

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO



Escuela Superior de Apan

TESIS DE LICENCIATURA

Modelado QSAR de derivados de Fullerenos C_{60} e identificación de
descriptores moleculares asociados a la inhibición temprana de la replicación
del virus de la Influenza

Para obtener el título de
Licenciada en Ingeniería en Nanotecnología

P R E S E N T A
Ximena Gómez Quijada

Director de Tesis
Dr. Aldo Christiaan Jardínez Vera

Apan, Hidalgo, México, 29 de junio de 2026



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Escuela Superior de Apan
Campus Apan

MTRA. OJUKY DEL ROCIO ISLAS MALDONADO
DIRECTORA DE ADMINISTRACION ESCOLAR
DE LA U.A.E.H.
P R E S E N T E

Por este conducto, le comunico que la Comisión Revisora asignada al trabajo de tesis del alumno de la Licenciatura en Ingeniería en Nanotecnología, Ximena Gómez Quijada, con número de cuenta 366601, quien presenta el tema "**Modelado QSAR de derivados de Fullerenos C₆₀ e identificación de descriptores moleculares asociados a la inhibición temprana de la replicación del virus de la Influenza**", después de revisar la tesis y constituida como Jurado, ha autorizado la impresión de la tesis, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación, se presentan las firmas de conformidad de los miembros de este jurado:

PRESIDENTE Dr. Pablo Antonio López Pérez

SECRETARIO Dr. Luis Alberto Hernández Hernández

PRIMER VOCAL Dr. Martín Hernández Juárez

SEGUNDO VOCAL Dr. Aldo Christiaan Jardínez Vera

TERCER VOCAL Dr. Arturo Hernández Hernández

SUPLENTE I Dr. José Alfredo Pescador Rojas

SUPLENTE II Dr. Alberto Peón Navarrete

Sin otro particular, le reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

ATENTAMENTE
"AMOR, ORDEN Y PROGRESO"
Apan, Hgo., a 25 de Junio de 2026

M.C. Esp. Enrique Espinosa Aquino
Director de la Escuela Superior de Apan



"Amor, Orden y Progreso"



Carretera Apan - Calpulapan Km. 8, Coloma Chimalpa
Tlalayote, Apan, Hidalgo, México C.P. 43000
Teléfono: 7717172000 Ext. 50900
esap@uaeh.edu.mx

uaeh.edu.mx

DEDICATORIAS

*“El **mushin** se consigue cuando la mente está libre de pensamientos aleatorios, libre de ira, libre de miedo y, sobre todo, libre de ego. Se aplica durante el combate y en otras facetas de la vida. Cuando se alcanza el **mushin** durante el combate, hay ausencia de pensamientos sueltos o divagantes. Deja al practicante libre para actuar y reaccionar sin vacilaciones. Reacciona con base en todo el estudio y entrenamiento que ha llevado al karateka hasta ese punto. No confía en lo que cree que debería ser su siguiente movimiento, sino en lo que su reacción entrenada, instintiva y subconsciente le indica hacer”*

-Joseph Nguyen

Este trabajo para mi significa más de lo que se pueda plasmar en cada una de estas hojas, la ciencia siempre ha sido parte importante de mi vida, pero hubo un tiempo en el que me sentí perdida, y dudaba de ser suficiente. Solo pensaba que tal vez esto no estaba destinado para mí, pero la vida y Dios siempre se han encargado de regresarme y prepararme para lo que amo, por eso este trabajo no solo representa el término de un grado, si no, mi esencia, mi poder y mi resiliencia y que detrás de mí siempre estuvieron personas que admiro mucho y que nunca dejaron que me rindiera, siempre vieron más en mí que de lo que yo podía ver. Esta tesis tiene dedicatoria especial para MI MAMI, quien me ha demostrado lo que es no rendirse, ser valiente y tener **fe y confianza** para lograr todo lo que mi corazón pueda llegar a desear, A mi alma gemela, Itzayana y al amor de mi vida Martín, sin ustedes yo no estaría aquí y no sería quien soy ahora, son parte de mi evolución y mi crecimiento como persona, y por eso esto es para ustedes. Los amo millones.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Aldo Christiaan Jardínez Vera

Si me pidieran nombrar al profesor que más ha marcado mi formación académica, sin duda diría que es usted.

No encuentro palabras para expresar lo agradecida que estoy por su apoyo incondicional, por cada desafío que convirtió en una oportunidad para aprender y crecer, y por la confianza que siempre depositó en mí, incluso en los momentos en que yo misma dudaba.

Gracias por no soltarme, por guiarme con paciencia y por acompañarme hasta el final. Espero que en el futuro tengamos la oportunidad de seguir compartiendo proyectos.

Dr. Arturo Hernández Hernández y Dr. Luis Hernández Hernández

Gracias por el apoyo que me brindaron durante el desarrollo de este proyecto, por los conocimientos que compartieron conmigo a lo largo de mi formación académica. La confianza y motivación que me ofrecieron durante este tiempo fueron clave para no rendirme. Sin duda, son personas a quienes admiro profundamente y por quienes siento un gran respeto. Gracias por formar parte de este logro.

También agradezco al “*Laboratorio de Modelado y Simulación Computacional en Nanomedicina*” de la Escuela Superior de Apan (UAEH), por el uso de los recursos computacionales.

Un agradecimiento especial al “*Cuerpo Académico Consolidado UAEH-CA-95 de Sistemas Energéticos y Materiales Avanzados*” por los recursos informáticos de alto rendimiento de Däximi proporcionados.

Gracias a mi comité tutorial

Dr. Pablo Antonio López Pérez
Dr. Luis Alberto Hernández Hernández
Dr. Martín Hernández Juárez
Dr. Aldo Christiaan Jardínez Vera
Dr. Arturo Hernández Hernández
Dr. José Alfredo Pescador Rojas
Dr. Alberto Peón Navarrete

A mi familia

A mi Madre, gracias infinitas por todo el apoyo que me has dado, por siempre estar y siempre creer en mí, yo sé que no importan cuantas veces falle o cuantas veces me quiera rendir tu siempre estar ahí para gritar mi nombre y motivarme a no parar, estaré en deuda toda la vida contigo por todo lo que has hecho y dado por mí. A mi Hermanita, gracias por ser mi motivación, por no dejarme sola y darme esos abrazos que siempre me reinician, gracias por hacer mis días más felices. A mi familia de Tecozautla gracias por ser tan maravillosos y siempre estar para mí.

Los amo millones de universos.

A Mi Padre

Papá, espero que desde el cielo puedas ver lo que hoy estoy logrando, agradezco el tiempo que estuviste para mí, sé que desde allá sigues guiando mis pasos y me cuidas. Ojalá pudieras estar aquí para poder compartir esto contigo, pero yo sé que estarías orgullosos de mí. Te amo

A Martin Eduardo Hernández González

No me alcanzan las palabras para agradecerte todo lo que haces por mí, sin tu apoyo y motivación no hubiera logrado esto, gracias por verme grande, y por no dejar que me rindiera. Tu más que nadie conoces mi historia y sabes lo significa este logro para mí, gracias por estar siempre en mi esquina. Tu paciencia, tu amor, tus consejos y tu apoyo fueron mi fortaleza. Te amo amor de mi vida.

A Diana Sofia Cruz Torres

Amiga, gracias por tu apoyo todo este tiempo, por siempre estar, escucharme y aconsejarme, amo la mujer en la que te has convertido, me siento feliz de que podamos compartir todos estos logros juntas. Gracias por ser mi mejor amiga. Te amo.

A Lucky

A mi amor que está en el cielo, gracias por tu amor tantos años, por recibirme con emoción y con mucho amor, gracias por hacer mi vida tan feliz, me enseñaste lo importante que es ver más allá de nuestros propios problemas y a valorar y disfrutar de quien tenemos a lado. Me hubiera gustado poder hacer más por ti, pero yo sé que cuando nos volvamos a reunir nos abrazaremos todo lo que nos faltó aquí. Te amo mi amor. Besito al cielo para ti.

A Dios

Solo tu conoces mi camino, y agradezco que me dieras la oportunidad de evolucionar, y subir de nivel para poder desarrollar mis proyectos. Detrás de cada oportunidad o de cada decisión no tengo duda de que estas tú, gracias por escucharme y por estar a mi ladito en todo este proceso, nunca me dejaste sola y siempre me mostraste el camino. Gracias por todo lo bueno que me has dado. Te amo y confié en ti.

