

Mtra. María Elena Contreras Garfias
 Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
 PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
					04	02	22

Datos del Alumno

Nombre :	
Matrícula :	Licenciatura :
Domicilio :	
Teléfono :	Celular :
Correo Electrónico :	CURP :

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :							
Lugar donde se realizó el Servicio Social :							
Dependencia :							
Entidad Federativa :							
Municipio :				Localidad :			
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: _____ Tipo: _____

Orientación: _____

FIRMAS

Asesor Interno
 Nombre, firma y No. Económico

Asesor Externo
 Nombre, firma y No. Económico

Alumno
 Nombre, firma

Dr. Carlos Alberto Méndez Cuesta
 Vo. Bo. de la Comisión
 Nombre y firma de la persona que autoriza



México, D.F. a 1 de Febrero de 2022

MAESTRA MARÍA ELENA CONTRERAS GARFIAS
DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que la alumna Aline Chávez Roa con matrícula 2163062344 concluyó satisfactoriamente el Servicio Social con el proyecto titulado “Búsqueda y análisis de información de estructuras tipo porfirinas para el diseño de nuevos compuestos”. Este trabajo se realizó a distancia y en el Laboratorio N-303, del 15 de Junio de 2021 al 15 de Diciembre de 2021, cubriendo un total de 480 horas. Las instalaciones fueron las adecuadas para llevar a cabo el proyecto, durante este proyecto fungí como su asesor interno.

Agradeciendo de antemano su atención a la presente, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Alberto Méndez Cuesta

Profesor Asociado D

No. Económico: 37971



Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Xochimilco

División de Ciencias biológicas y de la Salud

Licenciatura en Químico Farmacéutico Biológico



Proyecto específico:

“Búsqueda y análisis de información de estructuras tipo porfirinas para el diseño de nuevos compuestos”

Proyecto genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

Alumna: Chávez Roa Aline 2163062344

Asesor Responsable Interno: Dr. Carlos Alberto Méndez Cuesta

Servicio Social a distancia

Fecha de inicio: 15 de junio de 2021

Fecha de término: 15 de diciembre de 2021

Contenido

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	3
3. MARCO TEÓRICO	4
3.1 Porfirinas	4
3.1.1 Actividad citotóxica de las porfirinas	5
3.1.2 Actividad antimicrobiana de las porfirinas	5
3.2 Relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR)	6
3.2.1 Regresión lineal múltiple (MLR)	6
3.2.2 Descriptores	7
4. JUSTIFICACIÓN	8
5. OBJETIVOS	8
5.1 General	8
5.2 Específicos	8
6. METODOLOGÍA	9
6.1 Búsqueda de información	9
6.2 Análisis de información	9
6.2.1 Base de datos	9
6.2.2 Descriptores moleculares	9
6.2.3 Construcción y validación del modelo QSAR-2D	9
6.3 Propuesta de nuevas moléculas	10
7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	11
8. CONCLUSIÓN	27
9. REFERENCIAS	28
10. ANEXOS	33

1. RESUMEN

En este trabajo se analizaron las relaciones estructura-actividad para un grupo de derivados del compuesto 5, 10, 15, 20-tetrafenilporfirina con actividad anticancerígena y antibacteriana frente a líneas celulares HCT-116, HeLa, MCF-7 y MDA-MB-231, así como contra las bacterias *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Los modelos QSAR obtenidos presentaron R^2 con valor más cercano a 1 y $Q^2 > 0.5$; fueron evaluados por una validación interna cruzada con el método de Leave-One-Out y una validación externa que indicó una adecuada capacidad predictiva de los modelos para el diseño de nuevas moléculas.

Palabras clave: Q-SAR; porfirinas, actividad anticancerígena, actividad antibacteriana, líneas celulares

2. INTRODUCCIÓN

El estudio de la relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR por sus siglas en inglés) es un enfoque computacional establecido para el análisis de datos químicos, identifica descriptores y propiedades relevantes de moléculas estructuralmente relacionadas que están correlacionadas con las actividades biológicas, centrándose en el concepto de que compuestos similares presentan actividades similares (Appell et al., 2021). Esta información es utilizada para desarrollar modelos predictivos para el diseño y evaluación de nuevas moléculas con propiedades citotóxicas y antibacterianas.

Las porfirinas y sus derivados presentan un papel importante en áreas como la fotosíntesis, el transporte, almacenamiento de oxígeno y la transferencia de electrones, han sido estudiadas ampliamente para su aplicación como sensibilizadores en la terapia fotodinámica de los tumores (Jensen et al., 2010). El cáncer es una enfermedad relacionada con el crecimiento anormal de células, la principal causa de muerte se debe a que las células cancerosas crecen en los tejidos circundantes y se propagan a órganos distantes, llamada metástasis (Kurniawan et al., 2018). Además, las porfirinas también han sido utilizadas en la fotoinactivación del crecimiento exponencial de bacterias tanto gram-positivas como gram-negativas, alternativa de tratamiento ante la aparición de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos de uso habitual, por esta razón se ha impulsado la búsqueda de enfoques alternativos (Jurczak et al., 2008).

En esta investigación, se realizó un análisis de las relaciones estructura-actividad de derivados de porfirinas, tanto con su actividad citotóxica en líneas celulares cancerígenas, como con su actividad antibacteriana, con la finalidad de correlacionar sus características estructurales con su actividad biológica, que permita diseñar nuevas moléculas con actividad anticancerígena y antibacteriana.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Porfirinas

Las porfirinas son moléculas orgánicas que poseen una estructura general de macrocíclicos aromáticos, las cuales constan de cuatro unidades de pirrol llamadas tetrapirrólico y están conectadas a través de enlaces metínicos. En su estructura, los átomos de carbono en las posiciones 5, 10, 15 y 20 que forman los enlaces de metino, se conocen como posiciones meso-carbono; aquellos que pertenecen a las posiciones 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 y 18 se consideran β -pirrólicos (Souza et al., 2013) como se muestra en la **Figura 1**.

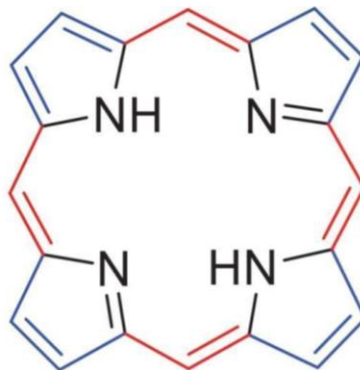


Figura 1. Estructura química de la porfirina, de color rojo se muestran las posiciones meso-carbono y en azul las β -pirrólicas

Se pueden distinguir dos clases de porfirinas: naturales y sintéticas, sobre la base de su estructura y origen. Las porfirinas naturales se derivan de la protoporfirina IX, abundan en la naturaleza como los tejidos, fluidos corporales y heces animales, entre otros; desempeñan funciones importantes en el metabolismo de los seres vivos y se obtienen diferentes derivados sustituyendo el metal natural, el hierro, por un metal no natural o alternando los sustituyentes en los anillos de pirrol (Stojiljkovic et al., 2001). La hematoporfirina, un derivado de la porfirina de hierro, juega un papel fundamental en la hemoglobina, uniendo de manera reversible las moléculas de oxígeno y permitiendo su entrega en los tejidos, debido a su importancia biológica, las porfirinas se denominan los “pigmentos de la vida” (Min Park et al., 2021). Las porfirinas sintéticas generalmente se derivan del esqueleto de tetrafenilporfirina, que tiene grupos fenilo en cada una de las cuatro posiciones meso e hidrógenos en todas las posiciones pirrol (**Figura 2**).

Las porfirinas y sus derivados son utilizadas como fotosensibilizadores en la terapia fotodinámica, debido a que generan oxígeno singulete citotóxico en células tumorales (Obata et al., 2007). Además, son capaces de la fotoinactivación de bacterias gram-positivas y gram-negativas, basada en la transferencia de energía de la luz al oxígeno para producir especies reactivas de oxígeno que son letales para los patógenos microbianos (Meng et al. 2015).

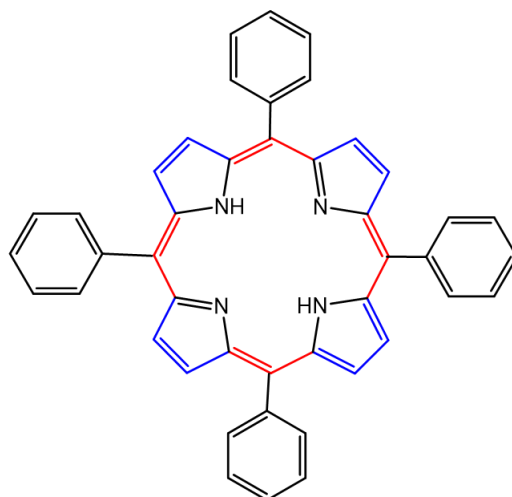


Figura 2. Estructura química de una porfirina de base sintética, llamada tetrafenilporfirina

3.1.1 Actividad citotóxica de las porfirinas

El cáncer es una enfermedad que involucra diversos cambios dependientes del tiempo y espacio en el estado de salud de las células y tejidos, produciendo tumores malignos. Es un grupo complejo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento descontrolado y la diseminación de células anormales a órganos distantes, la cual ha sido la principal causa de morbilidad y mortalidad en muchos países. Las tasas de supervivencia del cáncer tienden a ser bajas, debido a una combinación de diagnósticos en etapas tardías y un acceso limitado a un tratamiento adecuado. Por lo que la detección temprana y precisa del cáncer es muy importante para el diagnóstico clínico, para un control eficaz de la toxicidad y para un tratamiento oportuno (Wu y Qu., 2014. Seyfried et al., 2013).

La porfirina y sus derivados han sido modificadas en la posición meso para aplicaciones biomédicas que involucran el fotodiagnóstico y terapia del cáncer, cuyo uso más dominante es en terapia fotodinámica (TFD) (Ormond y Freeman., 2013), la cual ha surgido como un tratamiento prometedor y no invasivo para diversos tipos de cáncer. Esta técnica implica la generación controlada de agentes citotóxicos de vida corta dentro de una célula mediante la irradiación con luz visible de longitud de onda apropiada de un fotosensibilizador o profármaco (Ajesh et al., 2012). Las principales ventajas como fotosensibilizador de la porfirina incluyen: estabilidad aromática, absorción eficiente de la luz roja visible, alto rendimiento de oxígeno activo, larga vida útil del estado triplete y mínima toxicidad oscura (Lin et al., 2020).

3.1.2 Actividad antimicrobiana de las porfirinas

Las infecciones bacterianas son un problema de salud que representan importantes costos, la resistencia a los antibióticos desarrollada por un número creciente de microorganismos es un problema de salud mundial, debido al uso indiscriminado de los antibióticos, así como a no concluir con el régimen de tratamiento, lo que les permite adquirir dicha resistencia.

Las infecciones en las vías respiratorias pueden ser causadas por *Streptococcus pneumoniae* y *Klebsiella pneumoniae* como agentes más comunes. También se tienen las infecciones a

consecuencia de contaminaciones de heridas que permiten que ingresen microorganismos como *S. aureus* y *P. aeruginosa*, las cuales están presentes en una amplia variedad de infecciones superficiales y profundas de la piel (Solórzano., 2018).

Las actividades antimicrobianas y antivirales de las porfirinas se basan en sus propiedades químicas: la capacidad de transferir electrones, catalizar reacciones de peroxidasa y oxidasa, absorber fotones y generar especies reactivas de oxígeno (ROS). La terapia fotodinámica antimicrobiana (TFD antimicrobiana) es una opción terapéutica desarrollada recientemente que utiliza moléculas fotosensibles y luz visible para inducir un daño oxidativo a patógenos microbianos (Banfi et al., 2006). Las especies de oxígeno altamente reactivas formadas, inician reacciones oxidativas que pueden dañar estructuras celulares tales como: la pared celular bacteriana, las membranas lipídicas, las enzimas o los ácidos nucleicos (Jurczak et al., 2008). Este enfoque fotodinámico podría ser una alternativa a los medicamentos sistémicos en el tratamiento de infecciones localizadas, evitando así el desarrollo de resistencia microbiana a los antibióticos (Spesia et al., 2005).

3.2 Relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR)

El QSAR es un método computacional que correlaciona las propiedades estructurales y las actividades biológicas de las moléculas, para obtener un modelo estadístico confiable para la predicción de las actividades de nuevas entidades químicas (Verma et al., 2010).

QSAR incluye métodos estadísticos mediante los cuales las actividades biológicas (expresadas por logaritmos de actividades molares) se relacionan con elementos estructurales (análisis de Free Wilson), propiedades fisicoquímicas (análisis de Hansch) o QSAR tridimensionales (Veerasamy et al., 2011). Las técnicas estadísticas o quimiométricas son la base matemática para la construcción de un modelo QSAR; el análisis de regresión lineal es el método más fácil de interpretar debido a que representa la correlación directa de variables independientes (X) con una variable dependiente (Y), para considerarse en la predicción de Y a partir de los datos de X (Patel et al., 2014). La actividad biológica, expresada en valores de concentración inhibitoria 50 (IC₅₀) o en logaritmo del valor de la IC₅₀ (pIC₅₀), son utilizados como variable dependiente, mientras que los valores del descriptor se utilizan como variable independiente en la construcción de un modelo QSAR.

