847	0,005	<i>Arginine 2-monooxygenase inhibitor</i>	
0,845	0,003	<i>Poly(beta-D-mannuronate) lyase inhibitor</i>	
0,842	0,001	<i>Ketol-acid reductoisomerase inhibitor</i>	
0,844	0,005	<i>Fragilysin inhibitor</i>	
0,848	0,009	<i>Sphinganine kinase inhibitor</i>	
0,830	0,001	<i>Oxaloacetate tautomerase inhibitor</i>	
0,829	0,003	<i>Glutarate-semialdehyde dehydrogenase inhibitor</i>	
0,827	0,003	<i>Glucan 1,4-alpha-maltotetrahydrolase inhibitor</i>	
0,828	0,005	<i>NADPH-cytochrome-c2 reductase inhibitor</i>	
0,825	0,004	<i>Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor</i>	

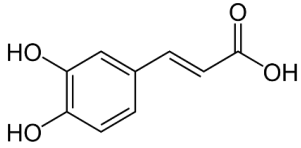
0,824	0,003	<i>1,4-Lactonase inhibitor</i>	
0,825	0,005	<i>Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor</i>	
0,824	0,004	<i>Macrophage colony stimulating factor agonist</i>	
0,832	0,013	<i>Antiseborrheic</i>	
0,824	0,005	<i>Lipid metabolism regulator</i>	
0,825	0,007	<i>GST A substrate</i>	
0,822	0,005	<i>Pseudolysin inhibitor</i>	
0,820	0,003	<i>Glyoxylate reductase inhibitor</i>	
0,820	0,004	<i>Lysostaphin inhibitor</i>	
0,818	0,005	<i>N-benzyloxycarbonylglycine hydrolase inhibitor</i>	
0,816	0,004	<i>Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor</i>	
0,823	0,012	<i>Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor</i>	
0,814	0,004	<i>Lipoprotein disorders treatment</i>	
0,810	0,004	<i>NADH kinase inhibitor</i>	
0,808	0,006	<i>Lysine 2,3-aminomutase inhibitor</i>	
0,810	0,009	<i>Glutamyl endopeptidase II inhibitor</i>	
0,803	0,003	<i>Lactate 2-monooxygenase inhibitor</i>	
0,805	0,005	<i>Cl--transporting ATPase inhibitor</i>	

0,828	0,030	<i>Membrane integrity agonist</i>	
0,803	0,005	<i>Glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase inhibitor</i>	
0,805	0,007	<i>Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor</i>	
0,805	0,007	<i>Fucosterol-epoxide lyase inhibitor</i>	
0,802	0,004	<i>Peptide-N4-(N-acetyl-beta-glucosaminy)asparagine amidase inhibitor</i>	
0,801	0,003	<i>2-Haloacid dehalogenase (configuration-inverting) inhibitor</i>	
0,806	0,009	<i>Peptidyl-dipeptidase Dcp inhibitor</i>	
0,800	0,004	<i>Hydrogen dehydrogenase inhibitor</i>	
0,803	0,007	<i>5-O-(4-coumaroyl)-D-quininate 3'-monooxygenase inhibitor</i>	
0,800	0,004	<i>Aspartate-phenylpyruvate transaminase inhibitor</i>	

Se realizó un corte con una probabilidad de 0.8 para *Pass on line*, lo que permitió mostrar únicamente el 20% de los resultados, ya que incluir todos resultaba excesivo. En el recuadro azul se presenta la probabilidad absoluta (Pa) y en el recuadro rosa la probabilidad inicial (Pi).

Los valores que aparecen del lado derecho en *Molinspiration* corresponden a la puntuación de bioactividad de cada actividad.

Tabla 3. Comparación de *Pass on line* y *Molinspiration* para el ácido cafeico

CARACTERISTICAS QUIMICAS		BIOACTIVIDAD (PROGRAMAS)		
<p>SMILE: O=C(O)C=Cc1ccc(O)c(O)c1</p> <p>NOMBRE QUIMICO: Ácido cafeico</p> <p>ESTRUCTURA:</p> 	PASS ON LINE		MOLINSPIRATION	
	0,977	0,001	<i>Feruloyl esterase inhibitor</i>	<i>GPCR ligand</i> -0.48
	0,955	0,003	<i>Membrane integrity agonist</i>	<i>Ion channel modulator</i> -0.23
	0,945	0,003	<i>Mucomembranous protector</i>	<i>Kinase inhibitor</i> -0.81
	0,940	0,001	<i>4-Hydroxybenzoate 3-monooxygenase inhibitor</i>	<i>Nuclear receptor ligand</i> -0.10
	0,940	0,002	<i>Benzoate 4-monooxygenase inhibitor</i>	<i>Protease inhibitor</i> -0.79
	0,912	0,002	<i>Catechol oxidase inhibitor</i>	<i>Enzyme inhibitor</i> -0.09
	0,903	0,001	<i>Diphosphomevalonate decarboxylase inhibitor</i>	
	0,902	0,005	<i>Chlordecone reductase inhibitor</i>	
	0,887	0,006	<i>CYP2J substrate</i>	
	0,882	0,002	<i>Benzoylformate decarboxylase inhibitor</i>	
	0,881	0,002	<i>Pyruvate decarboxylase inhibitor</i>	
	0,879	0,004	<i>JAK2 expression inhibitor</i>	
0,873	0,008	<i>Mucositis treatment</i>		
0,873	0,014	<i>Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor</i>		

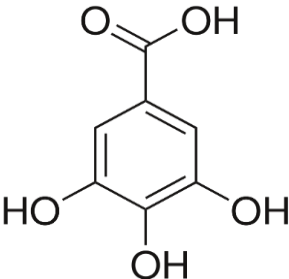
0,861	0,002	<i>Preneoplastic conditions treatment</i>	
0,857	0,003	<i>Threonine aldolase inhibitor</i>	
0,858	0,006	<i>Arylacetonitrilase inhibitor</i>	
0,855	0,005	<i>GST A substrate</i>	
0,852	0,003	<i>Monophenol monooxygenase inhibitor</i>	
0,843	0,001	<i>Chorismate mutase inhibitor</i>	
0,845	0,003	<i>Antimutagenic</i>	
0,839	0,005	<i>Linoleate diol synthase inhibitor</i>	
0,837	0,004	<i>2-Hydroxyquinoline 8-monooxygenase inhibitor</i>	
0,836	0,003	<i>Antihypoxic</i>	
0,841	0,009	<i>HIF1A expression inhibitor</i>	
0,831	0,001	<i>4-Coumarate-CoA ligase inhibitor</i>	
0,837	0,008	<i>NADPH peroxidase inhibitor</i>	
0,831	0,003	<i>MMP9 expression inhibitor</i>	
0,834	0,006	<i>Dehydro-L-gulonate decarboxylase inhibitor</i>	
0,831	0,004	<i>NADPH-cytochrome-c2 reductase inhibitor</i>	
0,843	0,019	<i>Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor</i>	
0,826	0,005	<i>Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor</i>	
0,824	0,003	<i>Beta-carotene 15,15'-</i>	

		<i>monooxygenase inhibitor</i>	
0,815	0,004	<i>Sulfotransferase substrate</i>	
0,822	0,012	<i>Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor</i>	
0,816	0,006	<i>Arylsulfate sulfotransferase inhibitor</i>	
0,813	0,003	<i>Cis-1,2-dihydro-1,2-dihydroxynaphthalene dehydrogenase inhibitor</i>	
0,817	0,011	<i>CYP2J2 substrate</i>	
0,811	0,006	<i>Glutathione thiolesterase inhibitor</i>	
0,806	0,002	<i>Fumarate reductase (NADH) inhibitor</i>	
0,805	0,002	<i>Vanillyl-alcohol oxidase inhibitor</i>	
0,809	0,005	<i>Alkane 1-monooxygenase inhibitor</i>	
0,817	0,015	<i>Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor</i>	
0,809	0,009	<i>Membrane permeability inhibitor</i>	
0,803	0,004	<i>APOA1 expression enhancer</i>	
0,801	0,004	<i>Corticosteroid side-chain-isomerase inhibitor</i>	

Se realizó un corte con una probabilidad de 0.8 para *Pass on line*, lo que permitió mostrar únicamente el 20% de los resultados, ya que incluir todos resultaba excesivo. En el recuadro azul se presenta la probabilidad absoluta (P_a) y en el recuadro rosa la probabilidad inicial (P_i).

Los valores que aparecen del lado derecho en *Molinspiration* corresponden a la puntuación de bioactividad de cada actividad.