ÍNDICE

RESUMEN	10
ABSTRACT	11
CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN	12
CAPÍTULO 2 MARCO TEÓRICO	17
2.1 VIRUS	18
2.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL VIRUS DE LA INFLUENZA	21
2.3 VIRUS DE LA INFLUENZA	23
2.4 TRATAMIENTOS Y VACUNAS.....	24
2.5 CARACTERÍSTICAS Y REPLICACIÓN VIRAL.....	28
2.6 APLICACIONES DE LA NANOTECNOLOGÍA EN PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES	31
2.7 NANOTECNOLOGÍA.....	34
2.8 NANOMATERIALES A BASE DE CARBONO	36
2.9 FULLERENOS C ₆₀	37
2.9.1 Propiedades de los Fullerenos	38
2.9.2 Aplicaciones De Los Fullerenos	40
2.10 NANOMEDICINA.....	40
2.11 FULLERENOS EN LA NANOMEDICINA.....	41
2.12 DESARROLLO DE FÁRMACOS	42
2.13 ESTUDIOS SAR (RELACIÓN ESTRUCTURA ACTIVIDAD)	45

2.13.1 <i>QSPR (Quantitative Structure–Property Relationships)</i>	46
2.13.2 <i>QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship)</i>	46
2.14. DESCRIPTORES MOLECULARES.....	48
CAPÍTULO 3	51
3.1 JUSTIFICACIÓN.....	52
3.2 HIPÓTESIS	52
3.3 OBJETIVO GENERAL	53
3.4 OBJETIVOS PARTICULARES.....	53
CAPÍTULO 4 METODOLOGÍA	55
4.1 FLUJO DE TRABAJO DEL MODELO PREDICTIVOS QSAR.....	56
4.2 SELECCIÓN DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA.....	56
4.3 CONSTRUCCIÓN DE BASE DE DATOS	57
4.3.1 Optimización	58
4.4 CÁLCULO DE DESCRIPTORES MOLECULARES	59
4.4.1 Normalización de los descriptores moleculares	61
4.5 SELECCIÓN DE CONJUNTO DE ENTRENAMIENTO (<i>training set</i>) Y DE VALIDACIÓN (<i>test set</i>).....	61
4.6DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS <i>QSAR</i>	63
4.7 VALIDACIÓN DE LOS MODELOS <i>QSAR</i>	66
CAPÍTULO 5 RESULTADOS Y DISCUSIONES	68
5.1 CONSTRUCCIÓN DE LA BASE DE DATOS Y OPTIMIZACIÓN.....	69
5.2 SELECCIÓN DE DESCRIPTORES MOLECULARES	71

5.3 SELECCIÓN DE <i>TRAINING SET</i> Y <i>TEST SET</i>	73
5.4 MODELOS <i>QSAR</i> OBTENIDOS	74
5.4.1 Validación y selección del mejor modelo	75
5.4.2 Gráfica de regresión Multilineal.....	77
5.4.3 Obtención de la Ecuación	78
5.4.4 Interpretación de los descriptores moleculares.....	80
CAPÍTULO 6 CONCLUSIÓN Y PERPECTIVAS	84
6.1 CONCLUSIONES.....	85
6.2 PERSPECTIVAS	86
BIBLIOGRAFÍA	87
ANEXOS	96
ANEXO A “ESQUEMA DE LOS SINTOMAS MÁS COMUNES PROVOCADOS POR EL VIRUS DE LA INFLUENZA”	97
ANEXO B “FUNCIÓN DE LAS PROTEÍNAS CODIFICADAS Y/O PRESENTES EN EL VIRUS DE LA INFLUENZA (DANGI & JAIN, 2012)”	98
ANEXO C “ACTIVIDAD BIOLÓGICA EXPERIMENTAL DE DERIVADOS DE FULLERENOS C ₆₀ ”	99
ANEXO D “MATRIZ DE CORRELACIÓN DE 3024 DESCRIPTORES MOLECULARES.....	109
ANEXO E “MODELOS OBTENIDOS EN <i>AlvaModel</i> CON VARIABLES DE VALIDACIÓN”	110
LISTA DE TABLAS.....	114
LISTA DE FIGURA	115

RESUMEN

El virus de la influenza sigue siendo una de las principales enfermedades a nivel mundial; se han reportado entre 290 000 y 650 000 muertes por problemas respiratorios al año (World Health Organization, 2026). Su alta capacidad de mutación genera un problema para los fármacos existentes, reduciendo su eficacia; esto obliga a desarrollar nuevos medicamentos y vacunas. En este contexto, la nanotecnología ha propuesto algunos nanomateriales que han mostrado potencial como antivirales, como los derivados de Fullerenos. En esta investigación se han utilizado modelos predictivos *QSAR* para identificar los descriptores moleculares asociados a la inhibición temprana de la replicación del virus de la Influenza; se trabajó con 45 derivados de Fullerenos C₆₀, tomando IC₅₀ como actividad biológica, previamente reportada en un estudio experimental (Sinegubova et al. 2023). Las estructuras moleculares fueron diseñadas en *GaussView 6* y posteriormente calculadas y optimizadas mediante el método *semiempírico* PM6 en *Gaussian 16*. Se obtuvieron los descriptores moleculares de cada molécula mediante el software *Alvadesc*. Para después aplicar los modelos *QSAR* en *AlvaModel*, se utilizó una regresión lineal múltiple o regresión lineal OLS (por sus siglas en inglés, *Ordinary Least Squares*). Como resultado final, los modelos se evaluaron analíticamente mediante criterios estadísticos de validación, tanto internos como externos.

El modelo que cumplió las normas de un buen *QSAR* presentó una $R^2 = 0.7984$ y un *Adjusted R*² = 0.7427, además de validación cruzada $Q^2_{\text{LOO}} = 0.5189$ y $Q^2_{\text{k-fold}} = 0.5086$, lo que indica una capacidad predictiva razonable dentro de su dominio de aplicabilidad. Asimismo, se identificaron los ocho descriptores moleculares que conforman el modelo (Mor16p, CATS3D_12_AL, Mor03s, G2v, GGI18, MATS4m, s2_relPathLength y VR3_A), los cuales, a su vez, están relacionados con propiedades geométricas, topológicas y electrónicas relevantes para la actividad antiviral. Los resultados demuestran que el uso de los modelos de predicción *QSAR* es una herramienta computacional útil para el diseño de nuevos derivados de Fullerenos C₆₀ con potencial antiviral para tratar el virus de la Influenza.

ABSTRACT

Influenza remains a major global disease, with between 290,000 and 650,000 respiratory-related deaths reported annually (World Health Organization, 2026). Its high mutation rate poses a challenge for existing drugs, reducing their efficacy and necessitating the development of new medications and vaccines. In this context, nanotechnology has introduced nanomaterials, such as fullerene derivatives, with potential antiviral activity. This study employed QSAR predictive models to identify molecular descriptors associated with the early-stage inhibition of influenza virus replication. The study analysed 45 C₆₀ fullerene derivatives, using IC₅₀ values previously reported in an experimental study (Sinegubova et al. 2023). as a measure of biological activity. Molecular structures were designed in GaussView 6 and subsequently calculated and optimised using the PM6 semiempirical method in Gaussian 16. AlvaDesc software provided molecular descriptors for each molecule. Multiple linear regression, specifically, Ordinary Least Squares (OLS), allowed us to apply the QSAR models in AlvaModel. Finally, statistical validation criteria, covering both internal and external validation, served to evaluate the models analytically.

The model that met the standards for a robust QSAR exhibited an R² of 0.7984 and an *Adjusted* R² of 0.7427, along with cross-validation values of Q²_{LOO} = 0.5189 and Q²_{k-fold} = 0.5086, indicating reasonable predictive capability within its applicability domain. Furthermore, the eight molecular descriptors comprising the model were identified (Mor16p, CATS3D_12_AL, Mor03s, G2v, GGI18, MATS4m, s2_relPathLength and VR3_A); these are, in turn, related to geometric, topological, and electronic properties relevant to antiviral activity. The results demonstrate that QSAR prediction models are a useful computational tool for designing new C₆₀ fullerene derivatives with antiviral potential for treating influenza virus infections.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

La curiosidad es de las herramientas más importantes de la naturaleza del ser humano, algunos la definen como ese deseo del interior de querer comprender aquello que desconocemos, esto lo vuelve nuestro motor para poder hacer ciencia, la cual ayuda a reducir la ignorancia, aumentar el conocimiento y el desarrollo científico, mejorando incluso el estándar de vida de un país, para contribuir a la formación de profesionales que puedan innovar, imaginar y crear (Ruiz Ramírez, 2010; Kidd & Hayden, 2015).

Desde el surgimiento de la física cuántica la ciencia y la tecnología a escalas pequeñas ha tenido mayor impacto en la comunidad científica, desde entonces han surgido nuevos campos por explorar, la nanociencia es un área del conocimiento que estudia los materiales como sus características o propiedades a escala nanométrica, la aplicación tecnológica de estos conocimientos en el diseño y fabricación de dispositivos basados en materiales nanométricos en diferentes áreas contribuye a un desarrollo científico significativo (Correia & Serena, 2005). En medicina diferentes nanomateriales se han aplicado para la detección, diagnóstico, prevención, terapia y tratamientos de enfermedades (Duncan & Gaspar, 2011).

Las enfermedades más comunes en los seres humanos son las causadas por virus, los cuales son agentes infecciosos acelulares de tamaños nanométricos (20 a 500 nm), que en su interior contienen: proteínas víricas y material genético rodeado por una cápside proteica. Debido a que carecen de metabolismo propio, dependen totalmente de una célula huésped para multiplicarse y provocar infecciones con distintos grados de letalidad/mortalidad (Jeevanandam et al., 2018). En la actualidad, los pocos agentes que se utilizan para combatirlos son considerados como antivirales, ya que pueden bloquear o desactivar la habilidad de infección de células sanas, así como de la supresión de replicación. Sin embargo,

si los virus llegan a ingresar, causan afectaciones en células sanas o en la microbiota benéfica, por esta razón es importante buscar compuestos antivirales que reduzcan la acción biológica para eliminar los virus de nuestro sistema (Jeevanandam et al., 2022). En la nanotecnología se destacan algunos nanomateriales como las nanopartículas metálicas, liposomas, nanopartículas lipídicas sólidas, nanoemulsiones, micelas poliméricas, nanopartículas poliméricas, dendrímeros, nanocápsulas, nanoesferas o nanoformulaciones a base de carbono (nanotubos de carbono, grafeno y fullerenos) para combatir diversas infecciones como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ébola, herpes, zika, dengue, coronavirus, diferentes cepas del virus de la Influenza, entre otros (Jeevanandam et al., 2022; Chakravarty & Vora, 2020).