3.2.1 Regresión lineal múltiple (MLR)

También conocido como método de relación lineal de energía libre (LFER), puede considerarse como un método fácil de interpretar basado en regresión, debido a que genera ecuaciones QSAR realizando cálculos de regresión multivariable estándar para identificar la dependencia de la propiedad de un fármaco con cualquiera o todos los descriptores que se investigan. El modelo de regresión asume una relación lineal entre los descriptores moleculares y la actividad biológica

Obtener un modelo QSAR adecuado depende de la validación, debido a que es un proceso mediante el cual se establece la confiabilidad de un procedimiento para un objetivo específico, en vista de que incluye la evaluación de la calidad de datos, la evaluación estadística, la aplicabilidad del modelo y la interpretación del mismo (Veerasamy et al., 2011).

La correlación se comprueba mediante los valores del coeficiente de correlación múltiple (r), valor de t-student, razón F de Fisher, desviación estándar (s) y a través de pruebas independientes como el método de Leave-One-Out (LOO).

Por último, se realiza la validación externa, que evalúa qué tan bien se generaliza el modelo. Si se obtiene una serie suficientemente grande de compuestos con actividad conocida, el conjunto de datos original se puede dividir en dos subgrupos: el conjunto de entrenamiento y el conjunto de prueba. El conjunto de entrenamiento se usa para derivar un modelo de calibración que se usará para predecir las actividades de los compuestos del conjunto de prueba (Deeb., 2012).

La correlación es verificada por valores r^2 y Q^2 que generalmente se conocen como coeficientes de correlación con validación cruzada; la relación se expresa en una ecuación lineal de múltiples términos (Verma et al., 2010):

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_mx_m + e$$

3.2.2 Descriptores

Los descriptores son propiedades fisicoquímicas que se calculan a partir de una estructura virtual por métodos computacionales, por lo que son un reflejo cuantitativo o describen numéricamente a cada una de las moléculas. Estos pueden ser de diversos tipos que dependen de la complejidad de información que requiere el cálculo. Pueden clasificarse como constitucionales, topológicos, electrostáticos o geométricos.

- Los descriptores constitucionales dan una descripción simple de lo que hay en la molécula: número de heteroátomos, número de anillos, número de dobles enlaces.
- Los descriptores topológicos dan información sobre la colección de enlace en una molécula, se derivan de la representación gráfica de estructuras químicas.
- Los descriptores electrostáticos son valores únicos que brindan información sobre la división de carga molecular, los índices de polaridad y la polarizabilidad, uno de los más utilizados es el área de superficie polar topológica (TPSA).
- Los descriptores geométricos son valores que describen el tamaño y la forma de la molécula, el grado de complementariedad de un ligando y el receptor (Deeb., 2012).

4. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), se estima que, en México, entre enero y agosto de 2020 se registraron 60 421 defunciones debido a tumores malignos, las principales neoplasias causantes de muertes son: cáncer de pulmón, mama, colorrectal, próstata y estómago (INEGI 2021), de modo que la detección temprana y el tratamiento oportuno del cáncer puede reducir significativamente la mortalidad. Así mismo, la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos es un problema de salud mundial que se agrava día con día, por ello los nuevos tratamientos para eliminar dichos microorganismos son cada vez más urgentes para detener dichas infecciones bacterianas (Reddi et al., 2002). Como la búsqueda de nuevas moléculas con actividad biológica citotóxica y antibacteriana es necesaria, el uso de modelos QSAR es de gran importancia para el diseño de nuevas moléculas, debido a que ayuda a diseñar nuevas moléculas con la actividad biológica deseada, como una metodología *in silico*, reduciendo significativamente el número de moléculas candidatas sintetizadas que se probaran en experimentos *in vitro* e *in vivo* (Kwon et al., 2019), lo que permitirá tener mayor probabilidad de desarrollar un nuevo fármaco en menos tiempo.

5. OBJETIVOS

5.1 General

Obtener un modelo QSAR para correlacionar las características estructurales de los derivados de porfirinas con su actividad biológica, citotóxica y antibacteriana, para diseñar nuevas moléculas con potencial de tener dichas actividades.

5.2 Específicos

5.2.1 Realizar una revisión bibliográfica para obtener moléculas con núcleo de porfirinas que tengan reportada la actividad citotóxica y antibacteriana.

5.2.2 Seleccionar moléculas con actividad citotóxica y antibacteriana dirigida a las líneas celulares analizadas, calcular los descriptores moleculares mediante la plataforma ChemDes.

5.2.3 Analizar la información mediante el programa informático BuildQSAR para construir modelos teóricos QSAR, tanto para la actividad citotóxica como para la actividad antibacteriana.

5.2.4 Realizar una validación interna cruzada y externa para validar cada modelo diseñado.

5.2.5 Proponer nuevas moléculas con las características más importantes predichas por los modelos obtenidos para predecir su actividad biológica.

6. METODOLOGÍA

6.1 Búsqueda de información

Se realizó una revisión bibliográfica para localizar derivados de porfirinas, únicamente de artículos científicos que reporten la actividad anticancerígena y antibacteriana.

La búsqueda de información se realizó en las bases de datos: Bidiuam, PubMed, SciHub, Elviesier, Academic Search Complete, Google Scholar y CAS-SciFinder. Se admitieron los artículos más relevantes publicados en el periodo de 2000 a la actualidad; la búsqueda ha sido realizada en inglés, principalmente por ser el idioma que concentra una mayor cantidad de información relacionada con las porfirinas, aunque también se realizaron búsquedas en español.

Las palabras clave utilizadas fueron: porphyrin, activities, photoinactivation, photosensitize, photocytotoxicity, photodynamic therapy, cytotoxic activity, gram-negative bacteria, gram-positive bacteria, entre otras; se han combinado las palabras clave con los conectores para localizar los artículos. Por último, para la selección de los artículos, se revisaron los *abstracts* y en algunos casos los artículos completos, con la finalidad de determinar si la información que contenían estaba o no asociada con el objetivo de esta revisión.

6.2 Análisis de información

6.2.1 Base de datos

Se obtuvo la IC₅₀ de las líneas celulares HCT-116 (línea celular de cáncer de colon humano), HeLa (línea celular de cáncer de cuello uterino), MCF-7 (línea celular derivada de cáncer de mama PR-positiva) y MDA-MB-231 (línea celular de cáncer de mama PR-negativa). También se obtuvo la concentración mínima bactericida (CBM) contra las bacterias *E. coli*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*; en ambos casos se reportaron en unidades micromolares (μM). Dichos datos se convirtieron en valores de pIC₅₀ para un mejor manejo en el diseño del modelo QSAR-2D.

6.2.2 Descriptores moleculares

Las representaciones de las estructuras fueron dibujadas con el programa ChemDraw y se obtuvieron el código SMILES de cada molécula, en la que a partir de ellos se calcularon y obtuvieron los descriptores moleculares de la plataforma web gratuita ChemDes. Los descriptores calculados pertenecen a los subprogramas: PaDel, BlueDesc, RDkit y Pybel; al obtenerlos se colocaron en un solo archivo Excel para ser agrupados y organizados en cada línea celular, con la finalidad de hacer un filtro y quitar aquellos descriptores con valores a 0.

6.2.3 Construcción y validación del modelo QSAR-2D

Después de obtener los descriptores adecuados, se empleó el programa informático Build QSAR, para construir y analizar modelos QSAR que contengan de uno hasta seis descriptores, identificando los descriptores significativos y no significativos dentro del modelo, comparando la división del coeficiente de variación entre el error estándar contra el valor de t-student de cada descriptor. Así mismo, se analiza la matriz de correlación de cada modelo para confirmar que los descriptores no son colineales.

Se realizó una evaluación del modelo por medio de la validación interna cruzada con el método de Leave-One-Out (LOO) que es el más utilizado, con una Q^2 (coeficiente de correlación) > 0.5 y que la diferencia de R^2 (Coeficiente de determinación) - Q^2 sea ≤ 0.3 . Además, se realizó una validación externa usando un conjunto de entrenamiento (el conjunto de moléculas a partir del cual se va a desarrollar un modelo QSAR) y un conjunto de prueba, considerando: R^{2adj} (coeficiente de determinación ajustado a grados de libertad) más cercano a 1 y prueba F (significancia estadística Fisher), para establecer que el modelo es predictivo.

- Criterios de inclusión y exclusión

La validación externa se realizará para aquellas líneas celulares que tengan el número de datos mayor a 20; con un conjunto de entrenamiento aproximadamente del 70 al 85% de datos y un conjunto de prueba con las moléculas restantes. El criterio principal de exclusión es para aquellas líneas celulares que abarquen 19 datos o menos, por lo que únicamente será verificado por los parámetros de la validación interna cruzada (Ver **Tabla 1**). El método estadístico utilizado para derivar la ecuación QSAR fue el método MLR.

Tabla 1. Resumen del número de moléculas para realizar la validación.

Validación		Línea celular o microorganismo analizado	Número de moléculas
Validación Interna cruzada		MDA-MB-231 (cáncer de mama - PR negativa)	13
		<i>S. aureus</i>	14
		MCF-7 (cáncer de mama - PR positiva)	19
	Validación Externa	HCT-116 (cáncer de colon humano)	27
		HeLa (cáncer de cuello uterino)	28
		<i>P. aeruginosa</i>	28
		<i>E. coli</i>	40

6.3 Propuesta de nuevas moléculas

Con la información obtenida de los modelos QSAR obtenidos, se propusieron nuevas moléculas cuyas características están relacionadas con los descriptores obtenidos de los modelos de cada línea celular cancerígena y de las diferentes bacterias. Se analizó cada

molécula propuesta con cada modelo QSAR y se seleccionaron aquellas moléculas cuya actividad predicha fueron más activas.

7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Una vez realizado los modelos QSAR de cada línea celular se obtuvieron los siguientes resultados:

7.1 Línea celular MDA-MB-231

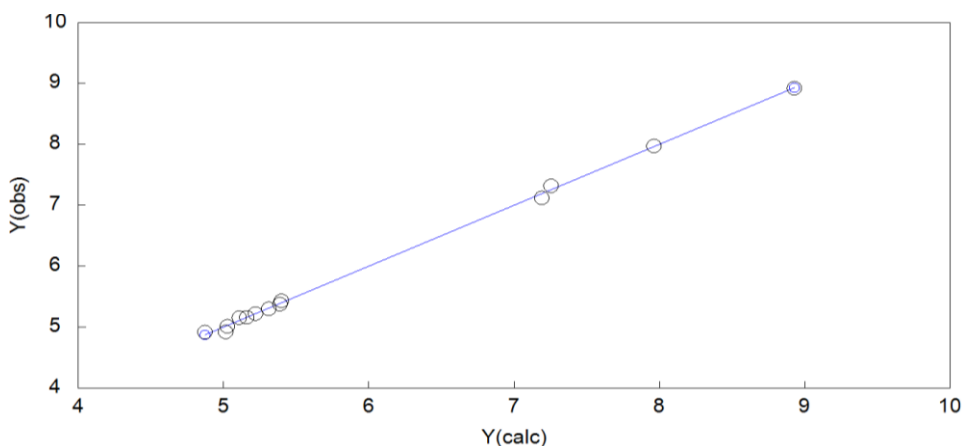
El programa informático BuildQSAR permitió generar 6 modelos (Anexo, Apartado I), siendo el cuarto modelo el más predictivo. Este modelo está conformado por 13 compuestos, la ecuación ajustada por la validación interna cruzada es la siguiente:

$$Y_1 = - 0.0828 (\pm 0.0092) X_{1185} + 2.3523 (\pm 0.8232) X_{273} + 0.3686 (\pm 0.0151) X_{787} + 2.8724 (\pm 0.5098) X_{262} + 6.0450 (\pm 0.1676) \quad (\text{Ecuación 1})$$

Para una adecuada previsibilidad, el valor de Q^2 es de 0.997, $R^2 - Q^2$ es de 0.0019, R de 0.999, el modelo matemático presentado en la ecuación 1 posee cuatro descriptores, los cuales son significativos porque se encontraban por encima del valor de *t-student* (≥ 1.85).

Estos descriptores pertenecen a la clase de: Descriptores de autocorrelación, descriptores de átomo de estado electropológico y descriptores de momento de inercia.

El modelo cumple con los requerimientos establecidos presentando una adecuada predicción, en la **Gráfica 1** se observa el análisis de correlación cuya R^2_{adj} es de 0.9984, pero queda descartada debido a la gran diferencia que se presenta entre los datos mínimos y máximos, lo cual podría causar problemas con la predicción de la actividad de nuevas moléculas. Por ello se recomienda hacer una búsqueda más exhaustiva de los datos biológicos que cubran un rango de, al menos, una o más unidades logarítmicas que se encuentren bien distribuidos en el análisis de correlación.



