

SLD158 REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE ÍNDICES TOPOGRÁFICOS HÍBRIDOS PARA ÁTOMOS

Ing. Alvaro Luis Maceo Pixa¹, Dr. Ramón Carrasco Velar², Ing. Rubén Alcolea Núñez³, Ing. Luis G. Silva Rojas⁴

1 Universidad de las Ciencias Informáticas, Cuba, almaceo@uci.cu, Carretera a San Antonio de los Baños, km 1/2, Boyeros, La Habana, Cuba.

2 Universidad de las Ciencias Informáticas, Cuba, rcarrasco@uci.cu.

3 Universidad de las Ciencias Informáticas, Cuba, ralcolea@uci.cu.

4 Universidad de las Ciencias Informáticas, Cuba, lgsilva@uci.cu.

RESUMEN: En este trabajo se muestra la forma de representación gráfica de tres índices topográficos desarrollados en el proyecto que sobre minería de grafos se ejecuta en el Centro de Desarrollo de Informática Industrial (CEDIN), con la participación además del Centro de Seguridad Ciudadana (ISEC). La visualización tridimensional de índices topográficos híbridos de una molécula se realiza por primera vez y posee la característica de la simpleza del método de cálculo y la capacidad de mostrar cómo estos índices revelan las deformaciones de la molécula al ser representados cada uno de ellos. Se desarrolló un prototipo de aplicación basado en el procedimiento logrado. Los resultados obtenidos han sido los esperados y constituyen una herramienta, tanto para el análisis estructural de moléculas a partir de las propiedades químico-físicas representadas, como elemento didáctico para la enseñanza de la química y ciencias afines al nivel medio y superior.

Palabras Clave: índices topográficos, índices híbridos, propiedades químico-físicas.

ABSTRACT: This paper shows how graphical representation of three topographic indices developed in the project on mining graph runs in the Computing Center of Industrial Development (CEDIN), also involving Public Safety Center (ISEC). The tridimensional visualization of topographical indices hybrid molecule is realized for the first time and has the characteristic of the simplicity of the method of calculation and the capability of displaying as these indices show the deformations of the molecule being represented each. We developed a prototype application based on the procedure succeeded. The results obtained were as expected and are a tool, both for structural analysis of molecules from chemical and physical properties represented as didactic element to the teaching of chemistry and related sciences to middle and upper level.

Keywords: topographic indices, hybrid indices, physic-chemical properties.

1. INTRODUCCIÓN

Con la aparición de los potentes ordenadores y el desarrollo paulatino de la realidad virtual (RV), surgen los sistemas de visualización para juegos, para la medicina, la economía, la exploración espacial, así como para la creación de laboratorios virtuales para diferentes disciplinas, ya sea con fines experimentales o educativos. En este último aspecto es

necesario destacar la importancia que ha tomado la representación gráfica de múltiples experimentos, de ahí que la RV ha servido como un medio de comunicación para aquellos profesionales vinculados a las ciencias exactas debido a que las representaciones visuales de los datos son esenciales para el análisis e interpretación de los mismos. Además, la visualización resalta las tendencias y patrones que de otra forma no resultan evidentes,

por lo que interpretar gráficos y otras formas visuales de representación de los datos resulta clave para el personal dedicado a esta actividad. Una de las ciencias para las cuales las representaciones gráficas tienen una significación especial es la química. La forma visual, incluida la gráfica, es el modo convencional de comunicación de los químicos entre sí. Existen muchos softwares que incluyen la visualización de las estructuras químicas y la representación de diferentes propiedades químico-físicas asociadas a las moléculas, basados todos en una fuerte teoría químico-matemática. Las moléculas se representan también como la matriz de adyacencia o de distancia de los vértices o las aristas del grafo, entre otras. Por el tratamiento relativamente sencillo que implica, la teoría de grafos aplicada a la química, o química grafo-teórica, constituye una potente herramienta para la representación esquemática de la estructura química y el establecimiento de relaciones entre la estructura y la propiedad.