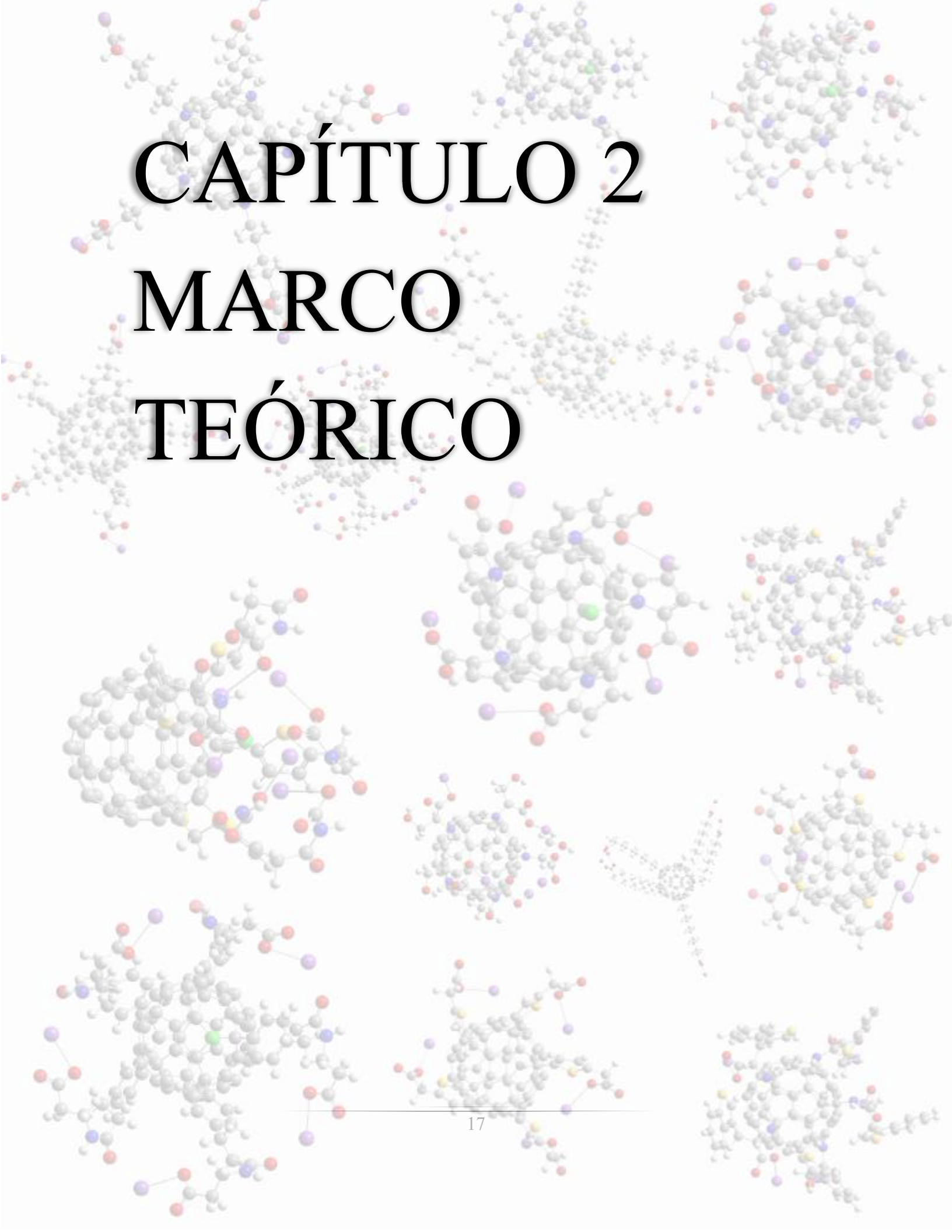
El virus de la influenza es altamente contagioso y provoca una infección viral aguda en las vías respiratorias, que daña la mucosa nasal y faríngea, así como los bronquios y en casos graves la afectación de los alvéolos pulmonares. Es debido a esto que en la actualidad sigue siendo prioridad para la comunidad científica su estudio y control debido a su comportamiento endémico, epidémico o pandémico (Solórzano et al., 2009); la preocupación radica en que el virus modifica su genoma de forma rápida y frecuente, con una alta tasa de mutación en sus glicoproteínas de superficie mejorando su capacidad de adaptarse a la población, el uso excesivo de fármacos en los tratamientos de la influenza provocan que disminuyan su eficiencia. Además, las vacunas son buenas para la prevención, no obstante, existen limitaciones específicas de cada cepa. Cada año tienen que ser reformuladas dependiendo de la cepa de influenza presente para esa temporada en una región geográfica en específico, exigiendo una innovación continua en tratamientos y vacunas (Parvez et al., 2025; Dangi & Jain, 2012)

Dentro de los nanomateriales de carbono en investigación actualmente, destacan aquellas basadas en fullerenos C_{60} , las cuales son moléculas de carbono huecas formadas por pentágonos y hexágonos, con anillos fusionados con enlaces dobles conjugados. Este nanomaterial, así como sus derivados relacionados exhiben propiedades antivirales, volviendo los fullerenos una molécula candidata para tratamientos contra las infecciones causadas por el virus de la Influenza. (Bakry et al., 2007).

Con el auge de la informática moderna, los estudios *in silico* han podido predecir moléculas que tengan actividad biológica y que ayuden a la formación de fármacos o para su uso en tratamientos (Polanski, 2009). Estas técnicas computacionales utilizan estudios predictivos conocidos como relación cuantitativa estructura-actividad (*QSAR*, por sus siglas en inglés: *Quantitative Structure–Activity Relationship*) estos modelos emplean algoritmos estadísticos o de aprendizaje automático que correlacionan valores experimentales de actividad biológica con las propiedades moleculares (estructurales y topológicas) o cuánticas de un grupo de compuestos en específico (Burello & Worth, 2011; Gini, 2018), buscando obtener relaciones estadísticas significativas y validadas usando técnicas quimiométricas, para predecir valores de actividad biológica de nuevas moléculas (Jhanwar et al., 2011). La ventaja de estos modelos es la minimización de tiempos y costos en comparación con estudio *in vivo* o *in vitro* sobre todo cuando se tratan de moléculas que no son sencillas de sintetizar u obtener en un laboratorio experimental (Lozano-Aponte & Scior, 2012).

En esta investigación se desarrollaron modelos *QSAR* sobre la Concentración Inhibitoria Media (IC_{50}) del virus de la Influenza, se tomaron 45 derivados de Fullerenos C_{60} , estudiados anteriormente de forma experimental por Sinegubova y colaboradores (2023), los sistemas

fueron diseñados en el software *GaussView* 6 y posteriormente se optimizaron con el método semiempírico PM6. Se calcularon sus descriptores moleculares en *AlvaDesc*, y se realizó una selección cuidadosa identificando y eliminando datos que carecían de información relevante y conservando los que tenían relaciones importantes para la actividad biológica IC₅₀ experimental, reportada en Sinegubova et al. (2023), la base final de datos depurada de descriptores moleculares se normalizó con el método de min-max, después se seleccionaron grupos de derivados de Fullerenos C₆₀ para formar los conjuntos de entrenamiento (*training set*) y para el de validación (*test set*). Finalmente, con ayuda del software *AlvaModel* se buscaron los modelos predictivos *QSAR*, realizando una validación matemática mediante el análisis estadístico multivariado de sus propiedades químicas, se pudo predecir la actividad biológica IC₅₀ vinculada en la inhibición temprana de la replicación del virus de la Influenza.

The background of the slide is filled with numerous 3D ball-and-stick molecular models. These models represent various chemical structures, including organic molecules, polymers, and complex clusters. The atoms are color-coded: carbon is grey, oxygen is red, nitrogen is blue, hydrogen is white, and other elements like sulfur (yellow) and phosphorus (green) are also visible. The models are scattered across the slide, some appearing more prominent than others, creating a scientific and technical atmosphere.

CAPÍTULO 2

MARCO

TEÓRICO

2.1 VIRUS

Los virus son agentes infecciosos acelulares de tamaños que oscilan entre los 20 hasta 500 nm aproximadamente, formados por (Jeevanandam et al., 2018; Conde, 2010).:

1. Secuencias cortas de material genético (ADN o ARN) en forma monocatenaria o bicatenaria, que contiene la información necesaria para su replicación, así como para el secuestro de la maquinaria en las células huésped.
2. Proteínas víricas, divididas en dos grupos dependiendo su función:
 - a) Proteínas no estructurales, estas no pertenecen a la estructura física del virus per-se, pero actúan como instrumentos internos para su duplicación, dentro de estas podemos identificar a las enzimas replicativas como las proteasas, la integrasa y las transferasas.
 - b) Proteínas estructurales, encargadas de formar el esqueleto físico del virus, se encuentran dos proteínas constructivas, la primera es una cápside proteica que contiene subunidades llamadas capsómeros que dependiendo su distribución forman simetrías icosaédricas o helicoidales, que facilitan la entrada en las células del cuerpo humano y también protege al material genético del virus y las segundas son proteínas de espícula que permiten la adhesión a la parte externa del virus y cuya función principal es la de unirse a receptores específicos de la célula huésped que invaden.

Básicamente los virus se catalogan como parásitos genéticos, porque no contienen ribosomas ni orgánulos celulares, haciéndolos depender de los procesos metabólicos de las células huésped para su replicación viral, este proceso comienza con la fijación/absorción del virus

con la célula diana por medio de receptores únicos de la membrana celular, posteriormente provocando endocitosis y finalmente promoviendo la liberación de su material genético dentro de la célula infectada. Como consecuencia de este proceso, se afecta el ciclo de replicación normal de la célula sana en beneficio del virus, duplicando proteínas y el código genético, para finalmente generar nuevas partículas virales. El ciclo de infección continua con la liberación de la célula por medio de una fagocitosis o lisis celular infectando otras células cercanas, algunos virus pueden ocasionar alteraciones permanentes en el genoma del huésped provocando tumores, como el cáncer de cuello uterino, el cual, durante su manifestación genera verrugas genitales provocado por el virus del papiloma humano (VPH) (Taylor, 2014).

Cuando el organismo detecta estos cambios abruptos del metabolismo, se generan citocinas que a la vez producen una respuesta inmunitaria que inicialmente depende de barreras de la piel, mucosas y secreciones, después de esta defensa innata, viene la inmunidad adaptativa que produce la activación de linfocitos (células B y células T) que reconocen antígenos altamente específicos (Sabir S & Jan A, 2025).