Gráfica 1. Análisis de correlación del modelo seleccionado de la línea celular MDA-MB-231

7.2 Línea celular MCF-7

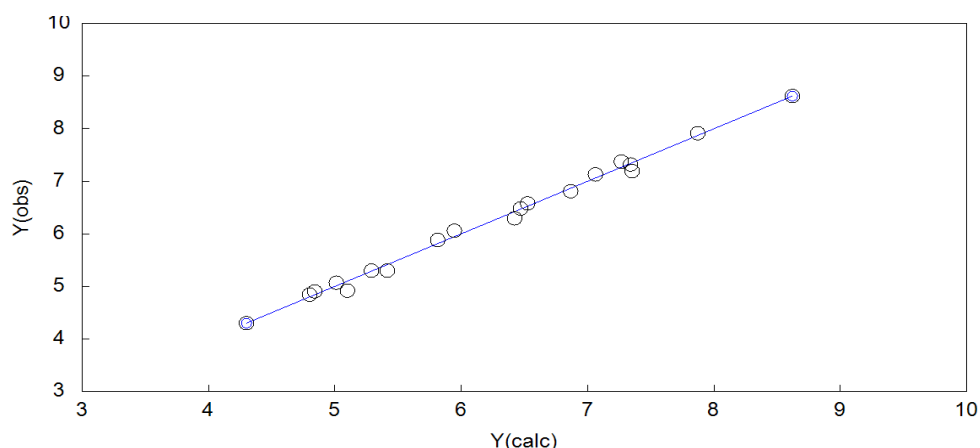
El programa informático generó 6 modelos (Anexo, Apartado II), siendo este último el más predictivo. A continuación, se muestra la ecuación del modelo diseñado conformado por 19 compuestos:

$$Y_1 = - 0.4244 (\pm 0.0851) X_{1229} - 3.3355 (\pm 0.7823) X_{741} + 0.3182 (\pm 0.1235) X_{653} - 1.3473 (\pm 0.2568) X_{1238} + 0.2660 (\pm 0.0606) X_{774} - 0.0573 (\pm 0.0083) X_{198} + 6.6916 (\pm 0.1563)$$

(Ecuación 2)

El modelo matemático presentado posee seis descriptores significativos debido al valor que se encontraba por encima del valor t-student (≥ 1.78), estos descriptores pertenecen al índice de carga topológica, descriptor de tipo de átomo de estado electropológico, descriptores numéricos que indican el número de donantes de enlaces de hidrógeno perteneciente a la molécula y descriptor de autocorrelación.

Al realizar la validación interna cruzada se obtiene como resultado Q^2 de 0.98, $R^2-Q^2 = 0.0146$, R de 0.997, en la **Gráfica 2** se observa el análisis de correlación cuya R^{2adj} de 0.9918, por lo que se considera un buen modelo, pero es deficiente debido a la falta de una validación externa para garantizar una adecuada predicción en la predicción de nuevas moléculas.



Gráfica 2. Análisis de correlación del modelo seleccionado de la línea celular MCF-7

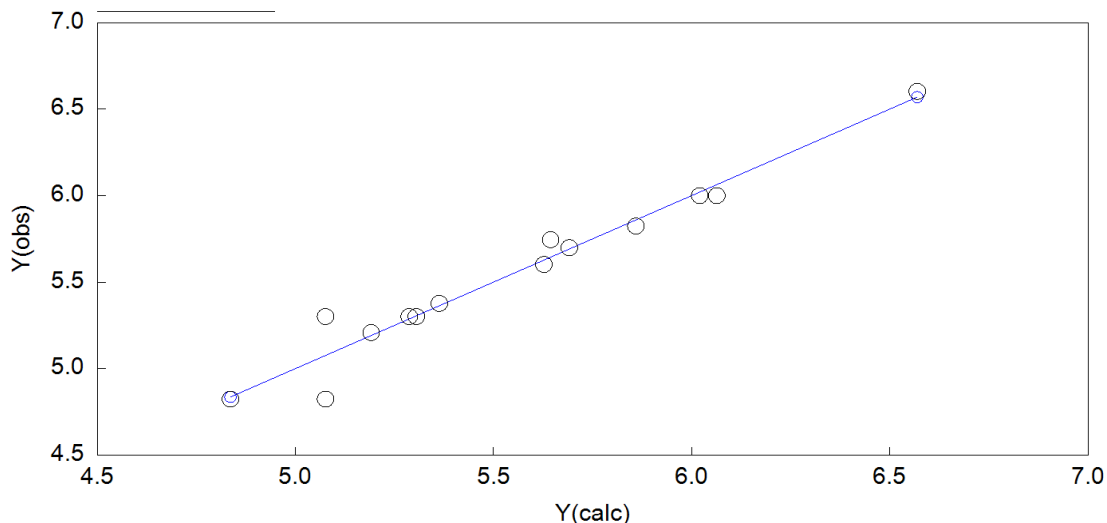
7.3 *Staphylococcus aureus*

El programa informático permitió generar 6 modelos (Anexo, Apartado III), siendo el cuarto modelo el más predictivo. La ecuación ajustada por la validación interna formado por 14 compuestos es la siguiente:

$$Y_1 = + 0.0758 (\pm 0.0226) X_{1219} + 38.8388 (\pm 6.4022) X_{624} - 0.0301 (\pm 0.0064) X_{183} + 1.1021 (\pm 0.3665) X_{118} - 26.5935 (\pm 5.2648)$$

(Ecuación 3)

Al llevar a cabo la validación cruzada se obtuvo una Q^2 mayor a 0.5 (0.9), R^2-Q^2 de 0.0564 y una R de 0.978, la ecuación 3 muestra el modelo matemático diseñado con cuatro descriptores significativos, estando sobre el valor de t -student (≥ 1.83). Los descriptores son: descriptores de autocorrelación y descriptores constitucionales. En la **Gráfica 3** se observa el análisis de correlación con una R^{2adj} de 0.937.



Gráfica 3. Análisis de correlación del modelo seleccionado de *S. aureus*

Las líneas celulares presentadas anteriormente: MDA-MB-231, *S. aureus* y MCF-7, únicamente se realizó una validación interna cruzada con el método de LOO en vista de que presentan datos menores a 20. Veerasamy y colaboradores indican que la validación interna es útil si el conjunto de entrenamiento utilizado para crear un modelo QSAR es pequeño (≤ 20 compuestos) o si no hay un conjunto de prueba. Por ello se recomienda realizar una búsqueda más profunda de moléculas con más actividades para llevar a cabo una validación externa y así proponer nuevas moléculas para esta actividad.

7.4 *Escherichia coli*

Las moléculas se agruparon aleatoriamente en dos subgrupos: conjunto de entrenamiento y un conjunto de prueba, en porciones de 70% y 30%, respectivamente del total de la muestra. El conjunto de entrenamiento estuvo formado por 28 compuestos y el conjunto de prueba lo conformaron 12 compuestos.

El programa informático permitió generar 6 modelos (Anexo, Apartado IV), siendo este último el más predictivo. La ecuación 4 representa el modelo diseñado del conjunto de entrenamiento, ajustado por el método LOO:

$$Y1 = + 0.5150 (\pm 0.2241) X576 - 0.2144 (\pm 0.0768) X1338 - 1.8925 (\pm 0.4689) X315 - 0.3938 (\pm 0.0648) X806 - 0.0270 (\pm 0.0072) X730 + 0.0026 (\pm 0.0004) X368 + 5.0329 (\pm 0.5594)$$

(Ecuación 4)

Los principales descriptores en el modelo diseñado se pueden observar en la **Tabla 2**, además en el Anexo, apartado V se muestra la matriz de correlación, indicando una correlación significativa entre los descriptores. Se recomienda que los descriptores, que son diferentes y distintos en su contenido de información, es decir, que no sean colineales, se pueden conservar para la construcción del modelo QSAR (Taxak & Bharatam 2013).

Tabla 2. Descriptores utilizados para el diseño del modelo en *E. coli*

Número de descriptor	Nombre del descriptor	Descripción
X576 - SCH-7	Descriptor de cadena de chi	Cadena simple, orden 7
X1338 - fr_ArN	fr_ArN	Número de grupos funcionales N unidos a aromáticos
X315 - GATS6c	Descriptor de auto correlación Geary	Auto correlación de Geary: retraso 6/ponderado por cargas
X806 - MaxssNH	Descriptor de tipo de átomo de estado electro topológico	Estado E máximo de tipo átomo: -NH-
X730 - SssO	Descriptor de tipo de átomo de estado electro topológico	Suma del estado E de tipo átomo: -O-
X368 - SpDiam_DzZ	Descriptor de matriz de Barysz	Diámetro espectral de la matriz de Barysz/ponderado por número atómico

Al diseñar el modelo matemático se obtienen los siguientes valores estadísticos observados en la **Tabla 3**.

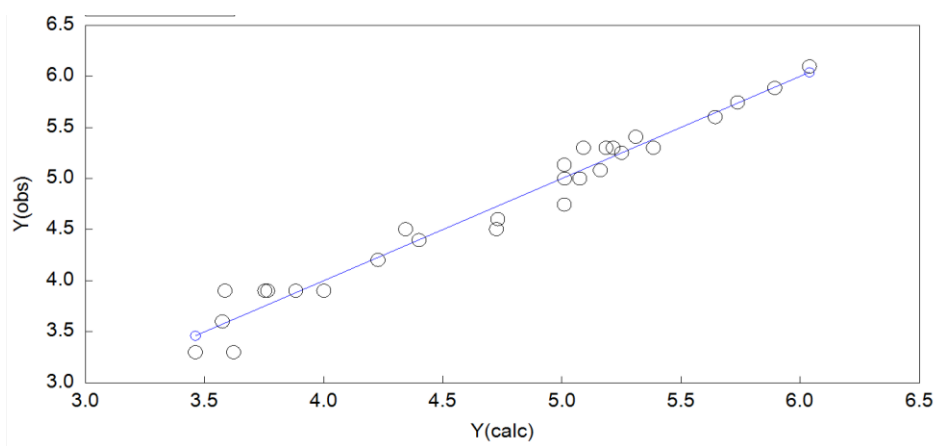
Tabla 3. Valores estadísticos de la línea celular *E. coli*

R	R ²	R ^{2adj}	s	F_QSAR	Q ²	R ² - Q ²
0.983	0.9666	0.9571	0.163	101.302	0.951	0.0156

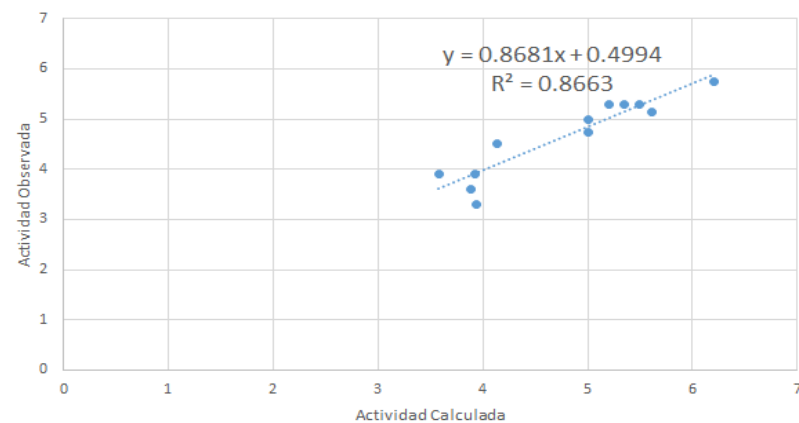
Un modelo de regresión es aceptable si $R^2 > 0.6$, asimismo se requiere que el valor de la desviación estándar (s) sea próximo a cero, debido a que esto implica mayor confianza en

la predicción y finalmente que la probabilidad sea menor al 5% (Ensuncho et al. 2017). Para una adecuada previsibilidad, el valor de Q^2 es de 0.951, $R^2 - Q^2$ es de 0.1056, R de 0.983, por lo que el modelo cumple con los requerimientos establecidos, indicando una buena calidad estadística.

En la **Gráfica 4** se muestra el análisis de correlación del conjunto de entrenamiento cuya R^{2adj} es de 0.9571, en ella se puede observar que existe una adecuada relación entre la actividad observada y la calculada. Comparada con el **Gráfico 5**, se observa el análisis de correlación del conjunto de prueba con R^2 de 0.8663, debido a que existe una pequeña diferencia entre ambos valores, se ha considerado que el modelo es predictivo para el diseño de nuevas moléculas.



Gráfica 4. Análisis de correlación del modelo seleccionado de *E. coli* con el grupo de entrenamiento



Gráfica 5. Análisis de correlación del modelo seleccionado de *E. coli* con el grupo de prueba

7.5 *Pseudomonas aeruginosa*

De igual manera que en la construcción del modelo para *E. coli*, las moléculas se agruparon aleatoriamente en un conjunto de entrenamiento y un conjunto de prueba, formado por 28 compuestos y 12 compuestos respectivamente.

El programa informático género 6 modelos (Anexo, apartado VI), por lo que el último modelo fue el más predictivo, la ecuación 5 representa el modelo matemático del conjunto de entrenamiento:

$$Y1 = - 0.2746 (\pm 0.0973) X732 + 0.0135 (\pm 0.0042) X464 + 1.0061 (\pm 0.5444) X311 - 3.7762 (\pm 1.7083) X1205 - 0.5030 (\pm 0.1652) X448 + 10.0435 (\pm 2.4111) X892 - 2.1033 (\pm 1.8256)$$

(Ecuación 5)

Los descriptores en el modelo diseñado se pueden observar en la **Tabla 4**, además en el Anexo, apartado VII se muestra la matriz de correlación, indicando una correlación significativa entre los descriptores.