La visualización de moléculas y determinadas propiedades químico-físicas asociadas constituye uno de los temas del proyecto de minería de grafos que se desarrolla en el CEDIN. En el enfoque de trabajo del proyecto, los vértices del grafo molecular se ponderan con propiedades químico-físicas, moduladas por el valor correspondiente de los índices topográficos híbridos de cada uno de los átomos de la molécula. Estos índices se definieron en el propio proyecto, por lo cual es necesario crear un software capaz de representarlos gráficamente para poder revelar visualmente la diferencia entre átomos aparentemente iguales dentro de una misma molécula. Los softwares existentes en el mundo actual no están concebidos para representarlos. Al no tenerse información visual de estos valores, resulta difícil percibir las diferencias de comportamiento de las propiedades que reflejan los índices, tanto al nivel de los átomos como de la molécula.

Teniendo en cuenta lo anterior, se plantea la necesidad de representar las distorsiones de la molécula estimadas a partir del valor de estos índices nuevos. Para lo cual se requiere desarrollar un procedimiento que permita la visualización tridimensional de índices topográficos híbridos de una molécula orgánica.

2. BASAMENTO TEÓRICO

2.1 Índices híbridos

Los índices topológicos y topográficos constituyen una herramienta ampliamente utilizada en la química medicinal para el establecimiento de relaciones entre la estructura y la propiedad. Existen numero-

sos programas que los calculan, de los cuales, el más popular es el Dragón. Sin embargo existe otro tipo de índices, denominados híbridos, que poseen contenido de información topográfica y de propiedades químico-físicas que se denominan híbridos por esta razón. Los descriptores topológicos y topográficos clásicos no poseen otra forma de representación gráfica que la típica del grafo. Sin embargo, los descriptores híbridos, al poseer la capacidad de brindar información dual (estructural y de propiedad), pueden y deben ser representados visualmente.

¿Cuáles son los descriptores híbridos reportados en la literatura? Se han reportado dos índices de este tipo, el de Partición de la Refractividad Molecular[1] y el Índice del Estado Refractotopológico para Átomos[1]. Éste último ha alcanzado una relativa difusión y demostrado su aplicabilidad en estudios de relación estructura-actividad [1] - [3].

En la actualidad están definidos otros índices híbridos que complementan el anterior que les dio origen. Estos son, el Índice del Estado Refractotopográfico para Átomos, el Índice del Estado Lipotopológico para Átomos y el Índice del Estado Lipotopográfico para Átomos. El reporte de estos trabajos se encuentra en fase de revisión en una revista internacional [4].

Un índice, que aunque no es de naturaleza híbrida está incluido en este trabajo es el Índice del Estado Electrotópográfico para Átomos [5], que es la versión topográfica de su homólogo topológico desarrollado por Kier y Hall [1]. El algoritmo de este último índice es el punto de partida para los índices híbridos que se mencionan. Otra diferencia sustancial entre estos es que los híbridos están basados en la matriz de conectividad del grafo completo [6] y no del grafo desprovisto de hidrógeno, como es usual en los índices topológicos.

2.2 Representación gráfica de moléculas

La forma más sencilla de representar una molécula es a partir de las coordenadas cartesianas de sus vértices o átomos, y los enlaces existentes entre ellas (Figura.1). En esta forma de representación se han incluido los átomos de hidrógeno no aromáticos.

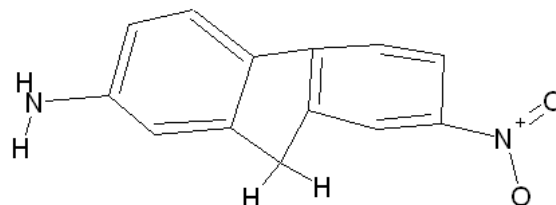


Figura 1. Representación esquemática de una es-

estructura química.

Es una forma de visualización muy común y ampliamente utilizada, no solo en la literatura científica sino con fines didácticos. Tiene como limitación principal, que no puede captarse la imagen de la estructura en términos de volumen.