Dentro de la clasificación de los virus se pueden identificar por desnudos y envueltos, en la **Figura 1** se representa esta clasificación, del lado izquierdo están los virus desnudos que carecen de una bicapa lipídica, presentando una alta resistencia a condiciones y factores medioambientales, los cuales, confieren la disposición que tienen las proteínas de su cápside, mientras que, en el lado derecho encontramos a los virus envueltos por una bicapa lipídica externa a la cápside formada por glicoproteínas que les permiten unirse a células sanas (Conde, 2010). En la **Tabla 1** se observan algunos virus y su descripción de familia, género

y especie dependiendo del material genético del virus (ADN o ARN); si son desnudos o envueltos; y si son de cadena simple o doble.

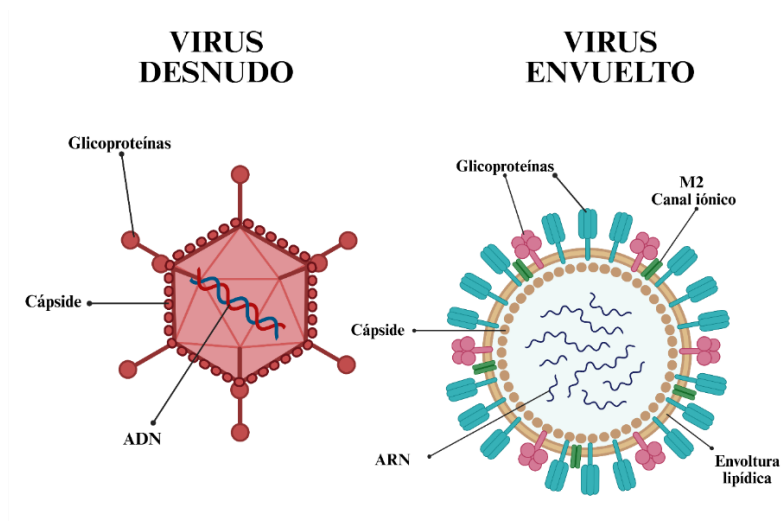


Figura 1 Clasificación de virus (desnudos o envueltos): los virus desnudos se encuentran a la izquierda y la derecha se señalan los virus envueltos; (Virología. Estructura Del Virión, La Partícula Virica, 2021)

Tabla 1 Descripción de los virus, por familia, género y especie; (Conde, 2010)

	FAMILIA	GÉNERO	ESPECIE
Virus ADN envueltos de doble cadena	Poxviridae	<i>Ortopoxvirus</i>	<i>Variola</i>
		<i>Parapoxvirus</i>	<i>Monkeypox</i>
		<i>Molluscipoxvirus</i>	<i>Vaccinia</i>
			<i>Virus Orf</i> <i>Molusco contagioso</i>
Virus ADN envueltos de doble cadena	Herpesviridae	<i>Herpes simple</i>	<i>Herpes simple tipo 1 y 2</i>
		<i>Virus de la varicela</i>	<i>Varicela Zóster</i>
		<i>Citomegalovirus</i>	<i>Citomegalovirus humano</i>
		<i>linfocriptovirus</i>	<i>Virus de Epstein-Bar</i>
Virus ADN no envueltos de doble o simple cadena	Adenovirus	<i>Mastadenovirus</i>	<i>Adenovirus humano</i>
Virus ADN no envueltos de doble o simple cadena	Papovaviridae	1. <i>Virus del papiloma</i>	1. <i>Papilomavirus humano</i>
		2. <i>Poliomavirus</i>	2. <i>Virus BK y JC humanos</i>
Virus ADN no envueltos de doble o simple cadena	Hepadnaviridae		<i>Virus de la hepatitis B</i>
Virus ADN no envueltos de doble o simple cadena	Parvovirus	<i>Parvovirus</i>	<i>Parvovirus B19</i>

Virus ARN envueltos	Togaviridae	<i>Alfavirus</i> <i>Rubivirus</i>	<i>Arbovirus grupo A</i> <i>Virus de la rubéola</i>
Virus ARN envueltos	Flaviviridae	<i>Flavivirus</i>	<i>Arbovirus grupo B</i> <i>Virus hepatitis C</i>
Virus ARN envueltos	Coronavirus	<i>Coronavirus</i>	<i>Coronavirus humano</i>
Virus ARN envueltos	Paramyxoviridae	<i>Paramyxovirus</i> <i>Morbilivirus</i> <i>Neumovirus</i>	<i>Virus de la parotiditis</i> <i>Virus parainfluenza</i> <i>Virus del sarampión</i> <i>Virus respiratorio sincitial</i>
Virus ARN envueltos	Rhabdoviridae	<i>Lyssavirus</i>	<i>Virus de la rabia</i>
Virus ARN envueltos	Filoviridae	<i>Filovirus</i>	<i>Virus de Marburg y Ébola</i>
Virus ARN envueltos	Orthomyxoviridae	<i>Virus de la influenza</i>	<i>Influenza A, B</i>
Virus ARN envueltos	Arenaviridae	<i>Arenavirus</i>	<i>Virus de la coriomeningitis linfocitaria</i> <i>Virus de Lassa</i>
Virus ARN envueltos	Retroviridae		
Virus ARN envueltos	Oncovirinae	<i>Oncovirus tipo C</i>	<i>HTLV1 - HTLV2</i>
Virus ARN envueltos	Lentivirinae	<i>Lentivirus</i>	<i>VIH</i>
Virus ARN no envueltos de cadena doble o simple	Reoviridae	<i>Rotavirus</i>	<i>Rotavirus humano</i>
Virus ARN no envueltos de cadena doble o simple	Picornaviridae	<i>Enterovirus</i>	<i>Poliovirus</i> <i>Coxsackie A, B</i> <i>Echovirus</i> <i>Virus de la hepatitis A</i>
Virus ARN no envueltos de cadena doble o simple	Caliciviridae	<i>Calicivirus</i>	<i>Calicivirus</i>

2.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL VIRUS DE LA INFLUENZA

Desde la antigüedad las enfermedades han sido de origen desconocido, pero el ser humano siempre ha buscado la forma de saber el porqué de nuestros padecimientos. Los romanos y los griegos reportaban plagas que no sabían de donde provenían pero que provocaban enfermedades, principalmente, ellos las atribuían a los pescados, al desequilibrio de los 4 humores vitales o de malos olores. Tiempo después, con el desarrollo del microscopio en el siglo XVII fue posible observar organismos vivos más pequeños, rellenando los huecos del por qué, algunas enfermedades se generaban de la nada. Por ejemplo: la viruela, fue de las

primeras enfermedades reportadas; de igual forma Louis Pasteur, Pierre Roux, Jacob Henle y Robert Koch, demostraron que las enfermedades eran causadas por gérmenes y bacterias. Pero los botánicos fueron los primeros en mencionar el termino virus, al realizar investigaciones de infecciones presentes en la planta de tabaco, relacionaron estos organismos con la leucemia y otros tipos de cáncer en pollos (Taylor, 2014).

El virus de la Influenza es transmitida por vía aérea, y provoca una enfermedad febril aguda altamente contagiosa, cada año se genera una epidemia estacional que se distribuye alrededor del mundo, provocando pandemias cada 10 a 50 años, causando la muerte incluso en personas sanas, además de la desorganización social y pérdidas económicas; las pandemias son provocadas por una recombinación o un cambio genético generado por el virus de la Influenza, renovando el antígeno de la superficie, lo que permite que el cuerpo humano no pueda reconocerlo provocando nuevamente la enfermedad, a esto también se le conoce como “deriva genética” (Dangi & Jain, 2012). El primer brote importante fue en el año 1918 por el virus tipo A/H1N1 provocando alrededor de 50 millones de muertes en el mundo, en la **Figura 2**, se muestra una línea del tiempo de los brotes más importantes del virus de la Influenza, destacando la pandemia de 2009, generada por el mismo virus del año 1918, de origen porcino, llego a afectar tanto que se considera la primera pandemia devastadora del siglo XXI causando aproximadamente 575 000 de muertes en el mundo, recientemente en 2024, se registró en Estados Unidos una epidemia en rebaños de ganado lechero causada por la influenza aviar H5N1 (Parvez et al., 2025).

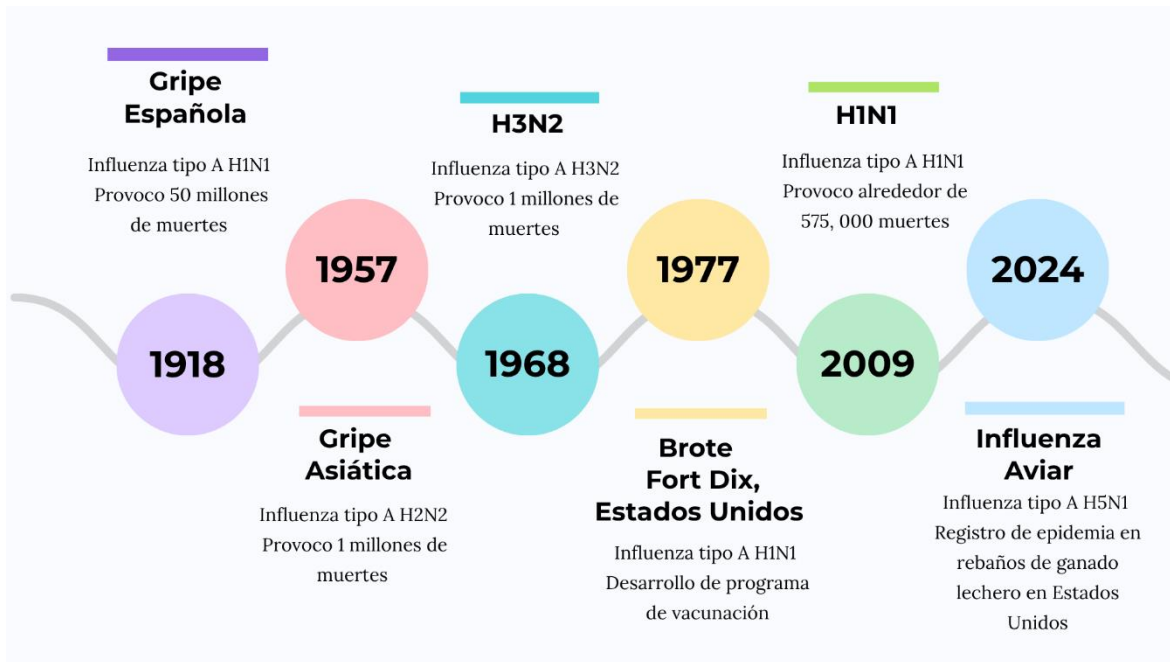


Figura 2 Línea del tiempo de los brotes más importantes del virus de la Influenza (Parvez et al., 2025; Mayo Clinic, n.d.)