Tabla 4. Descriptores utilizados para el diseño del modelo en *P. aeruginosa*

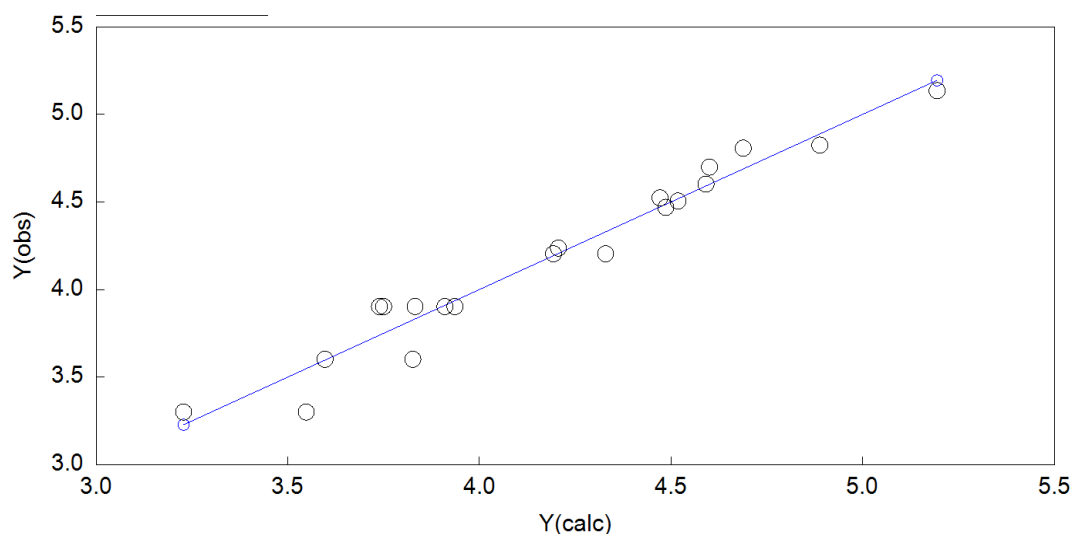
Número de descriptor	Nombre del descriptor	Descripción
X732 - minHBint6	Descriptor de tipo de átomo de estado electrotopológico	Descriptores mínimos de estado E de resistencia para enlaces de hidrógeno potenciales de longitud de trayectoria 6
X464 - nBondsS2	Descriptor de recuento de enlaces	Número total de enlaces simples (incluidos los enlaces a hidrógenos, excluidos los enlaces aromáticos)
X311 - GATS5c	Descriptor de auto correlación Geary	Auto correlación de Geary: retraso 5/ponderado por cargas
X1205 - Weta1.unity	Descriptor WHIM	Descriptores holísticos descritos por Todeschini
X448 - VE1_Dzs	Descriptor de matriz de Barysz	Suma de coeficientes del último vector propio de la matriz de Barysz/ponderado por el estado I
X892 - BIC2	Descriptor de contenido de información de enlaces	Índice de contenido de información de enlaces (simetría de vecindad de 2 órdenes)

Acorde con los parámetros matemáticos mostrados en la **Tabla 5**, el modelo cumple con los requisitos para predecir la actividad biológica de nuevas moléculas.

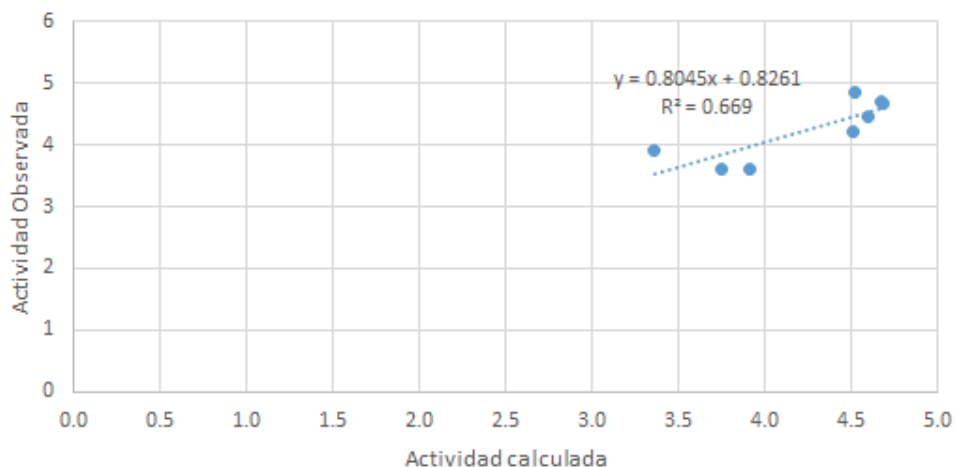
Tabla 5. Valores estadísticos de la línea celular *P. aeruginosa*

R	R ²	R ^{2adj}	s	F_QSAR	Q ²	R ² - Q ²
0.978	0.9559	0.9355	0.131	46.912	0.930	0.0529

En la **Gráfica 6** se muestra el análisis de correlación del conjunto de entrenamiento cuya de R^{2adj} es 0.9355, en la que se observa una buena relación entre la actividad observada y la actividad calculada. Al realizar la validación con el conjunto de prueba en la **Gráfica 7**, se observa que el valor de R² es de 0.665. Veerasamy y colaboradores indican que un modelo QSAR desarrollado puede aceptarse cuando cumplen con el valor mínimo recomendado de R² ≥ 0.6, por lo tanto se ha utilizado este modelo para el diseño de nuevas moléculas, sin embargo, se recomienda realizar una búsqueda más exhaustiva de otras moléculas y ampliar el número de compuestos para la construcción de un nuevo y mejor modelo QSAR.



Gráfica 6. Análisis de correlación del modelo seleccionado de *P. aeruginosa* con el grupo de entrenamiento.



Gráfica 7. Análisis de correlación del modelo seleccionado de *P. aeruginosa* con el grupo de prueba.

7.6 Línea celular HeLa

Se diseñó el modelo en la línea celular HeLa con 20 compuestos que corresponden al conjunto de entrenamiento y 8 compuestos para el conjunto de prueba, siendo el 70% y 30% respectivamente. Se obtuvo la ecuación 6 del conjunto de entrenamiento:

$$Y1 = -0.4761 (\pm 0.2890) X943 + 1.4124 (\pm 0.5471) X1096 - 0.0158 (\pm 0.0058) X2 + 5.2739 (\pm 0.7872) \quad (\text{Ecuación 6})$$

El programa informático generó 5 modelos (Anexo, apartado VIII), siendo el tercer modelo el más predictivo conformado con tres descriptores significativos, debido a que se encontraban por encima del valor de *t-student* (≥ 1.74). Los descriptores en el modelo diseñado se pueden observar en la **Tabla 6**, además, en el Anexo, apartado IX se muestra la matriz de correlación, indicando una correlación significativa entre los descriptores.

Tabla 6. Descriptores utilizados para el diseño del modelo en la línea celular HeLa

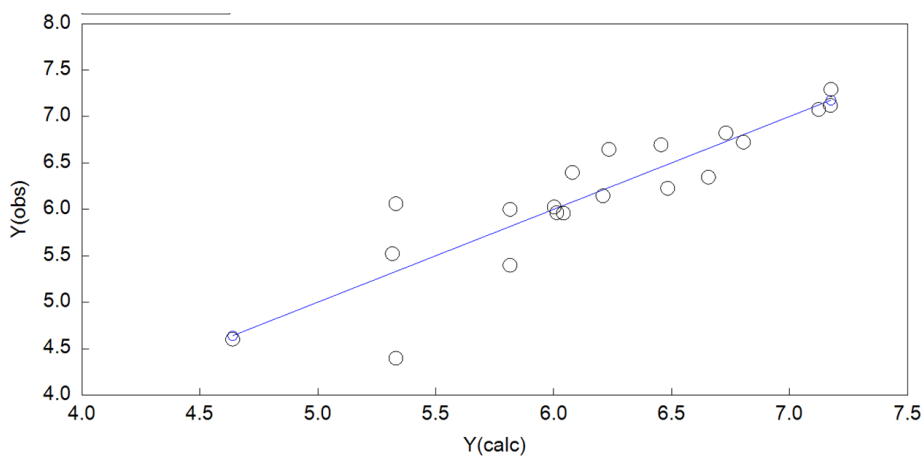
Número de descriptor	Nombre del descriptor	Descripción
X943 - MDEN-22	Descriptor MDE	Borde de la distancia molecular entre todos los nitrógenos secundarios
X1096 - BalabanJ	Índice J de Balaban	Valor J de Balaban para una molécula
X2 - ALogp2	Descriptor ALOGP	Cuadrado de ALogP

En la **Tabla 7** se muestran los valores estadísticos obtenidos, por ello el modelo construido cumple con los requisitos para predecir nuevas moléculas.

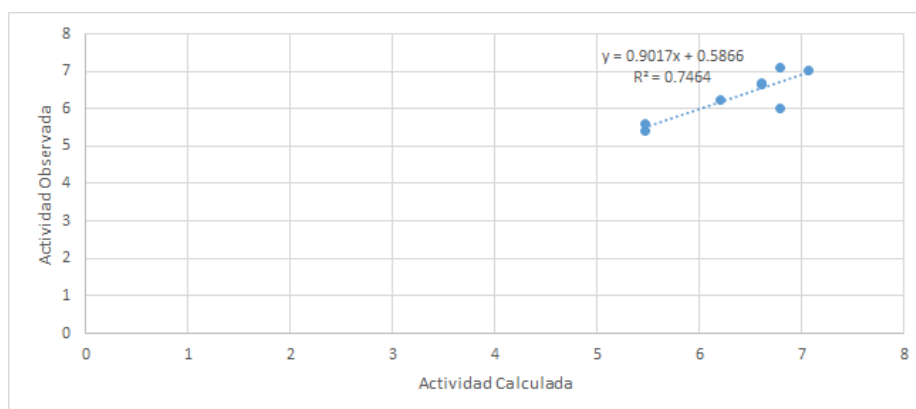
Tabla 7. Valores estadísticos de la línea celular HeLa

R	R ²	R ² _{adj}	s	F_QSAR	Q ²	R ² - Q ²
0.895	0.8018	0.7646	0.37	21.57	0.651	0.1508

En vista de que al analizar y comparar los demás modelos generados, presentan un valor de R² más cercano a 1, pero algunos de los descriptores no son significativos y no son adecuados para la predicción de la actividad biológica, razón por la cual se descartó el resto de los modelos. En la **Gráfica 8** se muestra el análisis de correlación del conjunto de entrenamiento con R²_{adj} de 0.7646 y en la **Gráfica 9** se muestra que al realizar la validación del conjunto de prueba se obtiene una R² de 0.7464.



Gráfica 8. Análisis de correlación del modelo seleccionado de la línea celular HeLa con el grupo de entrenamiento



Gráfica 9. Análisis de correlación del modelo seleccionado de la línea celular HeLa con el grupo de prueba

7.7 Línea celular HCT-116

El programa informático permitió generar 6 modelos (Anexo, apartado X) siendo el quinto modelo el más predictivo, el cual contiene un conjunto de entrenamiento conformado por 23 compuestos y un conjunto de prueba con 4 compuestos, un 85% y 15%, respectivamente. La ecuación resultante fue la siguiente:

$$Y1 = - 1.0132 (\pm 0.5596) X249 + 0.2065 (\pm 0.0594) X1235 - 8.4561 (\pm 2.5451) X263 - 0.0682 (\pm 0.0121) X1089 + 0.5229 (\pm 0.1155) X569 + 8.0716 (\pm 0.4907) \quad (\text{Ecuación 7})$$

Los descriptores en el modelo obtenido se pueden observar en la **Tabla 8**, además, en el apartado XI del Anexo, se muestra la matriz de correlación, indicando una correlación significativa entre los descriptores.

Tabla 8. Descriptores utilizados para el diseño del modelo en la línea celular HCT-116

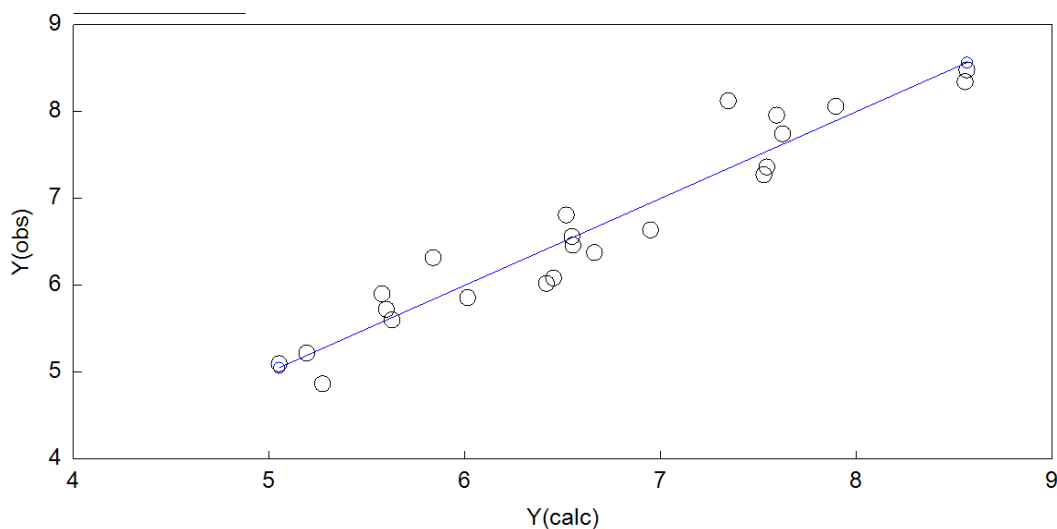
Número de descriptor	Nombre del descriptor	Descripción
X249 - AATSC7s	Descriptor de auto correlación de Broto-Moreau centrado promedio	Auto correlación centrada promedio de Broto-Moreau-rezago 7/ponderado por I-estado
X1235 - HBD1	HBD1	Número de donantes de enlaces de hidrógeno (HBD), HBD1
X263 - MATS5m	Descriptor de auto correlación de Moran	Autocorrelación de Moran- retraso 5/ponderado por masa
X1089 - nAtomP	Descriptor de sistema más grande	Número de átomos en el sistema pi más grande
X569 - C2SP3	Descriptor de tipos de carbono	Carbono enlazado individualmente unido a otros dos carbonos

En la **Tabla 9** se muestran los valores estadísticos obtenidos, por ello el modelo construido cumple con los requisitos para predecir nuevas moléculas.