Las técnicas de la computación gráfica han producido otras formas de presentar la molécula y diferentes aspectos de ella. Hoy día es posible brindar gráficas de alta calidad con gran contenido de información, como por ejemplo, las imágenes mostradas en la Figura 2.

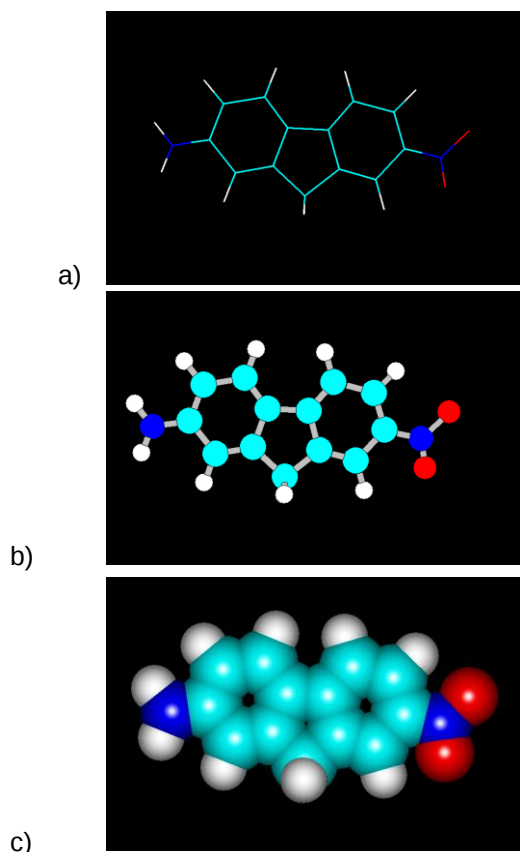


Figura 2. a) Alambre. b) Cilindros y bolas. c) Esferas solapadas con efectos de iluminación

La forma de representación en la Figura 2. (c), se basa en la asignación del radio de Van der Waals, que se toma a partir de valores reportados y únicos para cada átomo de la tabla periódica pero por lo tanto, no establece diferencia entre átomos de un mismo tipo.

2.3 Datos preliminares

2.3.1 Fichero

Para visualizar la molécula se cargan ficheros *.mol

los cuales contienen la siguiente estructura:

- Información del átomo.
- Matriz de adyacencia.

La información del átomo contiene los elementos siguientes:

#: Número del átomo.

S: Símbolo del elemento correspondiente.

ITL: Índices topológicos.

ITG: Índices topográficos.

La matriz de adyacencia contiene los siguientes elementos:

#: Número del átomo.

#a: Número del átomo adyacente.

cc: Cantidad de enlaces entre los átomos.

2.3.2 Otros datos

Se necesitan otros datos para la visualización de la molécula como el radio de Van der Waals [7] y el radio atómico [8] de cada uno de los elementos de la tabla periódica.

2.4 Métodos de interpolación:

Los valores de los índices topográficos de la molécula pueden llegar a ser negativos, lo cual impide la visualización de la ponderación de la propiedad sobre cada átomo. Un procedimiento previo empleado consistió en transformar todos los valores en positivos empleando la Ecuación 1 y utilizar los valores calculados como el radio de la esfera de trazado.

$$R_k = VI_k + |VI_{\min}|(1)$$

Sin embargo, el resultado de la visualización no fue el esperado porque la imagen que se obtenía no permitía distinguir ni los átomos ni las deformaciones de la molécula. Esto a su vez, impedía valorar correctamente la influencia de los índices en la propiedad.

Para eliminar esta nueva dificultad resultó aconsejable utilizar una función interpoladora no solo capaz de ubicar los valores en la parte positiva del rayo numérico sino también que no se perdiera la proporcionalidad de los mismos. En la práctica, todo se reduce entonces a utilizar el valor de la ponderación como el radio de la esfera de trazado.