Tabla 4. Comparación de *Pass on line* y *Molinspiration* para el ácido gálico

CARACTERISTICAS QUIMICAS		BIOACTIVIDAD (PROGRAMAS)	
SMILE: O=C(O)c1cc(O)c(O)c(O)c1	PASS ON LINE		MOLINSPIRATION
	NOMBRE QUIMICO: Ácido gálico	0,955	0,002
0,954		0,002	Chlordecone reductase inhibitor Ion channel modulator -0.26
ESTRUCTURA:	0,950	0,002	Dehydro-L-gulonate decarboxylase inhibitor Kinase inhibitor -0.88
	0,950	0,003	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor Nuclear receptor ligand -0.52
	0,944	0,002	Glutathione thioesterase inhibitor Protease inhibitor -0.94
	0,943	0,002	Alkane 1-monooxygenase inhibitor Enzyme inhibitor -0.17
	0,941	0,003	Sugar-phosphatase inhibitor
	0,938	0,002	NADPH-cytochrome-c2 reductase inhibitor
	0,934	0,001	Threonine aldolase inhibitor
	0,933	0,002	2-Hydroxyquinoline 8-monooxygenase inhibitor
	0,933	0,002	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor
	0,932	0,002	Arylsulfate sulfotransferase inhibitor
	0,930	0,002	Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor
	0,929	0,002	2-Nitropropane dioxygenase inhibitor

0,928	0,004	<i>Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor</i>	
0,928	0,003	<i>Monodehydroascorbate reductase (NADH) inhibitor</i>	
0,926	0,002	<i>UDP-N-acetylglucosamine 4-epimerase inhibitor</i>	
0,926	0,002	<i>Glutamyl endopeptidase II inhibitor</i>	
0,924	0,002	<i>Aspartate-phenylpyruvate transaminase inhibitor</i>	
0,923	0,001	<i>Catechol 1,2-dioxygenase inhibitor</i>	
0,923	0,002	<i>Fatty-acyl-CoA synthase inhibitor</i>	
0,923	0,003	<i>Pullulanase inhibitor</i>	
0,923	0,005	<i>Methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH) inhibitor</i>	
0,919	0,003	<i>Taurine dehydrogenase inhibitor</i>	
0,919	0,003	<i>Prolyl aminopeptidase inhibitor</i>	
0,915	0,002	<i>Corticosteroid side-chain-isomerase inhibitor</i>	
0,915	0,003	<i>Dextranase inhibitor</i>	
0,913	0,002	<i>Bisphosphoglycerate phosphatase inhibitor</i>	
0,915	0,004	<i>Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor</i>	
0,912	0,001	<i>Cis-1,2-dihydro-1,2-dihydroxynaphthalene dehydrogenase inhibitor</i>	
0,910	0,003	<i>Arginine 2-monooxygenase inhibitor</i>	
0,909	0,002	<i>Gamma-guanidinobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor</i>	

0,910	0,003	<i>Antiseptic</i>	
0,909	0,002	<i>5-O-(4-coumaroyl)-D-quinat 3'-monooxygenase inhibitor</i>	
0,907	0,002	<i>Sulfite reductase inhibitor</i>	
0,908	0,003	<i>2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor</i>	
0,905	0,002	<i>NADH kinase inhibitor</i>	
0,908	0,006	<i>Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor</i>	
0,903	0,001	<i>Procollagen-lysine 5-dioxygenase inhibitor</i>	
0,905	0,004	<i>Glucose oxidase inhibitor</i>	
0,901	0,002	<i>Alcohol oxidase inhibitor</i>	
0,902	0,004	<i>Feruloyl esterase inhibitor</i>	
0,901	0,003	<i>Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor</i>	
0,901	0,003	<i>Creatininase inhibitor</i>	
0,901	0,004	<i>Aldehyde oxidase inhibitor</i>	
0,898	0,002	<i>Sulfite oxidase inhibitor</i>	
0,898	0,002	<i>Hyponitrite reductase inhibitor</i>	
0,898	0,003	<i>3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor</i>	
0,897	0,001	<i>Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor</i>	
0,899	0,005	<i>Sphinganine kinase inhibitor</i>	
0,898	0,004	<i>Anaphylatoxin receptor antagonist</i>	

0,898	0,004	<i>Superoxide dismutase inhibitor</i>	
0,896	0,003	<i>Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor</i>	
0,895	0,002	<i>Aryl-alcohol dehydrogenase (NADP+) inhibitor</i>	
0,896	0,003	<i>2-Hydroxymuconate-semialdehyde hydrolase inhibitor</i>	
0,895	0,002	<i>Peptide alpha-N-acetyltransferase inhibitor</i>	
0,895	0,003	<i>Dimethylargininase inhibitor</i>	
0,893	0,003	<i>N-benzyloxycarbonylglycine hydrolase inhibitor</i>	
0,892	0,002	<i>Methylamine-glutamate N-methyltransferase inhibitor</i>	
0,890	0,002	<i>Chenodeoxycholoyltaurine hydrolase inhibitor</i>	
0,891	0,003	<i>Peroxidase inhibitor</i>	
0,891	0,003	<i>Trans-acenaphthene-1,2-diol dehydrogenase inhibitor</i>	
0,890	0,002	<i>Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor</i>	
0,891	0,002	<i>Glutamine-phenylpyruvate transaminase inhibitor</i>	
0,890	0,003	<i>Polyamine-transporting ATPase inhibitor</i>	
0,889	0,002	<i>Crotonoyl-[acyl-carrier-protein] hydratase inhibitor</i>	
0,888	0,002	<i>Phloroglucinol reductase inhibitor</i>	

0,887	0,001	<i>2,5-Dihydroxypyridine 5,6-dioxygenase inhibitor</i>	
0,887	0,002	<i>Taurocyamine kinase inhibitor</i>	
0,887	0,002	<i>Opheline kinase inhibitor</i>	
0,887	0,002	<i>4-Methoxybenzoate monooxygenase (O-demethylating) inhibitor</i>	
0,886	0,002	<i>Gluconate 5-dehydrogenase inhibitor</i>	
0,885	0,003	<i>Pterin deaminase inhibitor</i>	
0,885	0,002	<i>L-glutamate oxidase inhibitor</i>	
0,885	0,003	<i>Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor</i>	
0,884	0,002	<i>Magnesium-protoporphyrin IX monomethyl ester (oxidative) cyclase inhibitor</i>	
0,888	0,007	<i>Glutamate-5-semialdehyde dehydrogenase inhibitor</i>	
0,883	0,003	<i>L-glucuronate reductase inhibitor</i>	
0,881	0,001	<i>Glyoxylate oxidase inhibitor</i>	
0,882	0,002	<i>N-acetylneuraminate synthase inhibitor</i>	
0,882	0,002	<i>S-alkylcysteine lyase inhibitor</i>	
0,881	0,002	<i>N-acylmannosamine kinase inhibitor</i>	
0,881	0,002	<i>Rhamnulose-1-phosphate aldolase inhibitor</i>	
0,881	0,002	<i>Cyclohexyl-isocyanide hydratase inhibitor</i>	

0,881	0,002	<i>3-Hydroxybenzoate 4-monooxygenase inhibitor</i>	
0,882	0,003	<i>Acetylesterase inhibitor</i>	
0,881	0,002	<i>tRNA-pseudouridine synthase I inhibitor</i>	
0,880	0,002	<i>N-Acyl-D-aspartate deacylase inhibitor</i>	
0,880	0,003	<i>Exoribonuclease II inhibitor</i>	
0,890	0,014	<i>Membrane integrity agonist</i>	
0,878	0,002	<i>Naphthalene 1,2-dioxygenase inhibitor</i>	
0,878	0,002	<i>Ferredoxin-NAD⁺ reductase inhibitor</i>	
0,878	0,002	<i>NADPH-ferrihemoprotein reductase inhibitor</i>	
0,882	0,007	<i>Benzoate-CoA ligase inhibitor</i>	
0,877	0,002	<i>Benzoate 4-monooxygenase inhibitor</i>	
0,877	0,003	<i>Allyl-alcohol dehydrogenase inhibitor</i>	
0,878	0,003	<i>Glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase inhibitor</i>	
0,876	0,002	<i>Phosphatidylserine decarboxylase inhibitor</i>	
0,875	0,003	<i>Poly(alpha-L-gulonate) lyase inhibitor</i>	
0,876	0,004	<i>ADP-thymidine kinase inhibitor</i>	
0,873	0,002	<i>Tryptophanamidase inhibitor</i>	

0,873	0,003	<i>Aldehyde dehydrogenase (pyrroloquinoline-quinone) inhibitor</i>	
0,872	0,003	<i>Mucinaminyserine mucinamidase inhibitor</i>	
0,871	0,002	<i>Fructan beta-fructosidase inhibitor</i>	
0,871	0,003	<i>Spermidine dehydrogenase inhibitor</i>	
0,869	0,003	<i>Aspartate-ammonia ligase inhibitor</i>	
0,868	0,002	<i>Long-chain-aldehyde dehydrogenase inhibitor</i>	
0,867	0,001	<i>Lactaldehyde reductase inhibitor</i>	
0,869	0,004	<i>N-acetylneuraminate 7-O(or 9-O)-acetyltransferase inhibitor</i>	
0,868	0,003	<i>Arylalkyl acylamidase inhibitor</i>	
0,870	0,005	<i>NADPH peroxidase inhibitor</i>	
0,868	0,003	<i>Formaldehyde transketolase inhibitor</i>	
0,867	0,002	<i>N-methylhydantoinase (ATP-hydrolysing) inhibitor</i>	
0,866	0,003	<i>4-Hydroxyproline epimerase inhibitor</i>	
0,865	0,002	<i>Carbon-monoxide dehydrogenase inhibitor</i>	
0,866	0,002	<i>Pyruvate decarboxylase inhibitor</i>	
0,865	0,002	<i>Anthranilate 3-monooxygenase (deaminating) inhibitor</i>	
0,864	0,001	<i>2,6-Dihydroxypyridine 3-monooxygenase inhibitor</i>	
0,864	0,002	<i>Catechol 2,3-dioxygenase inhibitor</i>	
0,863	0,002	<i>2-Oxoaldehyde dehydrogenase</i>	