2.3 VIRUS DE LA INFLUENZA

La Influenza es una enfermedad causada por un virus de la familia *Orthomyxoviridae*, tienen un genoma ARN monocatenario de 8 segmentados de longitud variable y en sentido negativo; diversos estudios reportan la existencia de cuatro subtipos: A, B, C y D (To & Torres, 2019). Destacando a la Influenza A como la más común y grave, puede tener como hospedadores a diferentes especies de animales como aves acuáticas silvestres, pájaros, cerdos, ballenas, focas, hurones, perros y gatos; los subtipos B y C tienen un número de hospedadores no tan amplio, sin embargo, destacan los humanos y cerdos, el virus de la Influenza B también es responsable de algunos brotes como epidemias de gripe estacional en humanos, sin embargo, no son tan graves comparados con la Influenza tipo A, esto hace que no tenga riesgo de pandemia; en los subtipos D se menciona que solo infectan bovinos y cerdos (Dangi & Jain, 2012; To & Torres, 2019; Parvez et al., 2025).

La Influenza es conocida típicamente entre la sociedad como “GRIPE”, término que se refiere a una infección altamente contagiosa causada por el Virus de la Influenza, su periodo de incubación es de 1 a 4 días. Algunos de los síntomas son: fiebre, dolores corporales y de cabeza, escalofríos, tos, entre otros, como se muestran en el **Anexo A**, puede clasificarse clínicamente de acuerdo con la intensidad del cuadro de leve a grave. En especial si se trata de grupos vulnerables como mujeres embarazadas, bebés, niños, ancianos y personas con otros padecimientos clínicos crónicos, esta puede escalar de nivel requiriendo hospitalización o incluso ocasionando la muerte (Ferdinands et al., 2021).

Los síntomas comunes son resultado de la gran cantidad de citocinas y quimiocinas proinflamatorias producidas por las células infectadas, cuando la Influenza es grave se puede presentar mialgias intensas localizadas en cuello y espalda, tos seca con o sin hemoptisis, dificultad para respirar o respiración rápida con retracción del pecho, algunos de los síntomas raros pueden ser diarrea y/o vómito, en los peores casos se presenta el síndrome de dificultad respiratoria aguda con hipoxemia refractaria que provoca insuficiencia respiratoria, además de infecciones bacterianas secundarias, choque séptico, disfunción multiorgánica y afectaciones profundas en el tracto respiratorio inferior ocasionando neumonía (Dangi & Jain, 2012).

2.4 TRATAMIENTOS Y VACUNAS

La vacunación desempeña uno de los roles más importantes de la medicina preventiva, como en el caso de la Influenza, el programar al sistema inmune para atacar un virus que ya conoce es la forma más confiable para evitar problemas graves relacionados con esta infección, previniendo de igual forma epidemias o pandemias, aun así, la limitación más grande que

presenta la generación de vacunas es la baja eficacia debido a incompatibilidad de cepas y a la deriva genética, ocasionada por la mutación del virus, como consecuencia provoca un retraso en su producción dada la reformulación de vacunas (Parvez et al., 2025).

La OMS (Organización Mundial de la Salud) emite dos veces al año recomendaciones sobre la composición de las vacunas estacionales: una para el hemisferio norte y otra para el hemisferio sur, con base en la información generada por el Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta a la Influenza, siendo los subtipos A/H1N1 y A/H3N2 las más comunes entre humanos, la vacuna trivalente abarca estas cepas además de la Influenza B, existe también un aerosol nasal como vacuna atenuada contra la Influenza (Dangi & Jain, 2012). A pesar de ello, anualmente la OMS realiza dos reuniones al año para que junto con el Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta a la Influenza *GISRS* (por sus siglas en inglés, *Global Influenza Surveillance and Response System*) se hagan recomendaciones de cepas para el diseño/fabricación de vacunas contra la Influenza (Parvez et al., 2025).

Además de la vacunación existen otros tratamientos, estos se dividen en dos clases de compuestos antivirales autorizados por la Agencia de Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos *FDA* (por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*), en la **Figura 3** se muestran los dos grupos de fármacos, el primero son los adamantanos (amantadina y rimantadina) los cuales impiden la decapsidación del virus e inhiben la liberación del genoma viral en las células dianas bloqueando la actividad del canal de protones M2 viral; en el segundo grupo si sucede la replicación viral pero al momento de la liberación de viriones estos fármacos bloquean la actividad enzimática de la proteína NA evitando que la proteína corte el ácido siálico de la superficie de la célula infectada limitando

la propagación viral, algunos de estos compuestos son oseltamivir/tamiflu y zanamivir/relenza (medicamento inhalado) (Dangi & Jain, 2012).

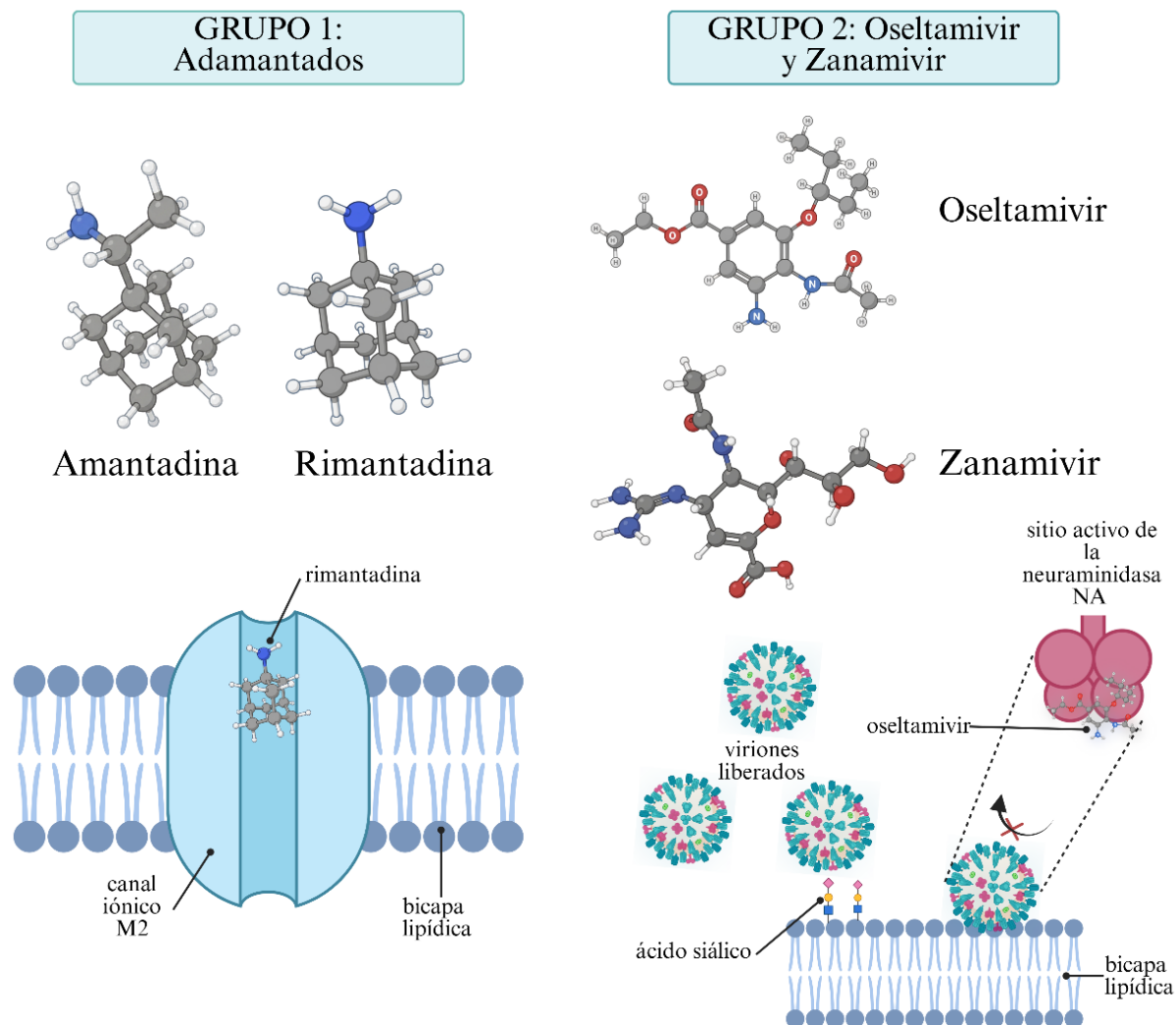


Figura 3 Mecanismos de acción de los fármacos actuales para el virus de la Influenza; en el grupo 1 se observan los adamantados (amantadina y rimantadina) y en grupo 2 el oseltamivir y zanamivir (Dangi & Jain, 2012) generando en BioRender

Aunque estos medicamentos puedan tener buenos resultados existen mutaciones que afectan su mecanismo de acción, por ejemplo, el oseltamivir disminuye su efectividad como consecuencia de la mutación H275Y, la cual evita la unión en el sitio activo, originado por

un cambio conformacional en el sitio de unión del inhibidor de la NA. Esto tiene como consecuencia que el ciclo de replicación del virus se complete, liberando los viriones de la célula huésped e infectando a otras células sanas (Webster et al., 2011). En 2008, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades *CDC* (por sus siglas en inglés, *Centers for Disease Control and Prevention*) reportaron algunas de las cepas que presentaban resistencia a este medicamento siendo las más sobresalientes A/H1N1, B, A/H5N1, sin embargo presentan una susceptibilidad al zanamivir, pero existe una limitante importante al momento de suministrarlo, al ser un compuesto inhalado presenta dificultades en la administración a pacientes graves que ocupen de ventilación mecánica y a pesar de que existe una formulación intravenosa se tiene poco acceso a ella (Webster et al., 2011; Poland et al., 2009).