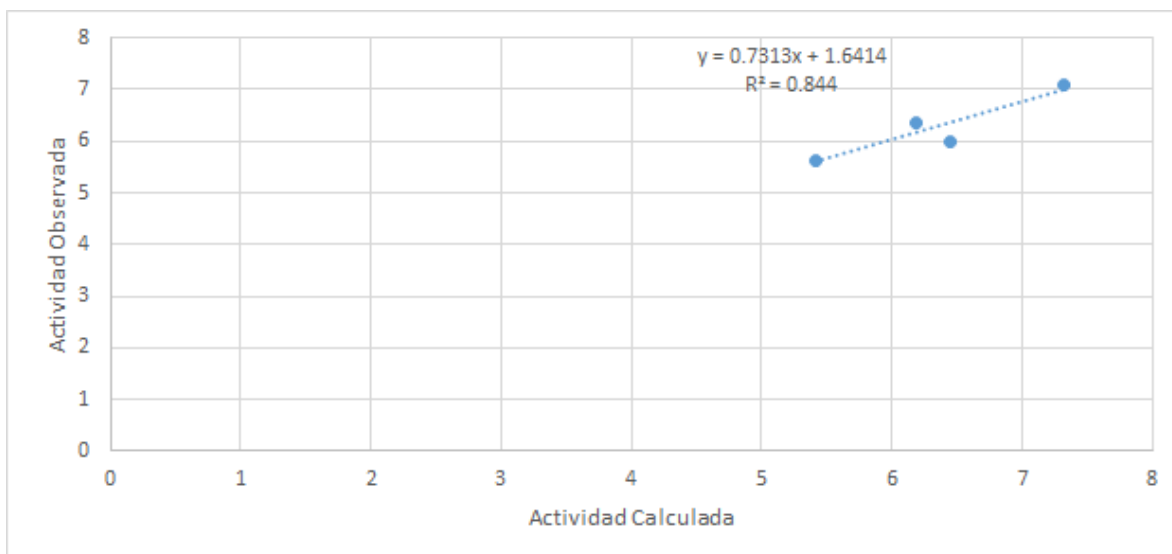
Tabla 9. Valores estadísticos de la línea celular HCT-116

R	R ²	R ^{2adj}	s	F_QSAR	Q ²	R ² - Q ²
0.96	0.9213	0.8981	0.347	39.793	0.856	0.0653

En la **Gráfica 10** se muestra el análisis de correlación del conjunto de entrenamiento con R^{2adj} de 0.8981 y en la **Gráfica 11** se muestra la validación del conjunto de prueba donde se obtiene una R² de 0.844.



Gráfica 10. Análisis de correlación del modelo seleccionado de la línea celular HCT-116 con el grupo de entrenamiento



Gráfica 11. Análisis de correlación del modelo seleccionado de la línea celular HCT-116 con el grupo de prueba

7.8 Propuesta de nuevas moléculas

Una vez establecida la calidad predictiva del modelo construido, se usó la ecuación de cada línea celular para predecir la actividad biológica de un nuevo grupo de compuestos (**Tabla 10**), los cuales se diseñaron tomando en cuenta los descriptores más relevantes de cada modelo QSAR. En total se propusieron 20 moléculas, para cada uno se predijo su actividad obtenida en cada línea celular, la mayoría de los derivados conservan el esqueleto estructural de la porfirina, a excepción de algunos compuestos donde se sustituyeron las unidades de pirrol por unidades de tiazol o furano.

En la línea celular *E. coli* se obtuvieron 5 moléculas (B, G, I, P y Q) con una actividad calculada en el intervalo de 5.5 - 8 unidades logarítmicas, siendo la molécula P la más activa con pIC_{50} de 8.02, en comparación con la molécula experimental cuya pIC_{50} es de 6.09 (**Figura 3**). Las moléculas K, N, O, R, S y T presentaron una actividad calculada en el intervalo de pIC_{50} 4.5 - 5 contra *P. aeruginosa*, donde la molécula K presentó la mayor actividad $pIC_{50} = 5.03$.

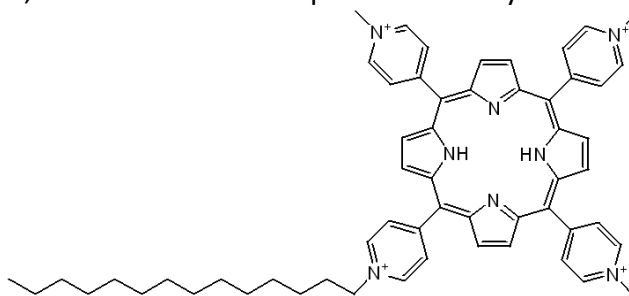


Figura 3. Estructura química de la molécula con mayor actividad experimental de *E. coli*

Para la línea celular HeLa, las moléculas A, E, F, L, M y R muestran una actividad dentro del intervalo de pIC_{50} 7 - 8; la molécula M tuvo una actividad calculada mayor que la molécula experimental cuya pIC_{50} es de 7.57 (**Figura 4**) y 7.29, respectivamente. Por último, en la línea celular HCT-116 se obtuvieron 8 moléculas (C, D, F, H, J, K, L y O) en el intervalo de 8.5 - 9 unidades logarítmicas, resaltando que las moléculas D, L y O presentaron una actividad mayor a las encontradas en la literatura ($pIC_{50} = 8.48$), siendo la molécula D con mayor actividad calculada $pIC_{50} = 9.17$.

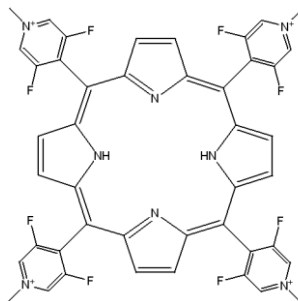
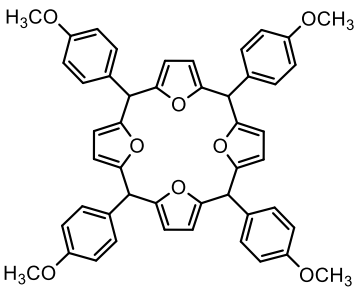
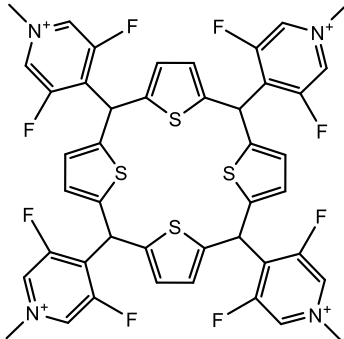
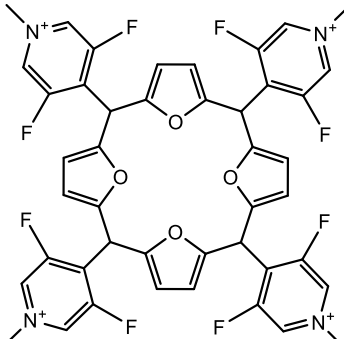


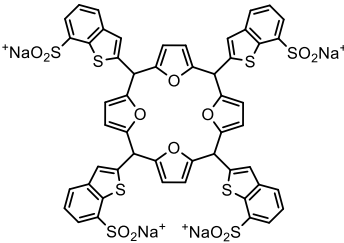
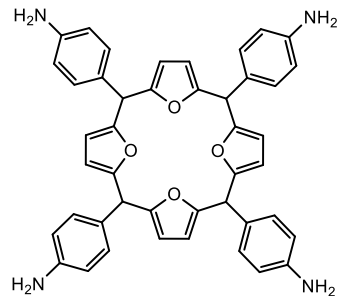
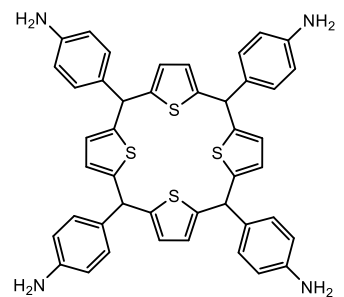
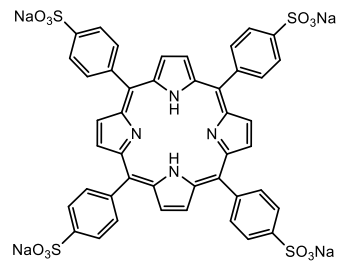
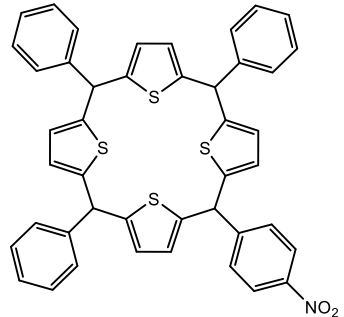
Figura 4. Estructura química de la molécula con mayor actividad experimental de la línea celular HeLa

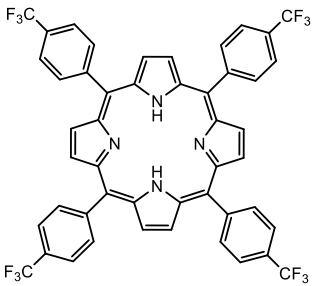
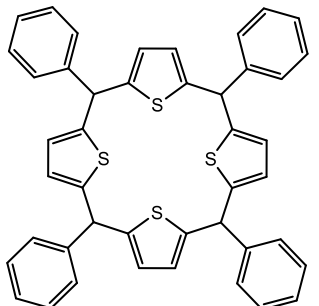
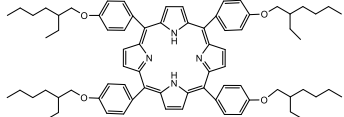
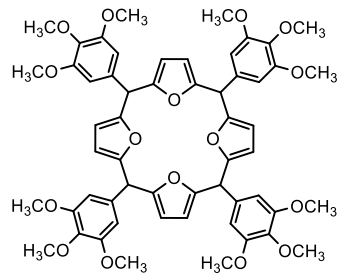
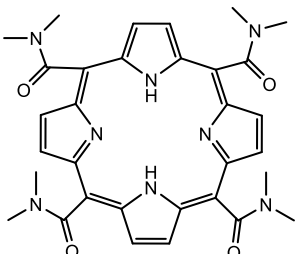
Con base en los modelos QSAR descritos anteriormente, se mostró una correlación positiva entre el descriptor de número de donantes de hidrógeno y el descriptor de carbono unido a otros carbonos. El descriptor de enlaces de hidrógeno más simple es una variable

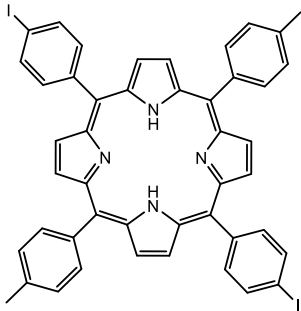
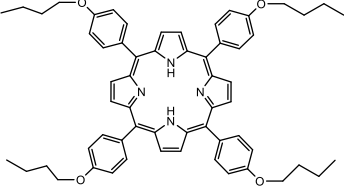
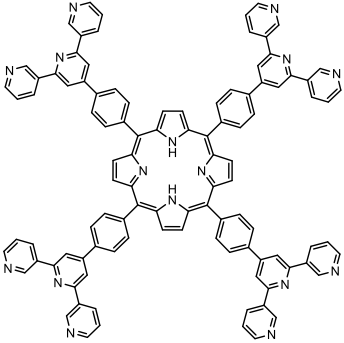
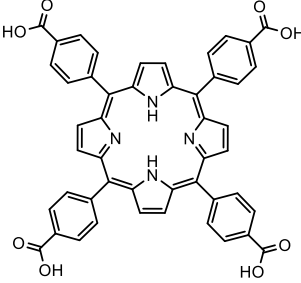
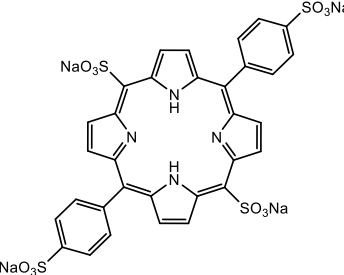
indicadora, que toma el valor de 1 cuando una molécula o sustituyente es capaz de formar enlaces de hidrógeno o 0 cuando no lo es. La capacidad de enlace de hidrógeno se divide en: donante de enlace H (HD) y la capacidad aceptora de enlace H (HA). Así, grupos como -OH, NH₂ y -COOH tienen valores de HD de 1 y valores de HA de 1. Mientras que grupos como -OCH₃ y -COOCH₃ tienen valores de HD de 0, pero tienen valores de HA de 1 (Dearden & Cronin 2005), por lo que fueron algunos de los sustituyentes que se incorporaron a las moléculas propuestas.