2.5 Interpolación Estándar.

Para lograr una visualización de estos índices se hizo una normalización del radio de cada átomo

utilizando la ecuación 2. Para mantener la proporcionalidad entre los valores se dividió el valor de R_k por el del radio atómico del elemento correspondiente.

$$R_i = \frac{VI_i + |VI_{\min}|}{RA_i} \quad (1)$$

si $VI_{\min} < 0$

ó la ecuación 3,

$$R_i = \frac{VI_i}{RA_i} \quad (2)$$

si $VI_{\min} > 0$

dónde:

R_i : Radio del átomo i.

VI_i : Valor calculado del átomo i.

$VI_{\min}$: Valor calculado mínimo de la propiedad en la molécula.

RA_i : Radio atómico correspondiente al átomo i.

Función de escalado.

Además de lo anteriormente planteado se necesita hacer una función "escalado"(ecuación 4) para adaptar la imagen final al tamaño y efecto visual deseado.

$$R_e = \frac{R_i}{C} \quad (3)$$

dónde el término C es un parámetro ajustable tal que $C \in \mathbb{Z}^+$, en dependencia de las necesidades de visualización del usuario.

Interpolación lineal

Otra forma de normalización del radio de cada átomo que se utilizó fue la interpolación lineal[9], con la que se logra que todos los valores queden acotados entre 1 y 2. Para esto se emplearon las ecuaciones 5 y 6.

$$VN_i = C_{\min} + \frac{(VI_i - C_{\min})(VI_{\max} + VI_{\min})}{C_{\max} + C_{\min}} \quad (4)$$

dónde:

VN_i : Valor normalizado resultante del átomo i.

$C_{\min}$: Cota mínima.

$C_{\max}$: Cota máxima.

VI_i : Valor calculado del átomo i.

$VI_{\min}$: Valor calculado mínimo de la propiedad en la molécula.

$VI_{\max}$: Valor calculado máximo de la propiedad en la molécula.

Luego:

$$R_i = \frac{VN_i}{RA_i} \quad (5)$$

dónde:

R_i : Radio del átomo.

RA_i : Radio atómico correspondiente al elemento de la tabla periódica del átomo i.

2.6 Resultados.

Con el empleo de las herramientas mencionadas se obtuvieron diferentes imágenes de la molécula modelo (Figuras 3-7) con una calidad comparable a la obtenida con el software profesional HyperChem, mostradas anteriormente (Figura 2).

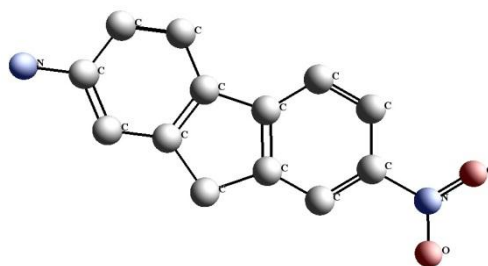


Figura 3. Representación Molecular Simple.

Existen muchas formas convencionales de representar las características atómicas como por ejemplo, a partir del Radio de Van der Waals (Figura 4).

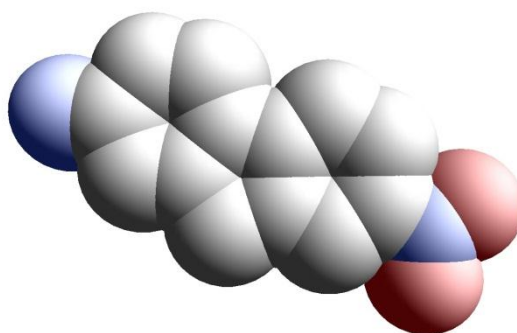


Figura 4. Representación Atómica del Radio de Van Der Waals.

Como se puede observar, en esa forma de representación de la molécula (Figura 4) el volumen correspondiente a los elementos de un mismo tipo

en la tabla periódica es constante. También pueden distinguirse con claridad cada uno de los anillos formados en la estructura molecular, formados por átomos de carbono considerados visualmente idénticos.