Las cepas de virus A/H3N1, A/H1N1 y B presentan resistencia a los fármacos adamantados justo después de 2-3 días de inicio de tratamiento, esto porque sufren cambios en el aminoácido 31 de la proteína H2, por lo que actualmente se descarta por completo el uso de estos compuestos para el tratamiento de Influenza, considerando como una mejor opción los fármacos basados en la inhibición de la NA (Elisa et al., 2005; Poland et al., 2009).

En la búsqueda de nuevos tratamientos para infecciones causadas por Influenza, la *FDA* en el 2018 aprobó como tratamiento farmacológico el baloxavir, que es un inhibidor de la proteína PB2 gripal necesaria para la replicación viral, tiene un potente efecto antiviral al suministrarlo dentro de las primeras 48 horas, no presenta efectos adversos relevantes y suele ser utilizados para gripe leve, en especial para cepas que presentan resistencia a los inhibidores de NA; años atrás el peramivir intravenoso ya se utilizaba como un inhibidor de la neuraminidasa con mayor efectividad que el oseltamivir, el cual, es usado en especial para

la influenza aguda que no presenta complicaciones en adultos, pero al ser eliminado por vía renal es necesario realizar ajustes en dosis en pacientes con problemas renales; en la **Figura 4** se presentan las estructuras moleculares del baloxavir y peramivir (Reina & Reina, 2019; Shetty & Wester, 2016).

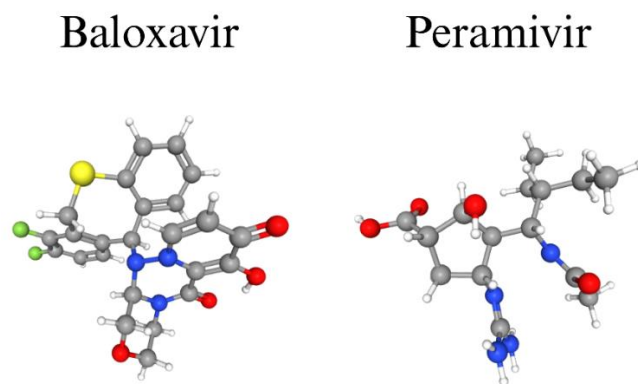


Figura 4 Estructura molecular de Baloxavir y Peramivir, obtenidas de PubChem

2.5 CARACTERÍSTICAS Y REPLICACIÓN VIRAL

La forma del virus de la Influenza es esférica u ovoide, de un tamaño que varía entre los 80 a 120 nm. El virus posee una bicapa lipídica, donde podemos encontrar dos glicoproteínas superficiales importantes: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), en la **Figura 5** se representa su estructura viral. La HA es la responsable de la unión del virus con los receptores de la membrana externa de células diana que contienen ácido siálico, principalmente ácido *N*-acetilneuramínico (Neu5Ac), presentes en la membrana de las células del tracto respiratorio del cuerpo humano (Matrosovich et al., 2013; Dangi & Jain, 2012).

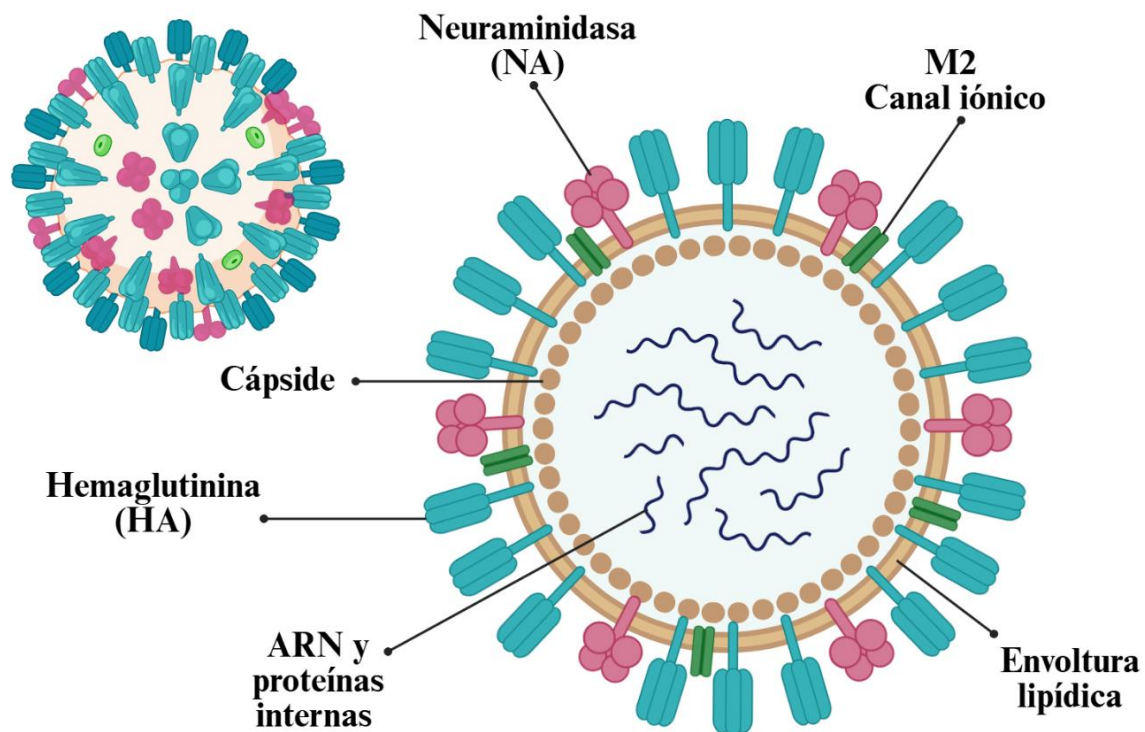


Figura 5 Anatomía del virus de la Influenza; Generado en BioRender

Cuando el virus ingresa a la célula diana, libera su ARN negativo para iniciar su replicación, además codifica proteínas como PA, PB1 y PB2 que actúan conjuntamente como una ARN polimerasa, el PB1 codifica una proteína no estructural PB1-F2, que se caracteriza por tener una función apoptótica; otras proteínas importantes son la proteína de matriz M1 y la del canal iónico M2 que se encuentra en la envoltura lipídica además de dos proteínas no estructurales, NS1A y NS2/NEP, en el **Anexo B** se muestran las principales funciones de las proteínas. En la **Figura 6**, se esquematiza el proceso de replicación del virus de la Influenza, empezando por la fijación/absorción del virus en la superficie de la célula sana, siguiendo

por la endocitosis del virus en la célula huésped, continuando con la duplicación del ARN y la codificación de proteínas, al final se formará el virión y con ayuda de la glicoproteína NA, se libera y continua con el proceso de infectar más células sanas (Dangi & Jain, 2012).