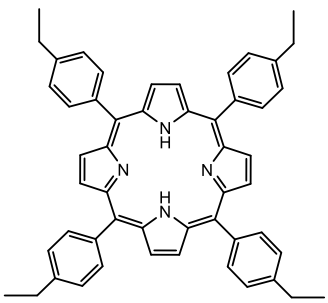
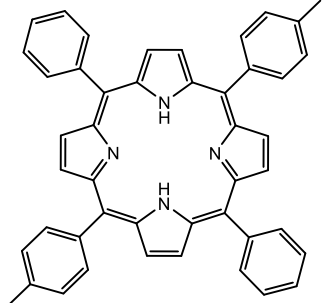
Tabla 10. Estructuras de las moléculas propuestas con actividad predicha en las diferentes actividades biológicas (pIC₅₀).

Molécula	Estructura	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	HeLa	HCT-116
A		3.90	2.59	7.01	7.14
B		5.62	3.71	6.32	7.30
C		5.32	3.99	5.48	8.59

Molécula	Estructura	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	HeLa	HCT-116
D		4.67	3.15	5.13	9.17
E		3.61	2.59	7.08	7.68
F		4.29	2.17	7.03	8.77
G		5.76	3.73	6.70	5.32
H		4.19	2.16	6.03	8.65

Molécula	Estructura	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	HeLa	HCT-116
I		5.56	3.13	5.72	7.21
J		3.94	2.14	6.36	8.59
K		5.00	5.03	6.43	12.51
L		4.02	3.33	7.12	9.09
M		3.76	3.82	7.57	7.04

Molécula	Estructura	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	HeLa	HCT-116
N		3.65	4.98	6.27	5.15
O		4.47	4.80	6.57	9.13
P		8.02	3.57	2.53	0.49
Q		5.59	2.95	6.63	5.82
R		4.84	4.67	7.05	6.39

Molécula	Estructura	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	HeLa	HCT-116
S		3.74	4.55	6.39	7.05
T		3.54	4.70	6.38	5.58

** Las moléculas indicadas de color azul son aquellas que se encuentran dentro del intervalo establecido de actividad y aquellas de color verde son las moléculas con mayor actividad calculada.

8. CONCLUSIÓN

Los estudios QSAR son herramientas útiles para el diseño racional de fármacos, permitiendo una predicción teórica de la actividad biológica de moléculas que incluso no han sido sintetizadas. Se logró desarrollar y analizar modelos QSAR de la actividad de porfirinas sobre HeLa, HCT-116, *E. coli* y *P. aeruginosa*, de manera que cumplen con los criterios mínimos de calidad estadística establecida en la literatura y con capacidad predictiva para diseñar nuevos derivados de la tetrafenilporfirina. Se diseñaron 20 nuevos derivados cuyas predicciones con los modelos QSAR, proponen que tendrán mayor actividad biológica a los compuestos reportados en la literatura sobre las actividades biológicas estudiadas. Como parte de un trabajo futuro, se recomienda hacer una búsqueda más exhaustiva de los datos de la actividad anticancerígena y antibacteriana, para hacer estudios con un mayor número de moléculas de cada línea celular y mejorar los modelos diseñados, así como la síntesis y evaluación biológica de los compuestos para validar los modelos teóricos.

9. REFERENCIAS

9.1 Referencias del marco teórico

- Ajesh, T., Saneesh, B., Asha, N., et al. (2012). *meso*-Tetrakis(*p*-sulfonatophenyl)N-Confused Porphyrin Tetrasodium Salt: A Potential Sensitizer for Photodynamic Therapy. *Journal of medicinal chemistry*, 55, 5110-5120, doi: [dx.doi.org/10.1021/jm300009q](https://doi.org/10.1021/jm300009q)
- Appell, M., Compton, D. L., & Evans, K. O. (2021). Predictive quantitative structure–activity relationship modeling of the antifungal and antibiotic properties of triazolothiadiazine compounds. *Methods and Protocols*, 4(2), 1–11, doi: <https://doi.org/10.3390/mps4010002>
- Banfi, S., Caruso, E., Buccafurni, L., et al. (2006). Antibacterial activity of tetraaryl-porphyrin photosensitizers: An in vitro study on Gram-negative and Gram positive bacteria. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 85, 28-38, doi: [10.1016/j.jphotobiol.2006.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2006.04.003)
- Dearden, J., & Cronin, M. (2005). *Introduction to the Principles of Drug Design and Action*, Chapter 6.
- Deeb, O. (2012). Recent Applications of Quantitative Structure-Activity Relationships in Drug Design. *Medicinal Chemistry and Drug Design*, Recuperado de: <http://www.intechopen.com/books/medicinal-chemistry-and-drug-design/recent-applications-of-quantitative-structure-activity-relationships-in-drug-design> [Consultado el 11 de noviembre de 2021]
- Ensuncho, A., Robles, J., & Figueredo, S. (2017). Modeling Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) of Derivatives 5-(5-Nitroheteroaryl)-1,3,4-thiadiazols with Leishmanicidal Activity. *Información tecnológica*, 28(2), 191-202, doi: [http://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642017000200020](https://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642017000200020)
- INEGI (2021). Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Comunicado de prensa 105.
- Jensen, T., Graca, M., Vicente, H., et al. (2010). Effect of overall charge and charge distribution on cellular uptake, distribution and phototoxicity of cationic porphyrins in HEP2 cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 100, 100-111, doi: [10.1016/j.jphotobiol.2010.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2010.05.007)
- Jurczak, A., Szramka, B., Grinholc, M., et al. (2008). Photodynamic effect of lanthanide derivatives of *meso*-tetra(N-methyl-4-pyridyl)porphine against *Staphylococcus aureus*. *Acta Biochimica Polonica*, 55(3), 581-585, doi: https://doi.org/10.18388/abp.2008_3064
- Kurniawan, F., Miura, Y., Kartasmita, R., et al. (2018). In Silico Study, Synthesis, and Cytotoxic Activities of Porphyrin Derivatives. *Pharmaceuticals*, 11(8), 1-18, doi: [10.3390/ph11010008](https://doi.org/10.3390/ph11010008)

- Kwon, S., Bae, H., Jo, J., & Yoon, S. (2019). Comprehensive ensemble in QSAR prediction for drug discovery. *BMC Bioinformatics*, 20(521), 1-12, doi: <https://doi.org/10.1186/s12859-019-3135-4>
- Lin, Y., Zhou, T., & Xie, Y. (2020). Chemical approaches for the enhancement of porphyrin skeleton-based photodynamic therapy. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 35(1), 1080-1099, doi: <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1755669>
- Meng, S., Xu, Z., Hong, G., et al. (2015). Synthesis, characterization and *in vitro* photodynamic antimicrobial activity of basic amino acid-porphyrin conjugates. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 92, 35-48, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.12.029>
- Min Park, J., Hong, K., Lee, H., & Jang, W. (2021). Bioinspired Applications of Porphyrin Derivatives. *Accounts of chemical research*, 54, 2249-2260, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00114>
- Obata, M., Hirohara, S., Sharyo, K., et al. (2007). Sugar-dependent photodynamic effect of glycoconjugated porphyrins: A study on photo cytotoxicity, photophysical properties and binding behavior to bovine serum albumin (BSA). *Biochimica et Biophysica Acta*, 1770, 1204–1211, doi: [10.1016/j.bbagen.2007.03.011](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2007.03.011)
- Ormond, A., & Freeman, H. (2013). Effects of substituents on the photophysical properties of symmetrical porphyrins. *Dyes and Pigments*, 96, 440-448, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2012.09.011>
- Patel, H., Noolvi, M., Sharma, P., et al. (2014). Quantitative structure-activity relationship (QSAR) studies as a strategic approach in drug discovery. *Medicinal Chemistry Research*, 23, 4991-5007, doi: [10.1007/s00044-014-1072-3](https://doi.org/10.1007/s00044-014-1072-3)
- Reddi, E., Ceccon, M., Valduga, G., et al. (2002). Photophysical Properties and Antibacterial Activity of Meso-substituted Cationic Porphyrins. *Photochemistry and Photobiology*, 75(5), 462-470, doi: [10.1562/0031-8655\(2002\)075<0462:ppaaao>2.0.co;2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2002)075<0462:ppaaao>2.0.co;2)
- Seyfried, T., Flores, R., Poff, A., & Agostino, D. (2013). Cancer as a Metabolic Disease: Implications for Novel Therapeutics. *Oxford Journals*, 1-46. Recuperado de <http://carcin.oxfordjournals.org/>
- Solórzano, P. (2018). Las infecciones bacterianas y su resistencia a los antibióticos. Caso de estudio: Hospital Oncológico “Dr. Julio Villacreses Colmont Solca”, Portoviejo. *Universidad y Sociedad*, 10(5), 2019-223. Recuperado de <http://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus>
- Souza, D., Gomez, A., Santos, R., et al. (2013). Synthesis and Biological Activity of Porphyrins. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, (10), 97-102, doi: [10.2174/1570193X11310010008](https://doi.org/10.2174/1570193X11310010008)

- Spesia, M., Lazzeri, D., Pascual, L., et al. (2005). Photoinactivation of *Escherichia coli* using porphyrin derivatives with different numbers of cationic charges. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 44, 289-295, doi: [10.1016/j.femsim.2004.12.00](https://doi.org/10.1016/j.femsim.2004.12.00)
- Stojiljkovic, I., Evavold, B., & Kumar, V. (2001). Antimicrobial properties of porphyrins. *Ashley publications*, 10(2), 309-320, doi: <https://doi.org/10.1517/13543784.10.2.309>
- Taxak, N., & Bharatam, RV. (2013). 2D QSAR Study for Gemfibrozil Glucuronide as the Mechanism-based inhibitor of CYP2C8. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75(6), 680-687, doi: [10.4103/0250-474X.124766](https://doi.org/10.4103/0250-474X.124766)
- Veerasamy, R., Rajak, H., Jain, A., et al. (2011). Validation of QSAR Models - Strategies and Importance. *International Journal of Drug Design and Discovery*, 2(3), 511-519, Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/284566093_Validation_of_QSAR_Models_-_Strategies_and_Importance [Consultado de 11 de noviembre de 2021]
- Verma, J., Khedkar, V., & Coutinho, E. (2010). 3D-QSAR in Drug Design - A Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10, 95-115, doi: [10.2174/156802610790232260](https://doi.org/10.2174/156802610790232260)
- Wu, L., & Qu, X. (2014). Cancer biomarker detection: recent achievements and challenges. *Royal society of chemistry*, 44(10), 2963-2997, doi: [10.1039/c4cs00370e](https://doi.org/10.1039/c4cs00370e)

9.2 Referencias de la base de datos

- Ajesh, T., Saneesh, B., Asha, N., et al. (2012). *meso*-Tetrakis(*p*-sulfonatophenyl)N-Confused Porphyrin Tetrasodium Salt: A potential Sensitizer for Photodynamic Therapy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(11), 5110-5120, doi: <https://doi.org/10.1021/jm300009q>
- Alves, E., Costa, L., Carvalho, M., et al. (2009). Charge effect on the photoinactivation of gram-negative and gram-positive bacteria by cationic meso-substituted porphyrins. *BMC Microbiology*, 9, 1-13, doi: [10.1186/1471-2180-9-70](https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-70)
- Babu, B., Soy, C., Mack, J., & Nyokong, T. (2020). Non-aggregated lipophilic water-soluble tin porphyrins as photosensitizers for photodynamic therapy and photodynamic antimicrobial chemotherapy. *New Journal of Chemistry*, 44(26), 11006-11012, doi: [10.1039/d0nj01564d](https://doi.org/10.1039/d0nj01564d)
- Banfi, S., Caruso, E., Buccafurni, L., et al. (2006). Antibacterial activity of tetraarylporphyrin photosensitizers: An in vitro study on Gram negative and Gram positive bacteria. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 85(1), 28-38, doi: [10.1016/j.jphotobiol.2006.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2006.04.003)
- Banfi, S., Caruso, E., Buccafurni, L., et al. (2006). Comparison between 5,10,15,20-tetraaryl- and 5,15-diarylporphyrins as photosensitizers: Synthesis, photodynamic activity, and quantitative structure-activity relationship modeling. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(11), 3293-3304, doi: [10.1021/jm050997m](https://doi.org/10.1021/jm050997m)