Se observan en azul los dos átomos de nitrógeno y en rojo los dos átomos de oxígeno. Al igual que con los átomos de carbono, los radios que los definen son iguales. El gráfico se representó a partir de la molécula desprovista de átomos de hidrógeno y por eso el átomo de nitrógeno de la izquierda (tiene enlazados dos átomos de hidrógeno) es aparentemente más grande que el de la derecha que soporta dos átomos de oxígeno (en rojo). Este átomo de nitrógeno parece más pequeño por el efecto de la intersección de las esferas.

Sin embargo, según el resultado del cálculo de los valores de cada índice para cada uno de los átomos de la molécula, estos difieren los unos de los otros (tabla 1). De acuerdo a estos valores, es de esperar que el comportamiento de la propiedad no se distribuya de manera uniforme a lo largo de toda la molécula, lo cual queda evidenciado en las (Figuras 5, 6 y 7).

Tabla I. Valores de los Índices Topográficos de la molécula tomada como muestra.

#	S	Electrotopográfico	Refractotopográfico	Lipotopográfico
1	O	2,0093	2,1363	4,2281
2	O	5,3265	2,1363	4,2281
3	N	-0,6611	-12,0646	-9,8037
4	N	8,1706	8,0498	-2,2609
5	C	4,7269	7,2612	1,5558
6	C	-0,7357	3,0604	-0,3217
7	C	-0,8438	2,5501	-0,3193
8	C	-0,3452	3,1562	-0,1785
9	C	-0,3773	2,9899	-0,1755
10	C	4,7602	7,1565	0,9499

11	C	4,2417	5,5473	0,8969
12	C	4,1352	5,9823	0,7089
13	C	3,9407	5,3401	0,7011
14	C	-0,8550	6,8651	0,9303
15	C	-2,7501	0,8384	0,5202
16	C	3,9798	6,7726	0,8237
17	C	3,4441	5,1015	0,7716

2.6.1 Interpolación estándar.

En las Figuras 5, 6 y 7 se presenta el resultado de la visualización a partir del modelo planteado en las ecuaciones 1-4. Resulta evidente que la representación molecular alcanzada permite distinguir claramente como para las diferentes propiedades, los átomos presentan comportamientos diferentes y el método desarrollado revela las deformidades moleculares atribuibles a la propiedad representada. La representación del estado electrotopográfico (Figura 5) muestra una molécula dividida prácticamente en dos partes, que separan los dos anillos reduciendo el anillo interior de cinco átomos de carbono al puente que los une, dando la idea de que la propiedad que representa este índice, se desplaza por dicho puente y no por enlace directo entre los anillos de seis miembros. Es evidente la diferencia entre los dos átomos de oxígeno y la notable diferencia entre los átomos de nitrógeno, uno de los cuales se observa casi totalmente sumergido (con un radio mucho menor), cubierto por los átomos de carbono y de oxígeno enlazados, independientemente de la intersección de las esferas.

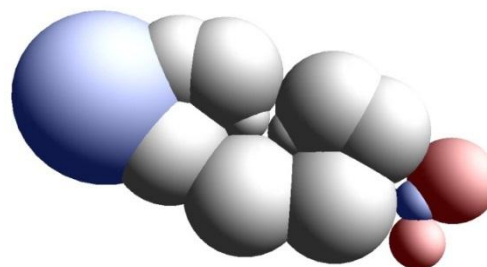


Figura 5. Representación gráfica del Índice Estado Electrotopográfico

Por otra parte, en la (Figura 6), correspondiente al Índice del Estado Refractotopográfico, es evidente como el nitrógeno unido a los dos átomos de oxí-

geno queda atrapado, sumergido, bajo el campo de los anillos, y el nitrógeno libre, en azul, aparece mucho más en la superficie. Los dos átomos de oxígeno quedan también casi sumergidos dentro de los átomos de carbono.