		<i>(NADP+) inhibitor</i>	
0,867	0,007	<i>Pro-opiomelanocortin converting enzyme inhibitor</i>	
0,864	0,003	<i>Amine dehydrogenase inhibitor</i>	
0,863	0,003	<i>Urethanase inhibitor</i>	
0,862	0,002	<i>Histidinol-phosphatase inhibitor</i>	
0,860	0,001	<i>Gentisate 1,2-dioxygenase inhibitor</i>	
0,862	0,003	<i>Xylan endo-1,3-beta-xylosidase inhibitor</i>	
0,859	0,002	<i>2-Dehydropantolactone reductase (A-specific) inhibitor</i>	
0,859	0,001	<i>Phenylpyruvate decarboxylase inhibitor</i>	
0,859	0,002	<i>Beta-carotene 15,15'-monooxygenase inhibitor</i>	
0,858	0,003	<i>1,4-Lactonase inhibitor</i>	
0,858	0,003	<i>Cholestanetriol 26-monooxygenase inhibitor</i>	
0,858	0,002	<i>Tpr proteinase (Porphyromonas gingivalis) inhibitor</i>	
0,859	0,003	<i>Mitochondrial processing peptidase inhibitor</i>	
0,858	0,003	<i>Phenol O-methyltransferase inhibitor</i>	
0,857	0,002	<i>Uroporphyrinogen-III synthase inhibitor</i>	
0,858	0,003	<i>Sarcosine oxidase inhibitor</i>	
0,856	0,002	<i>Glyoxylate reductase inhibitor</i>	

0,854	0,003	<i>Peptide-N4-(N-acetyl-beta-glucosaminy)asparagine amidase inhibitor</i>	
0,853	0,003	<i>4-Nitrophenol 2-monoxygenase inhibitor</i>	
0,852	0,003	<i>Anthranilate-CoA ligase inhibitor</i>	
0,852	0,003	<i>Poly(beta-D-mannuronate) lyase inhibitor</i>	
0,849	0,001	<i>2-Pyrocatechuate decarboxylase inhibitor</i>	
0,849	0,002	<i>Mannan endo-1,4-beta-mannosidase inhibitor</i>	
0,849	0,002	<i>6-Pyruvoyltetrahydropterin synthase inhibitor</i>	
0,849	0,002	<i>4-Chlorophenylacetate 3,4-dioxygenase inhibitor</i>	
0,855	0,009	<i>Antieczematic</i>	
0,850	0,004	<i>Lysine 2,3-aminomutase inhibitor</i>	
0,849	0,005	<i>Fragilysin inhibitor</i>	
0,846	0,002	<i>Acylphosphatase inhibitor</i>	
0,846	0,002	<i>Triacetate-lactonase inhibitor</i>	
0,846	0,002	<i>6-Carboxyhexanoate-CoA ligase inhibitor</i>	
0,846	0,002	<i>Homoaconitate hydratase inhibitor</i>	
0,846	0,002	<i>Biotin-CoA ligase inhibitor</i>	
0,847	0,003	<i>Fructose 5-dehydrogenase inhibitor</i>	
0,845	0,002	<i>Glycerol dehydratase inhibitor</i>	

0,846	0,003	<i>Transketolase inhibitor</i>	
0,846	0,003	<i>Limulus clotting factor B inhibitor</i>	
0,843	0,003	<i>Prostaglandin-A1 DELTA-isomerase inhibitor</i>	
0,842	0,002	<i>Glutarate-semialdehyde dehydrogenase inhibitor</i>	
0,842	0,003	<i>Pectate lyase inhibitor</i>	
0,840	0,002	<i>2-Oxoglutarate decarboxylase inhibitor</i>	
0,840	0,002	<i>D-xylulose reductase inhibitor</i>	
0,839	0,002	<i>Gamma-butyrobetaine dioxygenase inhibitor</i>	
0,838	0,002	<i>3-Hydroxy-4-oxoquinoline 2,4-dioxygenase inhibitor</i>	
0,838	0,002	<i>Styrene-oxide isomerase inhibitor</i>	
0,838	0,002	<i>Ornithine cyclodeaminase inhibitor</i>	
0,839	0,004	<i>Levanase inhibitor</i>	
0,838	0,002	<i>Aminocarboxymuconate-semialdehyde decarboxylase inhibitor</i>	
0,837	0,002	<i>Guanidinoacetase inhibitor</i>	
0,838	0,003	<i>Hydrogen dehydrogenase inhibitor</i>	
0,838	0,003	<i>Carnitinamidase inhibitor</i>	
0,837	0,002	<i>4-Hydroxyglutamate transaminase inhibitor</i>	
0,836	0,002	<i>Mannitol-1-phosphatase inhibitor</i>	
0,835	0,002	<i>Salicylate 1-monooxygenase</i>	

		<i>inhibitor</i>	
0,836	0,003	<i>Preneoplastic conditions treatment</i>	
0,835	0,002	<i>3-Carboxyethylcatechol 2,3-dioxygenase inhibitor</i>	
0,835	0,003	<i>Leucolysin inhibitor</i>	
0,834	0,002	<i>Vanillyl-alcohol oxidase inhibitor</i>	
0,836	0,004	<i>Phospholipid-translocating ATPase inhibitor</i>	
0,834	0,002	<i>Creatinine deaminase inhibitor</i>	
0,833	0,002	<i>Gluconolactonase inhibitor</i>	
0,834	0,003	<i>Nicotinate dehydrogenase inhibitor</i>	
0,830	0,001	<i>Shikimate 5-dehydrogenase inhibitor</i>	
0,831	0,003	<i>S-formylglutathione hydrolase inhibitor</i>	
0,830	0,002	<i>Camphor 1,2-monooxygenase inhibitor</i>	
0,830	0,002	<i>N-carbamoyl-L-amino-acid hydrolase inhibitor</i>	
0,830	0,003	<i>Aryldialkylphosphatase inhibitor</i>	
0,830	0,003	<i>Laccase inhibitor</i>	
0,849	0,024	<i>CYP2C12 substrate</i>	
0,828	0,003	<i>2-Haloacid dehalogenase (configuration-inverting) inhibitor</i>	
0,827	0,003	<i>Opine dehydrogenase inhibitor</i>	
0,828	0,005	<i>Antiinfective</i>	
0,826	0,002	<i>CDP-4-dehydro-6-deoxyglucose reductase inhibitor</i>	

0,827	0,004	DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase inhibitor	
0,824	0,002	Mannan endo-1,6-alpha-mannosidase inhibitor	
0,835	0,013	Antiseborrheic	
0,824	0,002	D-alanine 2-hydroxymethyltransferase inhibitor	
0,821	0,002	3-Oxoadipate enol-lactonase inhibitor	
0,821	0,003	Thymidylate 5'-phosphatase inhibitor	
0,823	0,004	Fibrinolytic	
0,822	0,004	Centromere associated protein inhibitor	
0,819	0,002	3-Hydroxyphenylacetate 6-hydroxylase inhibitor	
0,821	0,003	Catechol oxidase inhibitor	
0,819	0,002	GABA C receptor agonist	
0,817	0,002	Diiodophenylpyruvate reductase inhibitor	
0,816	0,001	Glycerol-1-phosphatase inhibitor	
0,814	0,002	Glycerol dehydrogenase (NADP+) inhibitor	
0,814	0,002	Glycerol 2-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	
0,813	0,002	N-acetyl-gamma-glutamyl-phosphate reductase inhibitor	
0,814	0,003	Phenylacetate-CoA ligase inhibitor	
0,814	0,003	(R)-6-hydroxynicotine oxidase	

		<i>inhibitor</i>	
0,814	0,003	<i>(R)-Pantolactone dehydrogenase (flavin) inhibitor</i>	
0,814	0,003	<i>Bothrolysin inhibitor</i>	
0,812	0,001	<i>Astringent</i>	
0,812	0,002	<i>N-hydroxy-2-acetamidofluorene reductase inhibitor</i>	
0,812	0,002	<i>Benzaldehyde dehydrogenase (NADP+) inhibitor</i>	
0,812	0,002	<i>Trans-pentaprenyltranstransferase inhibitor</i>	
0,811	0,002	<i>Trans-2-enoyl-CoA reductase (NAD+) inhibitor</i>	
0,811	0,002	<i>Pyruvate dehydrogenase (cytochrome) inhibitor</i>	
0,811	0,004	<i>Histidine N-acetyltransferase inhibitor</i>	
0,811	0,004	<i>D-lactaldehyde dehydrogenase inhibitor</i>	
0,815	0,008	<i>Membrane permeability inhibitor</i>	
0,809	0,003	<i>Inulinase inhibitor</i>	
0,809	0,003	<i>Alkenylglycerophosphoethanolamine hydrolase inhibitor</i>	
0,809	0,003	<i>4-Phytase inhibitor</i>	
0,808	0,002	<i>Glycolate dehydrogenase inhibitor</i>	
0,807	0,004	<i>Aryl-acylamidase inhibitor</i>	
0,804	0,003	<i>Glycopeptide alpha-N-acetylgalactosaminidase inhibitor</i>	
0,803	0,003	<i>Acetylnithine deacetylase inhibitor</i>	