- Banfi, S., Caruso, E., Caprioli, S., et al. (2004). Photodynamic effects of porphyrin and chlorin photosensitizers in human colon adenocarcinoma cells. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 12(18), 4853-4860, doi: [10.1016/j.bmc.2004.07.011](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.07.011)
- Caruso, E., Cerbara, M., Malacarne, C., et al. (2019). Synthesis and photodynamic activity of novel non-symmetrical diaryl porphyrins against cancer cell lines. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 195, 39-50, doi: [10.1016/j.jphotobiol.2019.04.010](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.04.010)
- Dingswayo, S., Babu, B., Prinsloo, E., Mack, J., & Nyokong, T. (2020). A comparative study of the photo physicochemical and photodynamic activity properties of meso-4-methylthiophenyl functionalized Sn(IV) tetraaryl porphyrins and triarylcorroles. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 24(9), 1138-1145, doi: [10.1142/S1088424620500273](https://doi.org/10.1142/S1088424620500273)
- Flórido, A., Saraiva, N., Cerqueira, S., et al. (2019). The manganese(III) porphyrin MnTnHex-2-PyP 5+ modulates intracellular ROS and breast cancer cell migration: Impact on doxorubicin-treated cells. *Redox Biology*, 20, 367-378, doi: [10.1016/j.redox.2018.10.016](https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.10.016)
- Granet, R., Faure, R., et al. (2019). Enhanced cytotoxicity of gold porphyrin complexes after inclusion in cyclodextrin scaffolds adsorbed on polyethyleneimine-coated gold nanoparticles. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 29(9), 1065-1068, doi: [10.1016/j.bmcl.2019.03.003](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.03.003)
- Guern, L., Ouk, S., Yezhan, I., et al. (2021). Photophysical and bactericidal properties of pyridinium and imidazolium porphyrins for photodynamic antimicrobial chemotherapy. *Molecules*, 26(4), 1-21, doi: [10.3390/molecules26041122](https://doi.org/10.3390/molecules26041122)
- Halder, N., Dzhemileva, U., Ramazanov, R., et al. (2020). Comparative in vitro Studies of the Topoisomerase I Inhibition and Anticancer Activities of Metallated N-Confused Porphyrins and Metallated Porphyrins. *ChemMedChem*, 15(7), 632-642, doi: [10.1002/cmdc.201900633](https://doi.org/10.1002/cmdc.201900633)
- Hynek, J., Koncošová, M., Zelenka, J., et al. (2018). Phosphinatophenyl Porphyrins tailored for high photodynamic efficacy. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 16(39), 7274-7281, doi: [10.1039/c8ob01984c](https://doi.org/10.1039/c8ob01984c)
- Ikeda, A., Satake, S., Mae, T., et al. (2017). Photodynamic Activities of Porphyrin Derivative-Cyclodextrin Complexes by Photoirradiation. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 8(5), 555-559, doi: [10.1021/acsmchemlett.7b00098](https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.7b00098)
- Ko, J., Yun, J., Kang, S., et al. (2007). Synthesis and in vitro photodynamic activities of water-soluble fluorinated tetrapyrrolyl porphyrin as tumor photosensitizers. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17(10), 2789-2794, doi: [10.1016/j.bmcl.2007.02.083](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.02.083)
- Kurniawan, F., Miura, Y., Kartasasmita, R., et al. (2018). In silico study, synthesis, and cytotoxic activities of porphyrin derivatives. *Pharmaceuticals*, 11(1), 1-18, doi: [10.3390/ph11010008](https://doi.org/10.3390/ph11010008)
- Ie, G., Sol, V., Ouk, C., et al. (2017). Enhanced Photobactericidal and Targeting Properties of a Cationic Porphyrin following the Attachment of Polymyxin B. *Bioconjugate Chemistry*, 28(9), 2493-2506, doi: [10.1021/acs.bioconchem.7b00516](https://doi.org/10.1021/acs.bioconchem.7b00516)

- Malacarne, C., Banfi, S., Alberton, S., & Caruso, E. (2019). Photodynamic activity of new photosensitizers obtained from 5,10,15,20-tetrapentafluorophenylporphyrin. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 23(9), 1047-1056, doi: [10.1142/S1088424619500962](https://doi.org/10.1142/S1088424619500962)
- Marydasan, B., Nair, R., Saneesh, B., et al. (2019). Picolyl Porphyrin Nanostructures as a Functional Drug Entrant for Photodynamic Therapy in Human Breast Cancers. *ACS Omega*, 4(7), 12808-12816, doi: [10.1021/acsomega.9b01380](https://doi.org/10.1021/acsomega.9b01380)
- Meng, S., Xu, Z., Hong, G., et al. (2015). Synthesis, characterization and in vitro photodynamic antimicrobial activity of basic amino acid-porphyrin conjugates. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 92, 35-48, doi: [10.1016/j.ejmech.2014.12.029](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.12.029)
- Neves, M., Joao, T., Magaraggia, M., et al. (2004). Synthesis and Antibacterial Activity of New Poly-S-lysine-Porphyrin conjugates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 16(47), 6649-6652, doi: [10.1021/jm040802v](https://doi.org/10.1021/jm040802v)
- Obata, M., Hirohara, S., Sharyo, K., et al. (2007). Sugar-dependent photodynamic effect of glycoconjugated porphyrins: A study on photocytotoxicity, photophysical properties and binding behavior to bovine serum albumin (BSA). *Biochimica et Biophysica Acta*, 1770(8), 1204-1211, doi: [10.1016/j.bbagen.2007.03.011](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2007.03.011)
- Özkan, M., Keser, Y., Ahmet, K., & Dönüs, T. (2020) Glycosylated porphyrin-cucurbituril conjugate for photodynamic inactivation of bacteria and doxorubicin carriage for anticancer drug delivery. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 23(11), 1406-1413, doi: <https://doi.org/10.1142/S1088424619501578>
- Rangasamy, S., Ju, H., Um, S., et al. (2015). Mitochondria and DNA Targeting of 5,10,15,20-Tetrakis(7-sulfonatobenzo[b]thiophene)Porphyrin-Induced Photodynamic Therapy via Intrinsic and Extrinsic Apoptotic Cell Death. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(17), 6864-6874, doi: [10.1021/acs.jmedchem.5b01095](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01095)
- Reddi, E., Ceccon, M., Valduga, G., et al. (2002). Photophysical Properties and Antibacterial Activity of Meso-substituted Cationic Porphyrins. *Photochemistry and Photobiology*, 75(5), 462-470, doi: [10.1562/0031-8655\(2002\)075<0462:ppaaao>2.0.co;2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2002)075<0462:ppaaao>2.0.co;2)
- Sengupta, D., Mazumdar, H., Mukherjee, A., et al. (2018). Benzamide porphyrins with directly conjugated and distal pyridyl or pyridinium groups substituted to the porphyrin macrocycles: Study of the photosensitising abilities as inducers of apoptosis in cancer cells under photodynamic conditions. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 178, 228-236, doi: [10.1016/j.jphotobiol.2017.11.014](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.11.014)

10. ANEXOS

Apartado I. Modelos diseñados de la línea celular MDA-MB-231

No. Descriptor	Descriptores				Parámetros estadísticos				
	1	2	3	4	R	R2adj	F_QSAR	Q2	R2-Q2
1	X847				0.97	0.9353	174.479	0.894	0.0467
	X882				0.958	0.9111	124.009	0.848	0.0705
	X423				0.957	0.9085	120.112	0.845	0.0711
	X422				0.956	0.9051	115.505	0.843	0.07
	X397				0.95	0.8944	102.668	0.825	0.0782
2	X1027	X1168			0.993	0.9822	331.637	0.972	0.0131
	X1087	X1027			0.993	0.9821	330.301	0.971	0.0141
	X1068	X1027			0.992	0.9808	307.866	0.963	0.021
	X1167	X1027			0.992	0.9808	306.703	0.963	0.021
	X1168	X1026			0.992	0.9797	291.102	0.972	0.0111
3	X279	X1133	X469		0.998	0.9946	742.214	0.991	0.005
	X218	X1167	X469		0.998	0.994	662.69	0.99	0.0055
	X279	X1065	X134		0.997	0.9919	492.425	0.988	0.0059
	X279	X1168	X807		0.997	0.9919	490.454	0.958	0.0359
	X279	X1087	X807		0.997	0.9917	479.721	0.955	0.0388
4	X1185	X273	X787	X262	0.999	0.9984	1839.905	0.997	0.0019
	X1185	X213	X787	X262	0.999	0.9982	1679.703	0.996	0.0028
	X1185	X273	X789	X262	0.999	0.998	1484.473	0.996	0.0027
	X1185	X273	X753	X262	0.999	0.998	1480.257	0.996	0.0027
	X1185	X273	X908	X262	0.999	0.9979	1420.456	0.996	0.0026

Apartado II. Modelos diseñados de la línea celular MCF-7

No. Descriptor	Descriptores						Parámetros estadísticos				
	1	2	3	4	5	6	R	R2adj	F_QSAR	Q2	R2-Q2
1	X733						0.855	0.7145	46.056	0.657	0.0734
	X117						0.826	0.663	36.407	0.575	0.1067
	X652						0.824	0.6603	35.992	0.604	0.0752
	X106						0.821	0.6549	35.153	0.571	0.103
	X105						0.82	0.6539	35.008	0.508	0.1651
2	X733	X1185					0.93	0.8474	50.967	0.82	0.0443
	X447	X478					0.918	0.8224	42.688	0.782	0.0602
	X733	X1134					0.916	0.82	41.987	0.782	0.058
	X117	X1259					0.912	0.81	39.367	0.751	0.0801
	X733	X1098					0.911	0.8088	39.07	0.772	0.058
3	X336	X262	X160				0.966	0.9192	69.239	0.895	0.0377
	X1136	X1315	X696				0.959	0.9043	57.666	0.893	0.0272
	X1320	X1136	X696				0.959	0.9041	57.543	0.89	0.0301
	X1136	X1328	X696				0.958	0.9017	56.033	0.879	0.0391
	X1342	X1136	X696				0.958	0.9015	55.937	0.878	0.0399
4	X1195	X260	X775	X281			0.979	0.9475	82.244	0.924	0.0352
	X1195	X260	X774	X281			0.979	0.9475	82.202	0.924	0.0352
	X1152	X260	X775	X281			0.979	0.9462	80.081	0.923	0.0351
	X1152	X260	X774	X281			0.979	0.9457	79.421	0.923	0.0348
	X1149	X260	X775	X281			0.977	0.9426	74.902	0.92	0.0354
5	X741	X1238	X652	X1212	X225		0.995	0.9853	242.123	0.952	0.0374
	X664	X1238	X419	X295	X1085		0.995	0.9849	235.849	0.857	0.1321
	X324	X1320	X741	X775	X283		0.994	0.9804	180.649	0.963	0.0228
	X1232	X682	X723	X339	X419		0.994	0.9789	168.257	0.952	0.0328
	X1087	X1320	X295	X912	X419		0.994	0.9788	166.845	0.959	0.0257
6	X706	X118	X1081	X663	X1228	X262	0.998	0.9946	558.251	0.99	0.0064
	X1320	X741	X1136	X864	X552	X579	0.995	0.9849	196.57	0.952	0.0379
	X1229	X741	X653	X1238	X774	X198	0.997	0.9918	365.657	0.98	0.0146
	X1229	X741	X653	X1238	X775	X198	0.997	0.9914	348.143	0.986	0.0083
	X653	X741	X1083	X1238	X774	X198	0.996	0.9891	274.311	0.822	0.1708

Apartado III. Modelos diseñados de *S. aureus*

No.	Descriptores					Parámetros estadísticos				
Descriptor	1	2	3	4	5	R	R2adj	F QSAR	Q2	R2-Q2
1	X-310					0.785	0.5835	19.213	0.501	0.1146
	X-115					0.742	0.5134	14.718	0.414	0.1369
	X-789					0.706	0.4563	11.911	0.338	0.1601
	X-818					0.701	0.4485	11.574	0.334	0.157
	X-1267					0.693	0.437	11.091	0.284	0.1963
2	X-866	X-310				0.933	0.848	37.256	0.795	0.0764
	X-848	X-310				0.93	0.8403	35.208	0.757	0.1079
	X-305	X-310				0.929	0.8377	34.541	0.787	0.0756
	X-867	X-310				0.926	0.8316	33.102	0.779	0.0785
	X-1149	X-310				0.925	0.8286	32.417	0.788	0.0669
3	X-717	X-83	X-626			0.97	0.9233	53.169	0.844	0.097
	X-680	X-83	X-626			0.968	0.9172	48.978	0.817	0.1193
	X-622	X-83	X-626			0.968	0.9169	48.832	0.826	0.1101
	X-623	X-83	X-626			0.967	0.9154	47.909	0.815	0.1199
	X-82	X-465	X-626			0.966	0.9131	46.531	0.684	0.2492
4	X1218	X624	X183	X118		0.977	0.9353	48.007	0.906	0.0492
	X1219	X624	X183	X118		0.978	0.937	49.325	0.9	0.0564
	X1219	X620	X183	X119		0.978	0.9374	49.685	0.874	0.0827
	X1219	X620	X183	X1205		0.98	0.9428	54.567	0.912	0.0484
	X1219	X79	X243	X201		0.978	0.9359	48.471	0.888	0.0676
5	X-1107	X-258	X-115	X-395	X-830	0.979	0.9328	37.101	0.912	0.0467
	X-1218	X-197	X-115	X-421	X-830	0.979	0.9327	37.051	0.898	0.0606
	X-1107	X-258	X-115	X-369	X-830	0.979	0.9325	36.939	0.911	0.0475
	X-1218	X-197	X-115	X-395	X-830	0.979	0.9325	36.924	0.898	0.0605
	X-1060	X-1143	X-115	X-190	X-830	0.979	0.9323	36.831	0.91	0.0484