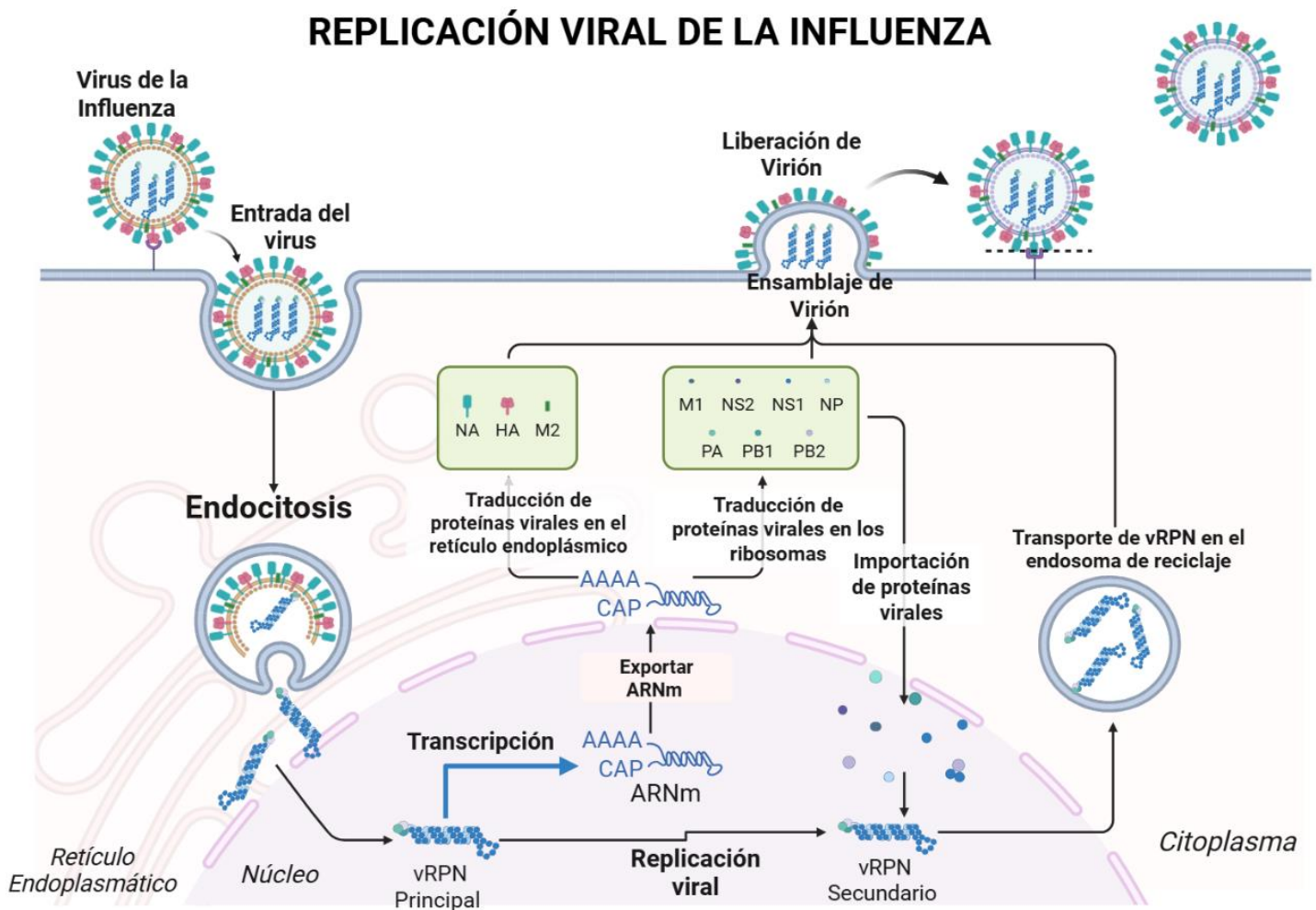


Figura 6 Representación esquemática del ciclo de replicación del virus de la Influenza. Elaboración propia mediante BioRender, basada en Dangi & Jain, 2012.

2.6 APLICACIONES DE LA NANOTECNOLOGÍA EN PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES

La nanomedicina ha tenido importantes aportaciones para el manejo de infecciones virales (Saravanan et al., 2021). Con el desarrollo de nuevas terapias antivirales se están implementando nanomateriales biocompatibles y biodegradables que no presenten citotoxicidad, por ejemplo, en el desarrollo de nanotransportadores que puedan unirse a sitios específicos de acción viral reduciendo posibles daños secundarios en otros órganos o tejidos. Los nanotransportadores tienen estructura de microesferas de tipo matriz o de cápsula, los cuales pueden estar formados por diferentes materiales como lípidos, materiales inorgánicos o proteínas, dentro de los cuales se pueden disolver, encapsular, adsorber o conjugarse moléculas activas. Sus dimensiones facilitan la administración de fármacos por vía intravenosa, además de contar con una gran magnitud de su relación superficie-volumen lo que permite el alojamiento de una gran cantidad de fármaco. Además, su carga superficial ajustable facilita la entrada celular a través de la membrana lipídica teniendo un buen efecto de permeabilidad y retención, estas características hacen que estas nanopartículas destaquen de las macromoléculas, permitiendo el diseño de fármacos con mayor actividad y menor toxicidad. También se han empleado en el desarrollo de sensores inteligentes para la detección temprana de infecciones virales, así como para la liberación controlada y administración en sitios específicos, evitando la administración de dosis altas con efectos secundarios graves en el organismo (Saravanan et al., 2021; Milovanovic et al., 2017).

Los puntos cuánticos de carbono con buena solubilidad son candidatos importantes el tratamiento contra infecciones como el coronavirus, permitiendo el acceso a las células

dianas en donde pueden interactuar con las proteínas del virus, evitando su replicación viral (Saravanan et al., 2021). En otras investigaciones se probaron dendrímeros de carbosilano en la infección de células Treg con VIH *in vitro*, se observó una alta biocompatibilidad con disminución en la funcionalidad de las células, además de una reducción importante en la producción del antígeno p24 en cultivos celulares e intracelulares (Jaramillo-Ruiz et al., 2016).

Las nanopartículas de oro (AuNPs) son metales inorgánicos que han demostrado alta efectividad contra infecciones virales, en un estudio reciente se trató al virus H1N1 con AuNPs, nanopartículas de oro-polietilenglicol (AuNPs-PEG), exosomas, exosomas-AuNPs y exosomas-AuNPs-PEG. En los resultados de la neutralización se reportó que estas nanopartículas pueden inhibir la entrada viral a las células dianas, volviéndose un tratamiento con potencial contra el virus de la Influenza, sin embargo, el tratamiento exhibió toxicidad en dependencia de la concentración (Mojela et al., 2026). En otro estudio se conjugó la hemaglutinina (HA) recombinante trimétrica del virus de la influenza A/Aichi/2/68(H3N2) sobre la superficie de AuNP funcionalizadas, que indican que la administración intranasal conjunta de AuNP que presentan antígeno mejoró la eficacia de las vacunas (Wang et al., 2018).

Por otro lado, las nanopartículas de plata (AgNPs) han sido sometidas a diversos estudios para evaluar su efectividad contra infecciones virales como VIH, virus del herpes simple, el calicivirus felino, el poliovirus, el norovirus, el virus de la Influenza H7N3, entre otros, obteniendo buenos resultados, esto se debe a que las AgNPs liberan cationes de plata que interactúan directamente con los grupos de fósforo y azufre de biomoléculas como el ADN

y el ARN, esto permite que interfieran con el ciclo de replicación viral en diferentes etapas (Milovanovic et al., 2017).

Otros nanocompuestos con efectos antivirales reportados en estudios son las nanopartículas de óxido de hierro (FeNPs) con tamaños de 10 a 15 nm, estudiadas en el virus de influenza A/H1N1, se reportó una mayor inhibición a dosis más bajas, esto atribuido al tamaño nanométrico, su disposición espacial y la distancia centro a centro entre ellas, además de unirse con sitios de azufre que ayudan a interactuar con el virus evitando su unión con la células huésped (Kumar et al., 2019). El dióxido de titanio (TiO₂), se ha utilizado eficazmente como nanopartícula contra el virus de la influenza, debido a sus reacciones fotocatalíticas, posee propiedades bactericidas y antivirales (Mazurkova et al., 2010).

Para el caso de los derivados de fullerenos C₆₀ se ha reportado actividad antiviral en la replicación del VIH-1 en células T CD4⁺ humanas en un ensayo *in vitro*, en el cual, se añadieron péptidos a los nanocristales de fullerenos C₆₀, la actividad antiviral dependía de la cantidad de péptido unido a la superficie (Dostalova et al., 2016); otro estudio *in vitro* realizado a 45 derivados de fullerenos C₆₀ solubles en agua, en diferentes cepas de la colección viral del Instituto Pasteur de San Petersburgo, reportó que los fullerenos tienen actividad citoprotectora, además el compuesto 2 con residuos de sales de ácido 2-amino-3-ciclopropilpropanoico presentó una máxima actividad inhibidora de virus y una mínima toxicidad (CC₅₀ > 300 µg/mL, IC₅₀ = 4,73 µg/mL, SI = 64), sin embargo, los primeros cinco compuestos presentan un elevado potencial farmacológico (Sinegubova et al. 2023).

Las vacunas son parte importante de la prevención de la Influenza, aquí la nanotecnología participa con nanopartículas naturales, como las que son similares a los virus, pero carecen

de material genético utilizándolas como inmunopotenciadores o portadores particulados en el proceso de desarrollo de vacunas; las esporas o los polisacáridos también pueden actuar como portadores de vacunas (Parvez et al., 2025).

El quitosano es un polisacárido que puede emplearse en la fabricación de nanopartículas y otros sistemas de liberación para transportar antígenos, ácidos nucleicos o adyuvantes. En modelos experimentales se han evaluado formulaciones de quitosano para vacunas de ADN contra influenza, en las que se han reportado porcentajes elevados de encapsulación y estabilidad bajo condiciones específicas (Zhao et al., 2011).

2.7 NANOTECNOLOGÍA

Richard Phillips Feynman (1918-1988) fue un físico teórico considerado como el padre de la nanotecnología, el 29 de diciembre de 1959 en Pasadena compartió en la reunión de invierno de la sociedad estadounidense de física su discurso titulado “*There's Plenty of Room at the Bottom*” (“Hay mucho espacio en el fondo”) donde abrió la posibilidad de realizar investigaciones alrededor de la miniaturización (Hey, 2002).

El ingeniero estadounidense Kim Eric Drexler (1955), trabajo en los principios fundamentales de la ingeniería molecular y algunos avances a escalas nanométricas, gracias a esto es llamado también “el padre fundador de la nanotecnología” (Silvestri et al., 2014).

La palabra “Nanotecnología” fue utilizada por primera vez por en 1974 por el científico japonés Norio Taniguchi (1912-1999) definiéndola como “el proceso de separación, consolidación y deformación de materiales a nivel atómico o molecular” (Bayda et al., 2019).

El término “nano” derivada del griego “*nanos*”, “*nanno*” que significa enano, se utilizó para describir materiales o propiedades que se encuentren en escala nanométrica (1–100 nm) (NNCO, 2026) Al final la nanotecnología es una ciencia que estudia y trabaja con la materia a escalas de nanómetros permitiendo el diseño, síntesis, caracterización y aplicación de nuevos materiales en distintas áreas tecnológicas (Bainbridge, 2010)

El mundo a estas diminutas escalas puede mostrar comportamientos diferentes a los que solemos observar a niveles macrométricos. Esto se debe principalmente a que a mayor escala se cumplen leyes de la mecánica clásica, sin embargo, cuando vamos a nivel atómico la mecánica cuántica tiene mayor relevancia (Heinrich et al., 2021).