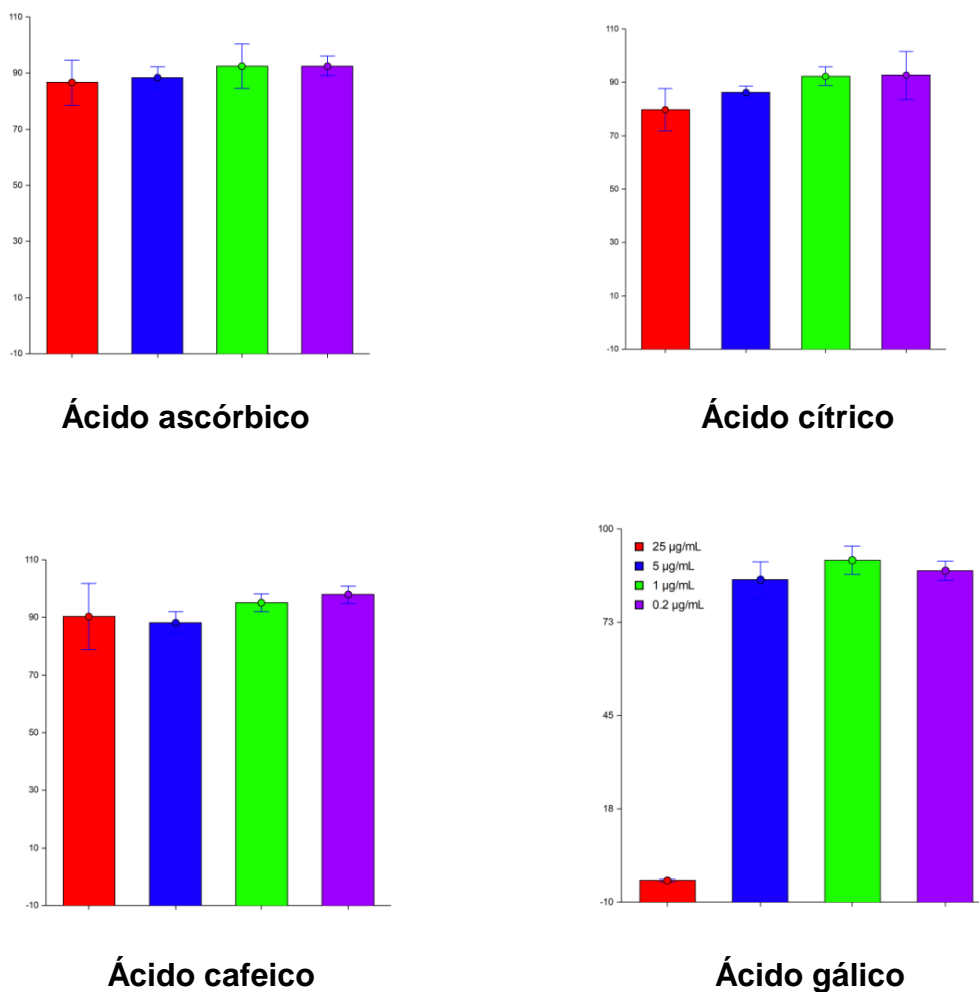
0,814	0,015	<i>Mucomembranous protector</i>	
0,803	0,004	<i>P-benzoquinone reductase (NADPH) inhibitor</i>	
0,801	0,002	<i>Lysine 6-dehydrogenase inhibitor</i>	
0,801	0,002	<i>3-Hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase inhibitor</i>	
0,801	0,002	<i>2,4-Diaminopentanoate dehydrogenase inhibitor</i>	
0,801	0,002	<i>tRNA nucleotidyltransferase inhibitor</i>	
0,801	0,002	<i>Pantoate 4-dehydrogenase inhibitor</i>	
0,801	0,002	<i>Aspartyl aminopeptidase inhibitor</i>	
0,801	0,003	<i>4-Hydroxyphenylacetate 3-monooxygenase inhibitor</i>	

Se realizó un corte con una probabilidad de 0.8 para *Pass on line*, lo que permitió mostrar únicamente el 20% de los resultados, ya que incluir todos resultaba excesivo. En el recuadro azul se presenta la probabilidad absoluta (Pa) y en el recuadro rosa la probabilidad inicial (Pi).

Los valores que aparecen del lado derecho en *Molinspiration* corresponden a la puntuación de bioactividad de cada actividad.

6.5 Análisis de los resultados *in vitro* de los ácidos: ascórbico, cafeico, cítrico y gálico, en la línea celular HeLa

Los resultados indican que solo el ácido gálico tiene un efecto citotóxico, en modelo de sulfurodamida b, es importante mencionar que este modelo tiñe la membrana de las células y correlaciona el crecimiento celular con el crecimiento de membrana



Fuente: Datos obtenidos por el grupo de trabajo del profesor Mendoza-Espinoza 2023 (Avilés y Berenice 2023). En el eje x se muestra la concentración del ácido puro, mientras que en el eje y se muestra el porcentaje de crecimiento

Figura 34. Citotoxicidad obtenida de manera experimental para los polifenoles estudiados

6.6 Estructuras optimizadas empleando funcionales de la densidad

El análisis de los complejos de mínima energía requieren que la estructura química esté en la forma más estable, para ello se emplean métodos que nos permiten optimizar la energía con base en la teoría de funcionales de la densidad, el sustento matemático de esta teoría la podemos resumir en los siguientes puntos que se muestran como artilugio matemático:

¿Como se construye un modelo matemático para estudiar los ácidos orgánicos ascórbico, cafeico, cítrico y gálico?

Paso 1.

Se necesita un operador Hamiltoniano que considere las distintas formas de energía que se presentan en los ácidos, así como sus efectos de intercambio y correlación.

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n v(r_i) + \sum_i \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}}$$

Paso 2.

Un conjunto de funciones matemáticas base que describan las propiedades de cada electrón y la distribución de carga eléctrica alrededor de cada átomo.

Las funciones deben formar un conjunto completo ortonormal y de cuadrado integrable en el espacio de Hilbert. Un ejemplo de conjunto de funciones base, las cuales representan el comportamiento de cada electrón en el potencial del núcleo atómico, son las funciones del átomo de hidrógeno, a saber:

$$\Psi_{100} \equiv \Psi_{1s} = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \left(\frac{Z}{a_0} \right)^{3/2} e^{-Zr/a_0}$$

$$\Psi_{200} \equiv \Psi_{2s} = \frac{1}{4\sqrt{2}\pi} \left(\frac{Z}{a_0} \right)^{3/2} \left(2 - \frac{Zr}{a_0} \right) e^{-Zr/2a_0}$$

$$\Psi_{210} \equiv \Psi_{2pz} = \frac{1}{4\sqrt{2}\pi} \left(\frac{Z}{a_0} \right)^{5/2} r e^{-Zr/2a_0} \cos \theta$$

$$\Psi_{21x} \equiv \Psi_{2px} = \frac{1}{4\sqrt{2}\pi} \left(\frac{Z}{a_0} \right)^{5/2} r e^{-Zr/2a_0} \sin \theta \cos \varphi$$

$$\Psi_{21y} \equiv \Psi_{2py} = \frac{1}{4\sqrt{2}\pi} \left(\frac{Z}{a_0} \right)^{5/2} r e^{-Zr/2a_0} \sin \theta \sin \varphi$$

Paso 3.

El uso de un determinante tipo Slater, para obtener una función de onda espacial que describa al conjunto de electrones y sus propiedades: principio de exclusión de Pauli.

$$\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n) = \begin{vmatrix} \phi_1(r_1) & \dots & \dots & \phi_{720}(r_1) \\ \cdot & \dots & \dots & \cdot \\ \cdot & \dots & \dots & \cdot \\ \phi_1(r_{720}) & \dots & \dots & \phi_{720}(r_{720}) \end{vmatrix}$$

Paso 4.

Concepto de densidad de probabilidad electrónica (carga por unidad de volumen en toda la molécula)

Si se divide el espacio en cubos pequeños (celdas) de lado ℓ donde cada celda se considera independiente del resto, cada una tendrá un volumen:

$$\Delta V = \ell^3$$

Y cada celda contiene una cantidad fija de electrones Δn , que puede ser diferente para cada celda, entonces la densidad electrónica se define como:

$$\rho = \frac{\Delta n}{\Delta v} = \frac{\Delta n}{\ell^3}$$

Y este debe cumplir con:

$$n = \int \rho(r) dr$$

$$\rho = \rho_s = \sum_{i=1}^{720} |\theta_i^{ks}|^2$$

Metodología

Expresión para la energía del estado base de la molécula:

$$\langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle = \langle T \rangle + \langle V_{Ne} \rangle + \langle V_{ee} \rangle$$

De acuerdo con el primer teorema de Hohenberg-Konh, la energía y todas las otras propiedades de la molécula en el estado fundamental están determinadas únicamente por la densidad de probabilidad electrónica, se puede decir que, la energía del estado fundamental de la molécula es un funcional de la densidad electrónica $\rho_s(r) = \rho_0(r)$

$$E_0 = E_V[\rho_0] = \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{Ne}[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0]$$

¿Qué es un funcional?

Una función $y=f(x)$ es una regla asociada a un número (el valor de y), con cada valor de la variable independiente x . Por ejemplo, la función $y=3x-2$, asocia el valor $y=4$ con $x=2$.