Apartado IV. Modelos diseñados de *E. coli*

No.	Descriptores						Parámetros estadísticos				
Descriptor	1	2	3	4	5	6	R	R2adj	F QSAR	Q2	R2-Q2
1	X789						0.787	0.6053	42.398	0.563	0.0569
	X747						0.779	0.5914	40.075	0.545	0.0615
	X804						0.775	0.5847	39.021	0.534	0.0661
	X764						0.774	0.5837	38.856	0.534	0.0651
	X302						0.73	0.5144	29.603	0.467	0.0654
2	X766	X60					0.899	0.7927	52.617	0.761	0.047
	X748	X1029					0.881	0.759	43.519	0.717	0.0599
	X766	X1029					0.875	0.7473	40.926	0.702	0.064
	X790	X1029					0.881	0.759	43.511	0.718	0.0588
	X806	X1029					0.877	0.7508	41.666	0.707	0.0622
3	X449	X766	X358				0.947	0.8833	69.149	0.849	0.0473
	X449	X748	X358				0.946	0.8824	68.532	0.851	0.0445
	X449	X806	X358				0.946	0.8815	67.946	0.848	0.0467
	X397	X766	X358				0.944	0.8778	65.674	0.845	0.0464
	X397	X748	X358				0.944	0.8773	65.354	0.847	0.0439
4	X309	X360	X995	X443			0.935	0.8515	39.713	0.772	0.1015
	X756	X358	X995	X417			0.934	0.8497	39.151	0.817	0.0549
	X1200	X360	X995	X417			0.934	0.8505	39.402	0.8	0.0727
	X407	X766	X730	X358			0.968	0.9257	85.15	0.874	0.0627
	X407	X806	X730	X358			0.967	0.9234	82.358	0.876	0.0587
5	X81	X338	X737	X368	X852		0.979	0.95	103.558	0.891	0.0682
	X152	X422	X806	X280	X358		0.98	0.9523	108.831	0.942	0.0191
	X152	X396	X766	X280	X358		0.98	0.952	108.151	0.942	0.0189
	X358	X304	X205	X435	X748		0.977	0.9443	92.607	0.926	0.0286
	X358	X280	X152	X422	X748		0.98	0.9502	104.056	0.939	0.0204
6	X576	X1338	X315	X806	X730	X368	0.983	0.9571	101.302	0.951	0.0156
	X576	X1338	X315	X806	X730	X381	0.983	0.957	101.256	0.951	0.0156
	X576	X1338	X315	X766	X730	X368	0.983	0.9567	100.33	0.951	0.0153
	X576	X1338	X315	X766	X730	X381	0.983	0.9566	100.284	0.951	0.0153
	X220	X1338	X339	X766	X730	X381	0.982	0.9549	96.24	0.94	0.0249

Aparato V. Matriz de correlación de los seis descriptores utilizados para el modelo de *E. coli*

	X576	X1338	X315	X806	X730	X368
X576	1	0.109	0.258	0.431	0.237	0.228
X1338	0.109	1	0.161	0.419	0.126	0.018
X315	0.258	0.161	1	0.404	0.274	0.122
X806	0.431	0.419	0.404	1	0.118	0.442
X730	0.237	0.126	0.274	0.118	1	0.541
X368	0.228	0.018	0.122	0.442	0.541	1

Apartado VI. Modelos diseñados de *P. aeruginosa*

No. Desc.	Descriptores						Parámetros estadísticos				
	1	2	3	4	5	6	R	R2adj	F_QSAR	Q2	R2-Q2
1	X617						0.791	0.6057	30.181	0.566	0.0604
	X618						0.791	0.6048	30.074	0.55	0.0756
	X619						0.781	0.5888	28.202	0.53	0.0804
	X620						0.74	0.5224	21.784	0.421	0.1266
	X566						0.736	0.5158	21.237	0.418	0.1233
2	X275	X1024					0.905	0.7984	38.631	0.742	0.0776
	X449	X299					0.896	0.7793	34.551	0.719	0.0836
	X641	X299					0.895	0.7783	34.356	0.705	0.0967
	X448	X299					0.894	0.7761	33.921	0.716	0.0836
	X371	X299					0.894	0.7755	33.816	0.714	0.0851
3	X449	X299	X645				0.934	0.8484	36.448	0.793	0.0794
	X449	X299	X892				0.927	0.8326	32.489	0.791	0.068
	X448	X299	X892				0.927	0.8324	32.466	0.793	0.0659
	X383	X299	X880				0.924	0.8265	31.168	0.788	0.0659
	X370	X299	X880				0.924	0.8265	31.17	0.788	0.0659
4	X1205	X897	X946	X449			0.958	0.8956	41.768	0.863	0.0546
	X1205	X897	X946	X448			0.957	0.8935	40.852	0.859	0.0569
	X1205	X897	X946	X384			0.956	0.8914	40.002	0.859	0.0553
	X1205	X897	X946	X410			0.956	0.8914	39.993	0.859	0.0553
	X1205	X897	X946	X435			0.956	0.8903	39.553	0.856	0.0574
5	X483	X1076	X636	X173	X1205		0.968	0.9153	42.088	0.788	0.1496
	X483	X992	X638	X234	X1205		0.965	0.9057	37.513	0.857	0.0735
	X937	X1169	X266	X640	X194		0.955	0.8803	28.954	0.815	0.0968
	X1050	X1169	X266	X448	X194		0.948	0.8635	25.047	0.821	0.0785
	X1079	X15	X205	X640	X194		0.949	0.8655	25.46	0.821	0.0799
6	X1149	X919	X1019	X1099	X1083	X89	0.971	0.9177	36.313	0.91	0.0337
	X1272	X699	X1020	X1099	X564	X119	0.969	0.9116	33.675	0.876	0.0635
	X448	X1003	X992	X64	X1205	X886	0.993	0.9801	156.778	0.965	0.0214
	X448	X1003	X974	X64	X1205	X886	0.993	0.9795	152.446	0.965	0.021
	X732	X464	X311	X1205	X448	X892	0.978	0.9355	46.912	0.903	0.0529

Apartado VII. Matriz de correlación con los seis descriptores del modelo diseñado de *P. aeruginosa*

	X732	X464	X311	X1205	X448	X892
X732	1	0.427	0.422	0.16	0.436	0.489
X464	0.427	1	0.558	0.467	0.276	0.155
X311	0.422	0.558	1	0.153	0.033	0.43
X1205	0.16	0.467	0.153	1	0.027	0.046
X448	0.436	0.276	0.033	0.027	1	0.389
X892	0.489	0.155	0.43	0.046	0.389	1

Apartado VIII. Modelos diseñados de la línea celular HeLa

No. Descriptor	Descriptores						Parámetros estadísticos				
	1	2	3	4	5	6	R	R2adj	F QSAR	Q2	R2-Q2
1	X820						0.762	0.5575	24.941	0.47	0.1108
	X207						0.757	0.5488	24.109	0.452	0.1205
	X117						0.736	0.516	21.26	0.414	0.1275
	X822						0.735	0.5148	21.161	0.424	0.1164
	X623						0.726	0.5005	20.035	0.38	0.1468
2	X319	X1139					0.866	0.7206	25.497	0.657	0.093
	X1147	X1096					0.865	0.7187	25.267	0.647	0.1013
	X774	X1139					0.858	0.7051	23.714	0.644	0.0921
	X734	X1139					0.858	0.7051	23.712	0.642	0.0941
	X729	X1139					0.852	0.6938	22.527	0.648	0.078
3	X2	X1352	X1191				0.897	0.7687	22.047	0.197	0.6082
	X943	X1096	X2				0.895	0.7646	21.57	0.651	0.1508
	X1352	X1096	X2				0.895	0.7632	21.407	0.492	0.3086
	X1355	X1096	X2				0.891	0.7561	20.629	0.629	0.1656
	X855	X1191	X2				0.891	0.7546	20.48	0.405	0.3884
4	X1259	X2	X720	X1267			0.916	0.7966	19.604	0.69	0.1494
	X1352	X2	X1096	X562			0.912	0.7869	18.539	0.629	0.2028
	X1232	X2	X1352	X1236			0.912	0.7865	18.495	0.685	0.1464
	X1208	X782	X855	X1164			0.905	0.7713	17.017	0.677	0.1424
	X1208	X1211	X855	X1164			0.903	0.7656	16.517	0.667	0.148
5	X1329	X319	X1208	X1285	X1139		0.919	0.7885	15.166	0.743	0.1011
	X2	X195	X882	X1191	X1259		0.923	0.7988	16.084	0.64	0.2117
	X814	X1164	X1352	X291	X930		0.905	0.7556	12.749	0.646	0.1739
	X221	X1164	X1352	X167	X930		0.905	0.7535	12.615	0.661	0.1574
	X957	X1164	X1352	X112	X1012		0.903	0.7494	12.363	0.6	0.2153
6	X319	X1106	X994	X1180	X230	X304	0.916	0.7643	11.267	0.611	0.2277
	X209	X1139	X317	X30	X1269	X279	0.925	0.7898	12.898	0.72	0.1362
	X325	X1000	X1115	X1286	X1155	X1180	0.921	0.7786	12.138	0.678	0.1705

Apartado IX. Matriz de correlación de los tres descriptores del modelo de la línea celular HeLa

	X943	X1096	X2
X943	1	0.058	0.055
X1096	0.058	1	0.349
X2	0.055	0.349	1

Apartado X. Modelos diseñados de la línea celular HCT-116

No.	Descriptores						Parámetros estadísticos				
Descriptor	1	2	3	4	5	6	R	R2adj	F QSAR	Q2	R2-Q2
1	X88						0.621	0.357	13.214	0.303	0.0832
	X1213						0.577	0.3015	10.498	0.248	0.0853
	X1089						0.595	0.3227	11.48	0.272	0.0814
	X1210						0.587	0.3139	11.066	0.277	0.0681
	X1141						0.579	0.3035	10.586	0.255	0.0801
2	X1213	X88					0.831	0.6597	22.324	0.576	0.1146
	X1108	X88					0.831	0.6591	22.268	0.605	0.0851
	X88	X1089					0.813	0.6269	19.482	0.552	0.1088
	X1163	X88					0.78	0.5692	15.534	0.47	0.1384
	X88	X1238					0.774	0.5588	14.93	0.475	0.1239
3	X1089	X934	X88				0.88	0.7388	21.743	0.639	0.1354
	X1213	X934	X88				0.873	0.7249	20.327	0.615	0.1474
	X1108	X934	X88				0.869	0.7157	19.461	0.628	0.1265
	X1213	X755	X88				0.863	0.7044	18.479	0.647	0.0977
	X1213	X794	X88				0.863	0.7044	18.475	0.646	0.0987
4	X88	X736	X1134	X552			0.891	0.7476	17.294	0.719	0.0745
	X88	X736	X1163	X41			0.891	0.7475	17.285	0.704	0.0894
	X88	X794	X1163	X834			0.891	0.7475	17.283	0.691	0.1024
	X88	X736	X1163	X841			0.891	0.7473	17.263	0.703	0.0902
	X88	X794	X1163	X360			0.891	0.7472	17.254	0.671	0.1221
5	X1121	X256	X263	X1241	X569		0.963	0.9067	43.752	0.864	0.0639
	X1121	X205	X263	X1137	X569		0.963	0.9062	43.508	0.868	0.0595
	X249	X1235	X263	X1089	X569		0.96	0.8981	39.793	0.856	0.0653
	X1121	X131	X263	X1241	X569		0.959	0.8959	38.854	0.86	0.0595
	X1121	X1235	X263	X1241	X569		0.959	0.8948	38.438	0.857	0.0617
6	X1023	X1177	X210	X565	X80	X101	0.95	0.8671	24.92	0.833	0.0703
	X263	X249	X569	X1158	X1121	X771	0.977	0.9383	56.78	0.908	0.0471
	X569	X1121	X1196	X1223	X281	X263	0.976	0.9351	53.802	0.908	0.0448
	X569	X1121	X1117	X1094	X281	X263	0.973	0.9261	46.931	0.892	0.0542
	X1023	X1134	X210	X250	X80	X101	0.952	0.8713	25.827	0.789	0.1174

Apartado XI. Matriz de correlación con los descriptores significativos del modelo diseñado de la línea celular HCT-116

	X249	X1235	X263	X1089	X569
X249	1	0.153	0.412	0.113	0.107
X1235	0.153	1	0.059	0.441	0.018
X263	0.412	0.059	1	0.127	0.487
X1089	0.113	0.441	0.127	1	0.013
X569	0.107	0.018	0.487	0.013	1

No. de páginas: 37

Lugar de realización: Departamento de sistemas biológicos, modalidad no presencial laboratorio N-303

Prácticas realizadas en:

Proyecto genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

Contiene:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fotografías | <input checked="" type="checkbox"/> Ilustraciones |
| <input checked="" type="checkbox"/> Gráficas | <input type="checkbox"/> Mapas |
| <input checked="" type="checkbox"/> Tablas | <input type="checkbox"/> Diagramas |
| <input type="checkbox"/> Trípticos | |

Vo.Bo. Asesor:  _____

Fecha liberación texto completo: 20211215

NOTA: La versión digital de este reporte, solo podrá ser consultada en cualquier Unidad académica de la Universidad, incluyendo a Rectoría General



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Búsqueda y análisis de información de estructuras tipo porfirinas para el diseño de nuevos compuestos

Chávez Roa, Aline

2163062344

Asesores

Interno: Méndez Cuesta, Carlos Alberto

03 de Febrero de 2022

Sistemas Biológicos
Química Farmacéutica Biológica

Búsqueda y análisis de información de estructuras tipo porfirinas para el diseño de nuevos compuestos

Chávez Roa, Aline 2163062344

Interno: Méndez Cuesta, Carlos Alberto

03 de Febrero de 2022

37

Departamento de sistemas biológicos, modalidad no presencial laboratorio N-303

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

X

X

X

20211215