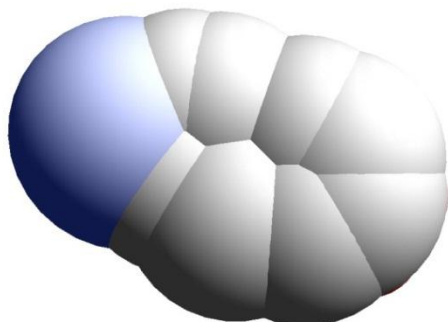


Figura 6. Representación gráfica del Índice del Estado Refractotopográfico

Por último, en la representación del Índice del Estado Lipotopográfico (Figura 7), se distingue la influencia de los átomos de carbono anulares sobre la propiedad, así como el comportamiento equivalente de los dos átomos de oxígeno. En esta representación se observa como el nitrógeno de la derecha está sumergido mientras el de la izquierda está más hacia la superficie.

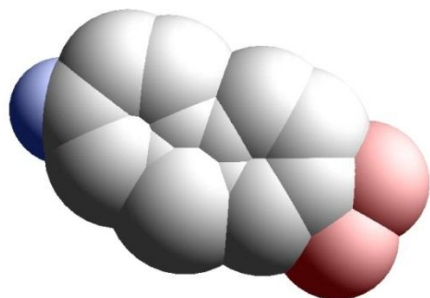


Figura 7. Representación gráfica del Índice del Estado Lipotopográfico

2.7 Materiales y métodos

2.7.1 Patrones de Diseño

Los patrones de diseño contribuyen a reutilizar diseño gráfico, identificando aspectos claves de la estructura de un diseño que puede ser aplicado en una gran cantidad de situaciones. En este trabajo se utilizó el patrón de diseño Estado.

Patrón Estado: Para poder modificar el comportamiento de la molécula a medida que su estado interno va cambiando, y de esa forma lograr dinámicamente, vistas diferentes de la misma.

2.7.2 Materiales Utilizados

C++ Como lenguaje de programación.

Qt Como framework de desarrollo.

Qt Creator como IDE de desarrollo.

Biblioteca Gráfica OpenGL.

3. CONCLUSIONES

De desarrolló un procedimiento de graficación de descriptores topográficos híbridos no reportado en la literatura. La herramienta de visualización facilita la interpretación del comportamiento de determinadas propiedades químico-físicas tanto con fines investigativos como didácticos.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hall LH, MohnyB y Kier LB. *The Electrotopological State: Structure Information at the Atomic Level for Molecular Graphs*. 1991.
2. Mauri A., Consonni V., Pavan M., Todeschini R. *DRAGON software: an easy approach to molecular descriptors calculations*. . 2006.
3. Nilanjan Adhikaria, Milan K. Maitia and Tarun Jha. *Predictive comparative QSAR modelling of (phenylpiperazinyl-alkyl) oxindoles as selective 5-HT1A antagonists by stepwise regression, PCRA, FA-MLR and PLS techniques*. 2010.
4. J. Pharm. Pharmaceut. Sci. www.ualberta.ca.
5. Rivero, N, Llorente, B and Carrasco, R. "Estudio de relación cuantitativa estructura-actividad en un grupo de quinolonas empleando el índice del estado electrotopológico modificado". *Revista CNIC. Ciencias Químicas*. 28 (1): 25-29, 1997. .
6. Booch, Grady, Jacobson, Ivar y Rumbaugh, James. *El Proceso Unificado de Desarrollo de Software*. s.l. : Addison Wesley, 2000. 0-201-57169-2.
7. [Online] [Cited: 4 24, 2012.] <http://www.lenntech.es/tabla-peiodica/radiovanderwaals.htm>.
8. [Online] [Cited: 4 25, 2012.] <http://www.lenntech.es/tabla-peiodica/radio-atómico.htm>.
9. [Online] [Cited: 4 15, 2012.] http://personales.unican.es/gonzaleof/Sociales_1/int

erpolacion.pdf.

5. SÍNTESIS CURRICULARES DE LOS AUTORES

Alvaro Luis Maceo Pixa: Nació el 26 de agosto del 1987 en Palma Soriano, Santiago de Cuba, recién graduado de en la Universidad de las Ciencias Informáticas.