Un funcional:

$$z = G[f(x)]$$

Es una regla que asocia un número con cada función f . Por ejemplo:

$$z = \int_0^1 f(x) dx$$

$$\text{Si } z = 3 \Rightarrow f(x) = 6x^2 + 1$$

Expresemos en forma explícita los términos de la energía molecular como funcionales de la densidad:

$$E_0 = E_V[\rho_0] = \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{Ne}[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0]$$

$$\bar{V}_{Ne} = \int \rho_0(r)v(r) dr$$

$$v(r_i) = \sum_a \frac{z_a}{r_{ia}}$$

$$E_0 = E_V[\rho_0] = \bar{T}[\rho_0] + \int \rho_0(r)v(r) + V_{ee}[\rho_0]$$

¿Cómo expresar explícitamente el término de energía cinética de los electrones y el de energía potencial de interacción electrón-electrón como funcionales de la densidad?

El funcional de energía molecular en el estado base se desconoce desafortunadamente, además el teorema de Hohenberg-Kohn no dice cómo se puede calcular dicho funcional a partir de la densidad electrónica o como podría ser calculado sin encontrar primero la función de onda molecular del estado fundamental.

En 1965, Kohn y Sham desarrollaron un método práctico para calcular la densidad electrónica y calcular la energía del estado base a partir de la primera.

¿En qué consiste el método de Kohn y Sham?

Kohn y Sham consideran un sistema de referencia ficticio (S) y denominado sistema no interactuante de n electrones (electrones que no interactúan entre ellos), los cuales experimentan el mismo potencial externo $v_S(r)$, que es una cantidad elegida de tal manera que la densidad electrónica asociada sea igual a la densidad electrónica exacta de la molécula bajo estudio, es decir:

$$\rho_S(r) = \rho_0(r)$$

¿Cuál es el Hamiltoniano del sistema S?

$$\hat{H}_S = \sum_{i=1}^{720} \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_S(r_i) \right] = \sum_{i=1}^{720} h_i^{KS}$$

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS}$$

¿Y la diferencia entre la energía del sistema real y el sistema S?

$$\Delta T = T[\rho(r)] - T_S[\rho(r)]$$

$$\Delta V_{ee} = V_{ee}[\rho(r)] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2$$

Al tomar en cuenta las dos diferencias anteriores, y despejar las cantidades necesarias, encontramos la expresión de la energía molecular como funcional de la densidad:

$$E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r) dr + T_S[\rho(r)] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho(r)] + \Delta V_{ee}[\rho(r)]$$

Los dos últimos términos incluyen los efectos cuánticos de los electrones como son: indistinguibilidad de partículas, principio de Pauli de spin electrónico y efectos de correlación electrónica, por lo cual se pueden agrupar en un solo término llamado energía de intercambio-correlación.

$$E_{XC}[\rho(r)] = \Delta T[\rho(r)] + \Delta V_{ee}[\rho]$$

$$E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r) dr + T_s[\rho(r)] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{XC}[\rho(r)]$$

Falta expresar la energía cinética del sistema S en términos de los orbitales de Kohn y Sham:

$$\rho = \rho_S = \sum_{i=1}^{720} |\theta_i^{KS}|^2$$

$$T_s[\rho(r)] = -\frac{1}{2} \sum_i \langle \theta_i^{KS} | \nabla^2 | \theta_i^{KS} \rangle$$

Además:

$$\int \rho(r)v(r) dr = - \sum_a Z_a \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1a}} dr_1$$

Por lo que se obtiene la expresión del funcional de la energía molecular

$$E_v[\rho] = - \sum_a Z_a \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1a}} dr_1 - \frac{1}{2} \sum_i \langle \theta_i^{KS} | \nabla^2 | \theta_i^{KS} \rangle + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{XC}[\rho(r)]$$

Así es posible determinar la energía molecular del estado base y el resto de las propiedades moleculares, a partir de la densidad electrónica, siempre y cuando se

puedan encontrar los orbitales de Kohn-Sham y se conozca el funcional intercambio-correlación:

$$V_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)}$$

$$\langle M \rangle = \int \rho(r) M dr$$

Solo queda una interrogante ¿Cómo obtener los orbitales de Kohn y Sham?

Los orbitales de Kohn y Sham se obtienen siguiendo el segundo teorema de Hohenberg-Kohn que propone que se puede encontrar la energía del estado base de forma VARIACIONAL, es decir, cambiando la densidad con el fin de minimizar el funcional de prueba, lo que es equivalente variar los orbitales de Kohn y Sham para determinar la densidad.

Teoremas de Hohenberg y Kohn:

Para toda densidad de prueba, tal que $\tilde{\rho}(r) \geq 0$ y $\int \tilde{\rho}(r) dr = N$

Se cumple que $E_0 \leq E_0[\tilde{\rho}(r)]$ Análogo al principio variacional para la función de onda. Para encontrar máximos o mínimos de una función determinada $f(x)$ sujeta a restricciones del tipo $g(x)=0$ se usan los multiplicadores de Lagrange.

Se define la función Lagrangiana: $L(x,\lambda) = f(x) - \lambda g(x)$

Y encontrar los puntos donde $\frac{\partial f(x)}{\partial x} = 0$ es equivalente a encontrar los puntos donde;

$$\frac{\partial L(x,\lambda)}{\partial x} = 0 \text{ y } \frac{\partial L(x,\lambda)}{\partial \lambda} = 0$$

Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

En nuestro caso queremos minimizar $E[\rho]$, y tiene que cumplirse que

$$\int \rho(r) dr - n = 0$$

O sea:

$$f = E_v[\rho]$$

$$L(x,\lambda) = f(x) - \lambda g(x)$$

$$g = \rho(r) dr - n$$

$$L[\rho, \lambda] = E_v[\rho] - \lambda[\rho(r) dr] - n$$

$$\delta\{E_v[\rho] - \lambda[\rho(r) dr - n]\} = 0$$

Al desarrollar toda el algebra, obtenemos:

$$\frac{\delta E_v[\rho]}{\delta \rho} - \sum_{i,j} \epsilon_{ij} \langle \theta_i^{KS} \parallel \theta_j^{KS} \rangle = 0$$

Donde:

$$E_v[\rho] = - \sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1\alpha}} dr_1 - \frac{1}{2} \sum_i \langle \theta_i^{KS} | \nabla^2 | \theta_i^{KS} \rangle + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dY_1 dr_2 + E_{Xc}[\rho(r)]$$

Algoritmo para calculo con teoría de funcionales de la densidad

1. Elegimos un conjunto inicial de orbitales de Konh y Sham
2. Construimos un valor inicial de la densidad electrónica ρ
3. Usando esta ρ , construimos el potencial de intercambio-correlación y calculamos la energía molecular
4. Usando las dos últimas ecuaciones, calculamos nuevos valores para los orbitales de Konh y Sham y con ello un nuevo valor de ρ
5. If $\rho_{new} = \rho_{old}$, evaluando E_t via la última ecuación y finalizando
6. If $\rho_{new} \neq \rho_{old}$, regresamos al paso 1

ara una molécula orgánica, normalmente se requieren alrededor de diez iteraciones para obtener la convergencia en $|\rho_{new} - \rho_{old}| < 10^{-6}$

Finalmente se muestran los datos obtenidos de los modelos optimizados, marcando las energías de los orbitales de frontera HOMO y LUMO, en esta etapa de la investigación los mas importante para nosotros es la geometría y las energías de frontera, ya que la estructura optimizada es que se utilizara de partida para el análisis de acoplamiento molecular.

TABLA 5

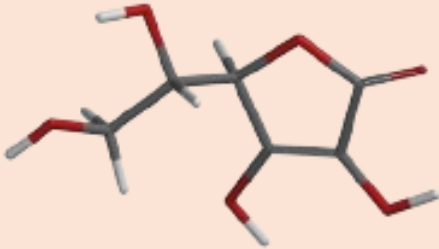
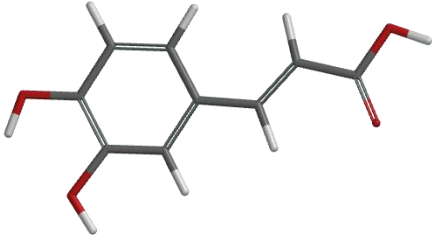
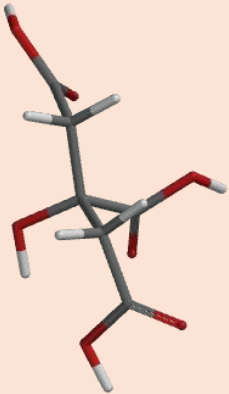
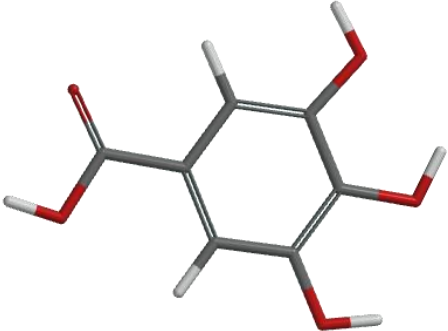
Ácido ascórbico		Formula: $C_6H_8O_6$ Energía: -684.738708 au Solvencia e: -69.89 KJ/mol E HOMO: -6.43 eV E LUMO: -0.75 eV Área: 176.86 A ² Volumen: 150.09 A ³
Ácido cafeico		Formula: $C_9H_8O_4$ Energía: -648.659244 au Solvencia e: -50.35 KJ/mol E HOMO: -5.78 eV E LUMO: -1.65 eV Área: 197.58 A ² Volumen: 173.64 A ³

TABLA 6

Ácido cítrico		Formula: $C_6H_8O_7$ Energía: -759.875590 au Solvencia e: -75.80 KJ/mol E HOMO: -6.05 eV E LUMO: -1.01 eV Área: 191.40 A ² Volumen: 162.09 A ³
Ácido gálico		Formula: $C_7H_6O_5$ Energía: -646.473930 au Solvencia e: -55.93 KJ/mol E HOMO: -5.99 eV E LUMO: -1.06 eV Área: 170.22 A ² Volumen: 148.00 A ³

6.7 Complejo de mínima energía de las estructuras optimizadas y la α -tubulina

Como se puede observar en las figuras los complejos de mínima energía, del ácido gálico y del ácido cafeico son los que en el modelo *in silico* inhiben mejor a la enzima. Estos datos concuerdan parcialmente con lo observado en el modelo *in vitro*, donde el ácido gálico muestra el efecto citotóxico y también una energía baja en el complejo sin embargo no concuerda con la energía observada para el ácido cafeico, lo que indica mayor estabilidad, en las figuras de la 35 a la 38 se muestra la interacción con los aminoácidos de la proteína es importante mencionar que el sitio de unión es cercano a la Lys 352, la cual es reportada como blanco para la pironetina por Usui y col., 2017, estos resultados fueron reportados en el artículo aceptado:

“El ácido Gálico y Cítrico presente en la cascara de las frutas tropicales como un alternativo en la lucha contra el cáncer” ha sido aceptado para su publicación en los Avances en Farmacología y Ensayos Clínicos ISSN:2474-9214.

Tabla 7. Datos de la energía del complejo de acoplamiento molecular

Modelo	Energía en Kcal/mol
Ácido gálico	-7
Ácido cafeico	-7.4
Ácido ascórbico	-6.4
Ácido cítrico	-5.9

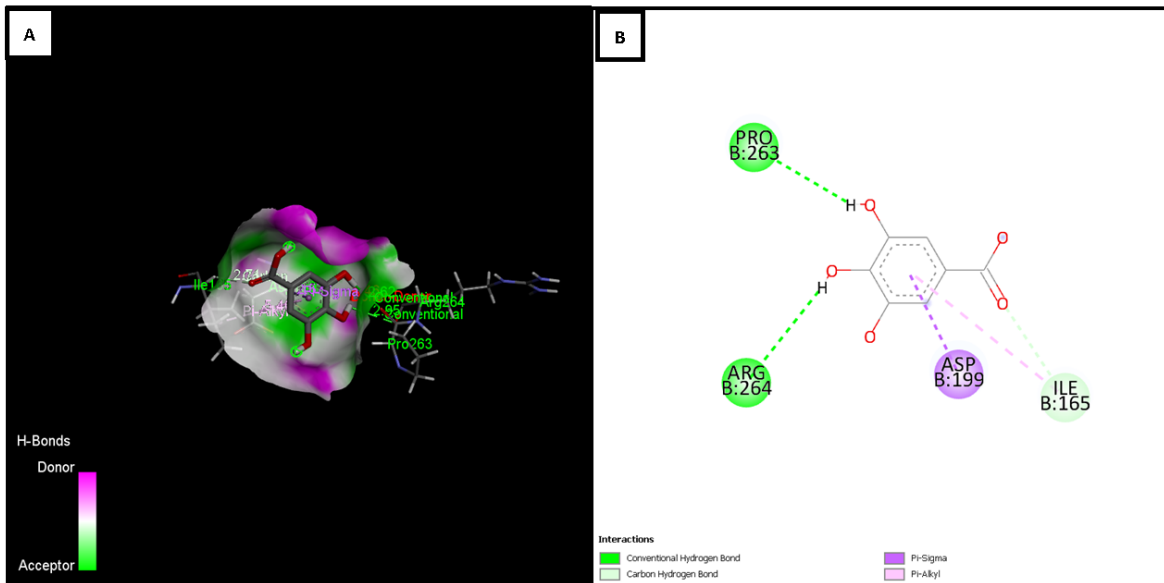


Figura 35. Acoplamiento molecular entre la tubulina (PDB: 1TUB) y el ácido gálico. (A) Representación tridimensional del complejo, donde se visualizan las interacciones del ácido gálico con los residuos de la tubulina. Se destacan las interacciones de tipo enlace de hidrógeno convencional (en verde), enlaces con átomos de carbono (en verde claro) y las interacciones Pi-Sigma (en morado). (B) Diagrama bidimensional de las interacciones, mostrando los residuos clave de la tubulina (Pro263, Arg264, Asp199, Ile165) y sus interacciones con el ácido gálico, donde los enlaces de hidrógeno convencionales se representan en verde, los enlaces con átomos de carbono en verde claro y las interacciones Pi-Sigma en morado.

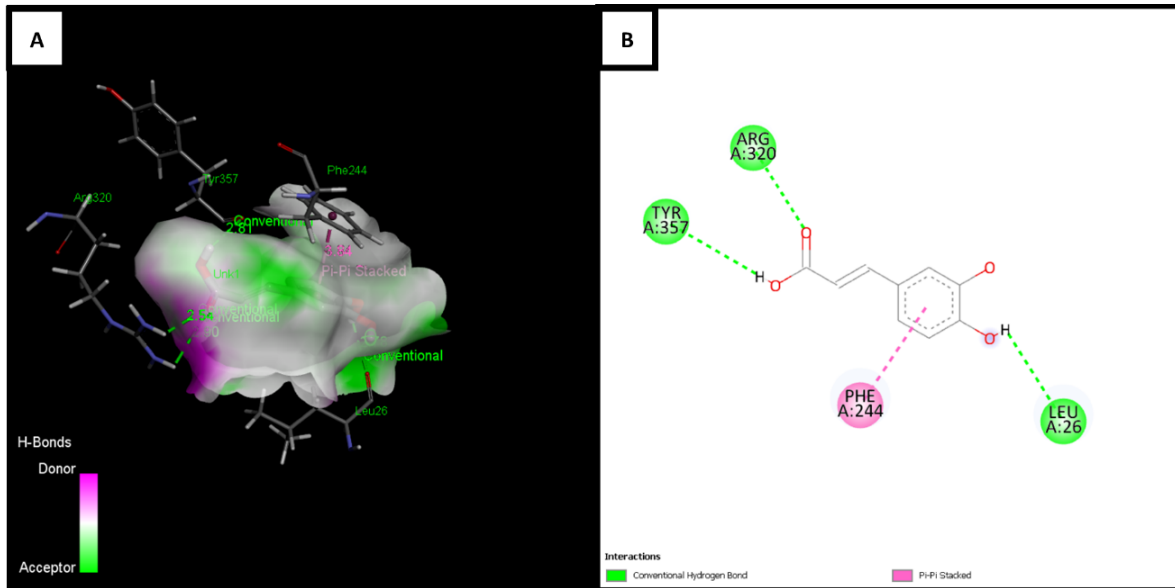


Figura 36. Acoplamiento molecular entre la tubulina (PDB: 1TUB) y el ácido cafeico. (A) Representación tridimensional del complejo, donde se visualizan las interacciones del ácido cafeico con los residuos de la tubulina. Se destacan las interacciones de tipo enlace de hidrógeno convencional (en verde) y apilamiento Pi-Pi (en magenta). (B) Diagrama bidimensional de las interacciones, mostrando los residuos clave de la tubulina (Tyr320, Phe244, Leu26) y sus interacciones con el ácido cafeico, donde los enlaces de hidrógeno convencionales se representan en verde y el apilamiento Pi-Pi en magenta.

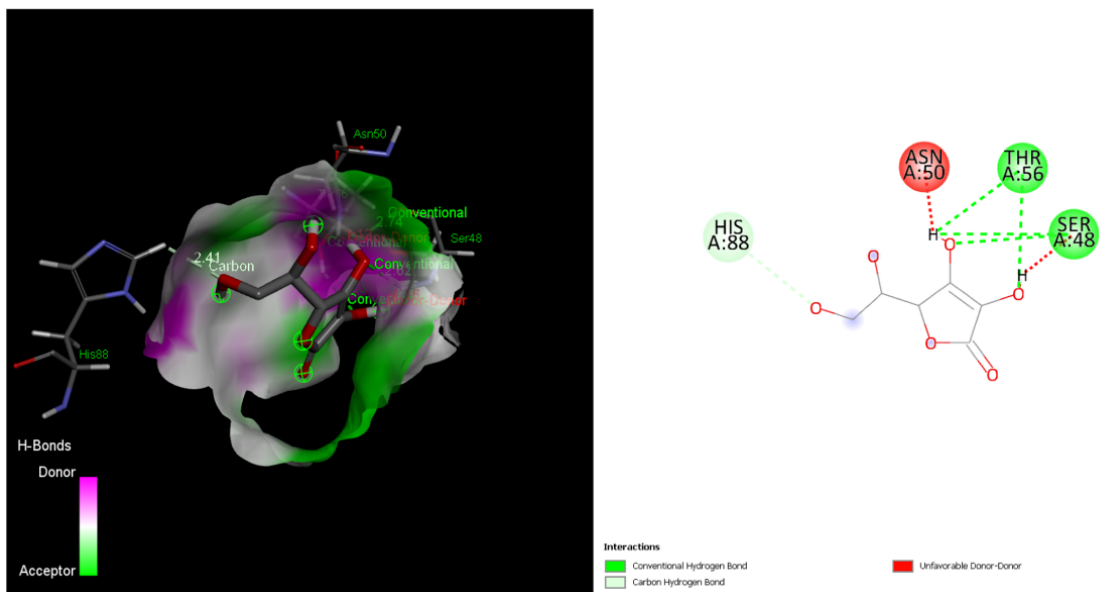


Figura 37. Representación de las interacciones moleculares entre el ácido ascórbico y residuos del sitio activo proteico en el modelo de docking 1; (A) visualización tridimensional con mapeo del potencial donador/aceptor de puentes de hidrógeno, donde las regiones magenta indican zonas donadoras y las verdes zonas aceptoras; (B) representación bidimensional generada con Discovery Studio que muestra interacciones por puente de hidrógeno convencional (líneas verdes punteadas), enlaces C–H...O (líneas verde claro) y una interacción desfavorable del tipo donador–donador (línea roja punteada) entre el residuo ASN50 y el ligando, lo que sugiere una orientación subóptima con posible efecto negativo en la estabilidad del complejo.

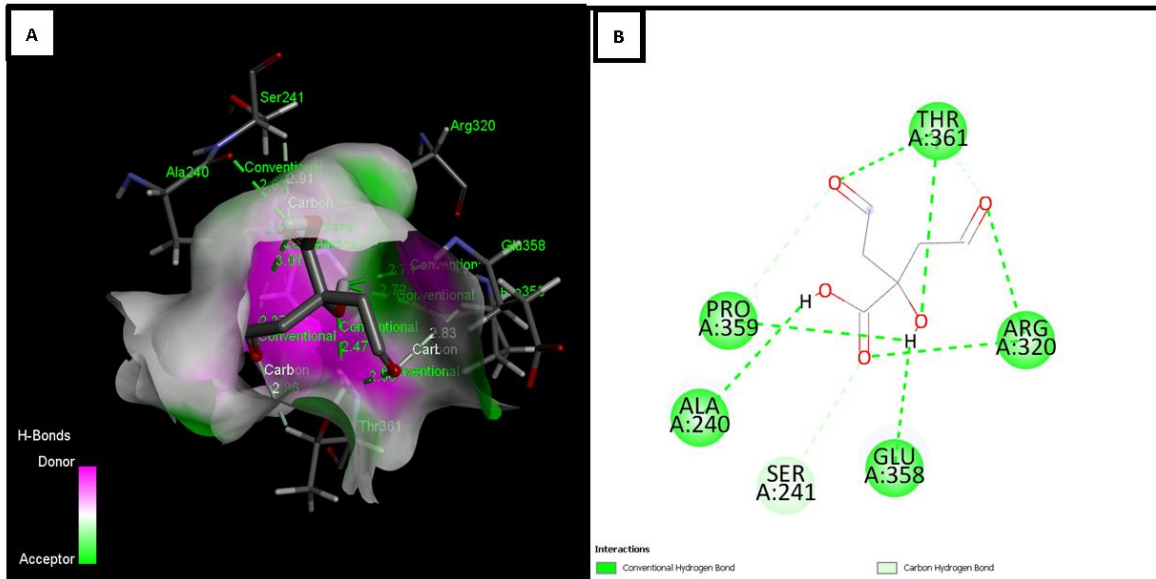


Figura 38. Acoplamiento molecular entre la tubulina (PDB: 1TUB) y el ácido cítrico. (A) Representación tridimensional del complejo, donde se visualizan las interacciones del ácido cítrico con los residuos de la tubulina. Se destacan las interacciones de tipo enlace de hidrógeno convencional (en verde) y enlaces de hidrógeno con átomos de carbono (en verde claro). (B) Diagrama bidimensional de las interacciones, mostrando los residuos clave de la tubulina (Pro359, Ala240, Ser241, Glu358, Arg320, Thr361) y sus interacciones con el ácido cítrico, donde los enlaces de hidrógeno convencionales se representan en verde y los enlaces con átomos de carbono en verde claro.

6.8 Integración de los resultados

Si observamos los resultados obtenidos por los programas analizados, el algoritmo de *Molinspiration* no parece diferenciar entre estructuras similares, debido a que para los compuestos analizados en todos los casos arrojó el mismo resultado, mientras que en el análisis del efecto farmacológico solo se observa en el ácido gálico. Este resultado concuerda con el reportado por Avilés y Berenice 2023 en la tesis titulada “Evaluación de la capacidad antioxidante y citotóxica de los ácidos, cítrico, ascórbico, gálico y cafeico presentes en las frutas tropicales” para obtener el grado en Licenciatura en Promoción de Salud. Por otro lado, el software Pass on line define un sin número de actividades biológicas, lo cual lo hace poco confiable y no permite dirigirte a un tipo de análisis, por lo que el error de un falso positivo parece ser muy grande.

En relación con los resultados de acoplamiento molecular, parecen correlacionar mejor con la actividad citotóxica encontrada, por lo que sería interesante evaluar el efecto *in vitro* de la inhibición de la enzima, se observó concordancia para el ácido gálico, pero no correlaciono con el modelo *in vitro*, lo que sería interesante explorar en otras líneas celulares

CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES

El uso de los métodos computacionales para la predicción de las propiedades físicas y químicas va en aumento, sin embargo, en cuanto a la predicción de las propiedades farmacológicas aún no son lo suficientemente certeros, esto debido a la variabilidad de los modelos biológicos, como se observa en los resultados de este trabajo, un ácido orgánico puede tener efecto diferente según la línea celular. Por otro lado, puede aumentar la precisión en términos de acoplamiento a un receptor específico si se entrena al algoritmo de unión.

CAPÍTULO 8. PERSPECTIVAS

Es necesario generar algoritmos más precisos donde se entrene en el reconocimiento espacial de las estructuras.

Es necesario generar algoritmos que en un primer paso se revisen los datos publicados en la literatura para una primera búsqueda y después se realice un análisis más específico.

Evaluar el efecto *in vitro* de los compuestos estudiados en modelo de inhibición *in vitro* de tubulina, para tener un modelo de experimental más preciso, y no una caja negra como lo son las líneas celulares

CAPITULO 9. REFERENCIAS

- Alencar, F., & Nunes, H. (2015). *Gallic Acid: Review of the Methods of Determination and Quantification, Critical Reviews in Analytical Chemistry*. Araraquara, SP, Brazil: Taylor & Francis Group.
- Avilés-Sánchez, Lidia. Evaluación de la capacidad antioxidante y citotóxica de los ácidos, cítrico, ascórbico, gálico y cafeico presentes en las frutas tropicales. (Tesis de Licenciatura en Promoción de la Salud. Presentada el martes 27 de septiembre de 2023. Plantel Casa Libertad, UACM, México CDMX).
- Ayala-Domínguez, Berenice. Evaluación de la capacidad antioxidante y citotóxica de los ácidos, cítrico, ascórbico, gálico y cafeico presentes en las frutas tropicales. (Tesis de Licenciatura en Promoción de la Salud. Presentada el martes 27 de septiembre de 2023. Plantel Casa Libertad, UACM, México CDMX).
- Bañuelos-Hernández AE, Mendoza-Espinoza JA, Pereda-Miranda R, Cerda-García-Rojas CM. Studies of (-)-Pironein Binding to α -Tubulin: Conformation, Docking, and Molecular Dynamics. *J. Org. Chem.* 2014. 79 (9): 37524
- Bassanezi, R., & Biembengut, M. (1997, diciembre). *Modelación Matemática: Una antigua forma de investigación - un nuevo método de enseñanza*. Revista de didáctica de las matemáticas, N° 32, pp.13-25.
- Baviera, T. (Ed.). (5 de diciembre del 2016). *Técnicas para el análisis del sentimiento en Twitter: Aprendizaje Automático Supervisado y SentiStrength* (Vol. 3). Revista Digitos. <https://doi.org/10.7203/rd.v1i3.74>

- Boletín UNAM-DGCS-431. (2017). *Miztli, supercomputadora de la UNAM, amplía su capacidad*. junio21, 2017, de DGCS Sitio web:
- Cervantes L. (2015). *Modelización Matemática. Principios y Aplicaciones*. Puebla, Puebla: El Errante editor, S.A de C.V.)
- Currie, G. (2018, junio). *Farmacología, Parte 1: Introducción a la Farmacología y Farmacodinámica*. Journal of Nuclear Medicine Technology, 46, pp. 81-86.
- Dan Horton-Szar. (2013). *Lo esencial en Farmacología*. Travesserade Gracia, 17-21 - 08021 Barcelona, España: Elsevier.
- De Expertos en Ciencia y Tecnología, E. (2022, August 29). Clustering: ¿Qué es y qué aplicaciones tiene? VIU España. <https://www.universidadviu.com/es/actualidad/nuestros-expertos/clustering-que-es-y-que-aplicaciones-tiene>
- Eberhardt J, Santos-Martins D, Tillack AF, Forli S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. J Chem Inf Model. 2021, 23;61(8): 3891
- F.A. Tomás. -Barberán. (2003). Los polifenoles de los alimentos y la salud. En *Alimentación, nutrición y salud* (Vol. 10, Números 2, pp. 41-53). <http://hdl.handle.net/10261/18042>
- Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. (2014). Predicción de los espectros de actividad biológica de compuestos orgánicos utilizando el recurso web en línea PASS. *Química de compuestos heterocíclicos*, 50 (3), 444-457.
- Fina, B. L., Lombarte, M., & Rigalli A. (2013). *Investigación de un fenómeno natural: ¿Estudio in vivo, in vitro o in silico?*. Controversia, 9, pp.283-288.

- Font, X. (2019, marzo). Técnicas de clasificación supervised learning. Openaces.uoc.edu. Recuperado 21 de noviembre de 2023, de <https://openaccess.uoc.edu/bitstream/10609/147174/9/AnaliticaDeDatosModulo4TecnicasDeClasificacionSupervisedLearning.pdf>
- HGM-TV. (2012, 18 de agosto). *Modelos Matemáticos Aplicados en la Medicina* [Video]. YouTube. https://www.youtube.com/watch?v=Ti-nmEy_laQ
- Horton-Szar, D. (2013). *Lo esencial en Farmacología*. Barcelona, España: Elsevier.
- Humans, I. W. G. O. T. E. O. C. R. T., Cancer, I. a. F. R. O., & Organization, W. H. (1993). *Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins*. World Health Organization.
- Ibm. (2024, 24 octubre). ¿Qué es KNN? *IBM*. <https://www.ibm.com/mx-es/topics/knn>
- Jones, T. (2018). Modelos de aprendizaje supervisado. En *IBM*. <https://developer.ibm.com/articles/cc-supervised-learning-models/>
- Josep. (2023, July 3). *Reducción de dimensionalidad en Machine Learning: Guía completa*. Conectando ideas; Josep. <https://conectandoideas.net/reduccion-de-dimensionalidad-machine-learning/>
- Levy, M. & Morón, F. (2002). *Farmacología General*. La Habana: Ciencias Médicas.
- López-Chávez E, García-Quiroz A, Peña-Castañeda YA, Díaz-Góngora JAI, Mendoza-Espinosa JA, López-Barrera JA, Castillo-Alvarado F. Sites and Zones of Maximum Reactivity of the most Stable Structure of the Receptor-

- binding Domain of Wild-type SARS-CoV-2 Spike Protein: A Quantum Density Functional Theory Study. *J. Clin. Intensive Care Med.* 2024, 9: 008-016. <https://doi.org/10.29328/journal.jcicm.1001047>.
- Mendoza-Espinoza J.A. (2009). Análisis estereoquímico y conformacional de 6-heptenil-5,6-dihidro-2H-piran-2-onas y evaluación de sus propiedades citotóxicas. Tesis para obtener el grado de doctor en ciencias en la especialidad de farmacología. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México CDMX
 - Mendoza-Espinoza JA, López-Vallejo F, Pereda-Miranda R, Cerda-García-Rojas CM. Structural Reassignment, Absolute Configuration, and Conformation of Hypurticin, a highly flexible polyacyloxy-6-heptenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one. *J Nat Prod* 2009, 72 (4): 700
 - Mendoza-Espinoza, J.A.; Rangel-Sánchez, E.; López-Chávez, E.; García-Quiroz, A.; López-Barrera, J.A & Alcántar-Ramírez, O. 2024. "Microtubules as an anticancer target: The case of a Dihydropyrone". In *An Introduction to Bioscience Research*. Coordinators: Evelia Martínez Cano, Eglá Yareth Bivián Castro, Xochitl Aparicio Fernández, ISBN 978-607-581-452-0, D. R. © Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Los Lagos. 31- 38pp.
 - Miao, M., & Xiang, L. (2020). *Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid*. En *Advances in Pharmacology* (pp.71-88). Zhengzhou, China: Elsevier Inc.
 - Molinspiration Cheminformatics servicios web gratuitos, <https://www.molinspiration.com>, Slovensky Grob, Eslovaquia.

- Monografías de la IARC sobre la evaluación de riesgos cancerígenos para los seres humanos. (1993). *Some naturally occurring substances: Food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins*. Francia: Grupo de trabajo de la IARC.
- Muñoz, A., Sáenz, A., López, L., Cantú, L., & Barajas, L. (2014). *Ácido Cítrico: Compuesto Interesante*. Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila, 6, p.7.
- Narro A. (1996). *Aplicación de algunos modelos matemáticos a la toma de decisiones*. Política y Cultura, 6, 183-198.
- Neveu V, Perez-Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, Knox C, Eisner R, Cruz J, Wishart D, Scalbert A. (2010) Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. Database, doi: 10.1093/database/bap024.
- Nguyen Cong, Bac, Rivero Pérez, Jorge Luis, & Morell, Carlos. (2015). Aprendizaje supervisado de funciones de distancia: estado del arte. *Revista Cubana de Ciencias Informáticas*, 9(2), 14-28. Recuperado en 03 de diciembre de 2024, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-18992015000200002&lng=es&tlng=es.
- [Office of Dietary Supplements - Vitamina C](#). (2019, 18 diciembre). *National Institutes Of Health*. Recuperado 9 de agosto de 2024, de <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-DatosEnEspanol/>

- Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009 Nov-Dec;2(5):270-8. doi: 10.4161/oxim.2.5.9498. PMID: 20716914; PMCID: PMC2835915
- Peña V. (2013). *Los modelos para analizar las políticas públicas y la realidad nacional*. Derecho y realidad, 22, 6.
- Pullar, J.M.; Carr, A.C.; Vissers, M.C.M. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients* **2017**, 9, 866. <https://doi.org/10.3390/nu9080866>
- Qiu, X., Zhang, Y., Zhou, Y., Li, G.- hui, & Feng, X.- song. (2021). Progress in pretreatment and analysis of organic Acids: An update since 2010. En *Food Chemistry* (pp. 1-2). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129977>
- Rasouli, H., Farzaei, M. H., & Khodarahmi, R. (2017). Polyphenols and their benefits: A review. *International Journal of Food Properties*, 20(sup2), 1700-1741.
- Rice-Evans, C., Miller, N., & Paganga, G. (1997). Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends In Plant Science*, 2(4), 152-159. [https://doi.org/10.1016/s1360-1385\(97\)01018-2](https://doi.org/10.1016/s1360-1385(97)01018-2)
- Rivero Suguiura, F. O. (2022). Árbol de Decisión en Aprendizaje Automático. *REVISTA VARIANZA*, 19(19), Pág. 39 al 46. Recuperado a partir de <https://ojs.umsa.bo/ojs/index.php/revistavarianza/article/view/433>
- Rothwell JA, Urpi-Sarda M, Boto-Ordoñez M, Knox C, Llorach R, Eisner R, Cruz J, Neveu V, Wishart D, Manach C, Andres-Lacueva C, Scalbert A. (2012) Phenol-Explorer 2.0: a major update of the Phenol-Explorer database

integrating data on polyphenol metabolism and pharmacokinetics in humans and experimental animals. Database, doi: 10.1093/database/bas031.

- Rothwell JA, Pérez-Jiménez J, Neveu V, Medina-Ramon A, M'Hiri N, Garcia Lobato P, Manach C, Knox K, Eisner R, Wishart D, Scalbert A. (2013) Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. Database, 10.1093/database/bat070.
- Serra, H. M., & Cafaro, T. A. (2007). Ácido ascórbico: desde la química hastasu crucial función protectora en ojo. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 41(4), 525-532.
- Servicios web gratuitos de Molinspiration Cheminformatics, <https://www.molinspiration.com>, Slovensky Grob, Eslovaquia
- Singla, R. K., Dubey, A. K., Garg, A., Sharma, R. K., Fiorino, M., Ameen, S. M., ... & Al-Hiary, M. (2019). *Natural polyphenols: Chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures. Journal of AOAC International*, 102(5), 1397-1400.
- Solé, R. S. i. (s/f). *Clasificación: árbol de decisión*. Uoc.edu. Recuperado el 9 de noviembre de 2024, de https://openaccess.uoc.edu/bitstream/10609/138187/22/Data%20mining_M%C3%B3dulo%203_Clasificaci%C3%B3n%20%C3%A1rboles%20de%20decisi%C3%B3n.pdf
- Spear, B.B., Heath-Chiozzi, M., & Huff, J. (2001). *Aplicación clínica de la farmacogenética. Tendencias en medicina molecular*, 7(5), 201–204.

- Starkey, E. S., & Sammons, H.M. (2014). *Farmacocinética práctica: ¿qué es lo que realmente necesitas saber? Archives of Disease in Childhood - Education & Practice Edition*, 100(1), 37–43.
- Usui, T.; Watanabe, H., Nakayama, H.; Tada, Y.; Kanoh, N. & Kondoh M. The anticancer natural product pironetin selectively targets Lys352 of alpha-tubulin. *Chem Biol.* 2004, 11: 799-806.
- Valencia Aviles, E., Ignacio Figueroa, I., Sosa Martínez, E., Bartolomé Camacho, M. C., Martínez Flores, H. E., & García Pérez, M. E. (2016). Polifenoles: Propiedades antioxidantes y toxicológicas. En *Revista de la Facultad de Ciencias Químicas* (Números 16, pp. 15-16). Recuperado 31 de enero de 2017, de <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/quimica/article/view/1583/1238/>