Los nanomateriales se pueden clasificar de diferentes formas dependiendo de su naturaleza (orgánicos e inorgánicos), tamaño o dimensiones (0D, 1D, 2D y 3D), por su forma y origen (naturales o sintéticos) (Silva Yumi & Medina S, 2022).

Dentro de la clasificación por dimensiones tenemos como se muestra en la **Figura 7** a los nanomateriales 0D, distinguidos por crecer o tener todas sus dimensiones (x, y, z) dentro de la escala nanométrica, mientras que los 1D, presentan una de sus tres dimensiones $>100\text{nm}$ y las otras dos $<100\text{nm}$, dentro de ellos se encuentran las nanopartículas, en los sistemas 2D o bidimensionales encontramos por ejemplo al grafeno o las películas delgadas que se caracterizan por tener a (x, y) fuera de la escala nanométrica ($>100\text{nm}$) y una dimensión dentro. Por último, tendríamos los materiales 3D nanoestructurados que presentan dimensiones fuera de los parámetros nanométricos, por ejemplo, el grafito o los aerogeles (Mekuye & Abera, 2023).

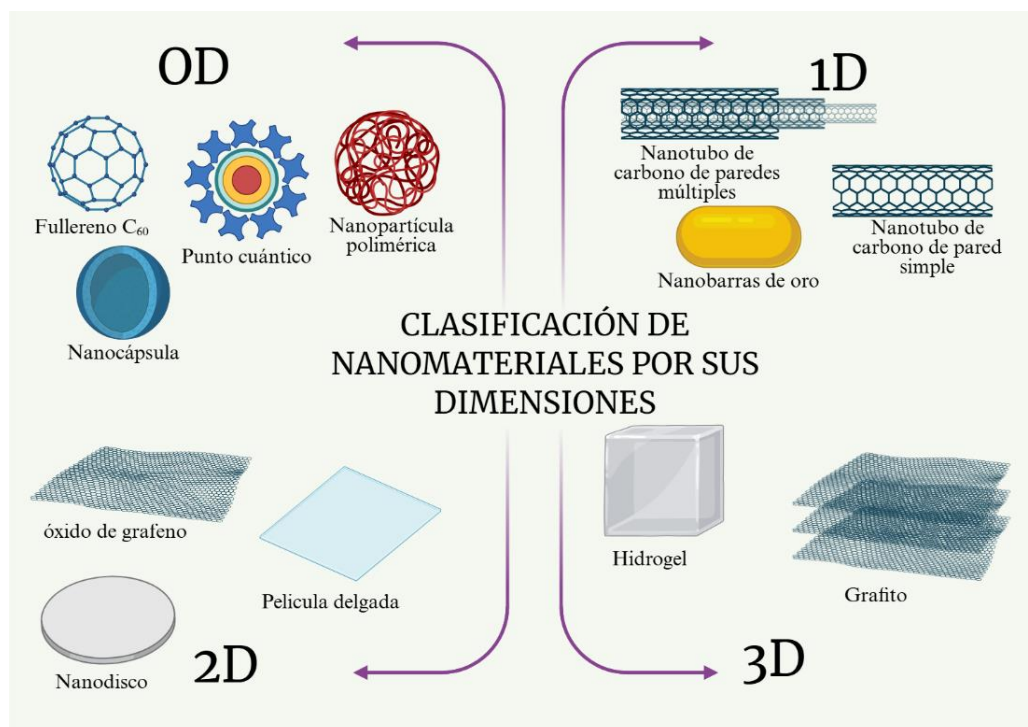


Figura 7 Clasificación de los nanomateriales por propiedades dependientes de sus dimensiones; 0D, 1D, 2D y 3D (Mekuye & Abera, 2023) Generado en BioRender

2.8 NANOMATERIALES A BASE DE CARBONO

El carbono es el decimoquinto elemento más abundante en la corteza terrestre, y el segundo en el cuerpo humano, ocupando el 18.5% de la masa corporal (Materials & Xu, 2022). Dentro de los alótropos del carbono más utilizados por la nanotecnología se encuentran los nanotubos de carbono, fullerenos, grafeno, grafito y el diamante (Yi et al., 2021).

2.9 FULLERENOS C₆₀

El fullereno C₆₀ o *buckminsterfullerene*, mostrado en la **Figura 8** fue el primer fullereno descubierto, recibió este nombre en honor a Buckminster Fuller ya que tenían una estructura arquitectónica muy similar, en 1985 fue reportado por Harold Kroto y colaboradores al estudiar la formación de carbono de cadena larga en polvo interestelar, el experimento consistía en irradiar con un láser una muestra de grafito, al evaporarse se registró la existencia de C₆₀ (Kroto et al., 1985).

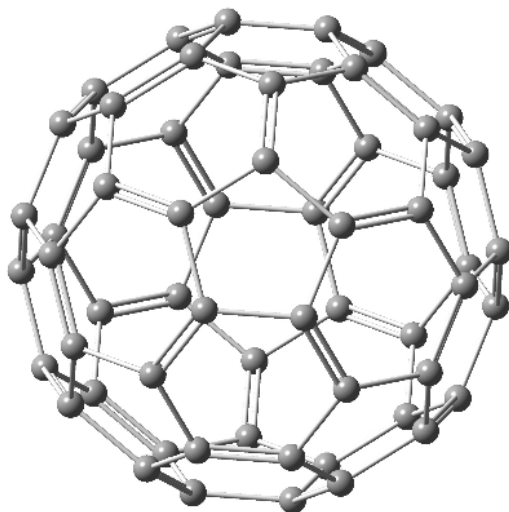


Figura 8 Fullereno C₆₀, generado por GaussView 6

Los fullerenos tradicionales son nanomateriales de carbono 0D, de forma esférica vacía con un radio entre 4 y 10 Å aproximadamente y con simetría icosaédrica, sus carbonos tienen una hibridación de tipo sp², lo que significa que, cada átomo forma tres enlaces covalentes carbono-carbono, dando origen a formaciones de anillos carbocíclicos, que pueden formar

pentágonos y hexágonos, su número de átomos debe ser par, siguiendo la formula química C_{2n} , siendo n la mitad del número total de átomos de la molécula; el teorema de Euler nos menciona que son necesarios 12 pentágonos y un número determinado de hexágonos, los cuales se calculan con la **Ecuación (1)** para cerrar una figura geométrica (Alegret et al., 2014; Materials & Xu, 2022).

$$hexágonos = n - 10 \quad (1)$$

Los pentágonos son muy importantes para este tipo de nanoestructuras, ya que para ser estables deben seguir la regla de pentágonos aislados, o *IPR* (por sus siglas en inglés, *Isolated Pentagon Rule*), en ella se establece que los pentágonos son no adyacentes, es decir, que no deben existir dos juntos y deben de rodearse únicamente por hexágonos, formando distintas disposiciones de sus caras, como consecuencia se genera una menor tensión y una mayor estabilidad. Para C_{60} hay 1,812 isómeros (número de formas estructurales posibles), en C_{70} , 8,149 y para el C_{80} se forman 31,924 isómeros (Alegret et al., 2014).

2.9.1 Propiedades de los Fullerenos

Alegret y colaboradores (2014), mencionan la importancia de la presencia de los pentágonos en los Fullerenos brindando estabilidad además son responsables de sus propiedades físicas y químicas como: alta conductividad térmica y eléctrica, resistencia a la tracción y la capacidad de donar y aceptar electrones.

En la **Tabla 2** se muestran algunas de las propiedades más importantes presentes en fullerenos C_{60} , destacando la formación de hibridación sp^2 modificada, en donde sus orbitales π tienen menor solapamiento, por lo tanto, menor conjugación electrónica, a diferencia de las

láminas bidimensional de carbono (grafito) que tienen orbitales π que se conjugan induciendo aromaticidad, facilitando el movimiento electrónico, teniendo como resultado materiales semiconductores o materiales aislantes (Alegret et al., 2014).

Tabla 2 Propiedades más importantes de los Fullerenos C_{60} .

PROPIEDAD	DESCRIPCIÓN	REFERENCIA
ESTRUCTURALES	Alta simetría	(Alegret et al., 2014)
	Hibridación sp^2	(Gokhale & Somani, 2015)
	Estabilidad geométrica	
ELECTRÓNICAS	Donador y aceptor de electrones	(Mingsheng et al., 2022)
	Afinidad electrónica	(Akasaka, 2008)
	Transporte de carga	(Guldi & Martin, 2002)
	Semiconductor	
	Superconductor	
QUÍMICA	Tensión de enlaces	(Gokhale & Somani, 2015)
	Regiones electrónicamente activas (funcionalización química)	(Akasaka, 2008)
	Reducción y Oxidación	
	Núcleo del fullereno hidrófobo	
	Reacciones radicales	
	Hydrogenación	
TÉRMICAS	Halogenación	
	Estables hasta 1000°C	(Gokhale & Somani, 2015)
	Buenos conductores de calor	(Mingsheng et al., 2022)
ÓPTICAS	Absorción uv-visible	(Gokhale & Somani, 2015)
	Fotoconductividad	(Guldi & Martin, 2002)
MECÁNICA	Degradación o descomposición a la luz u oxígeno	
	Alta resistencia mecánica	(Gokhale & Somani, 2015)
	Elasticidad	(Mingsheng et al., 2022)
	Estabilidad estructura	
	Densidad de 1,65 g/cm ²	
	Resistencia a la tracción	
SOLUBILIDAD	Insoluble en agua	(Mingsheng et al., 2022)
	Soluble con compuestos no polares: tolueno, disulfuro de carbono, benceno, etc.	
BIOLÓGICAS Y BIOMEDICAS	Gran área superficial	(Gokhale & Somani, 2015)
	Fuertes enlaces π	
	Acepta y dona electrones	
	Antiviral	
	Antibacteriana	
	Interacciones con membrana celular	
ELECTROQUÍMICAS	Antioxidante	
	Acepta electrones reversibles	(Akasaka, 2008)
	Actúa como materiales electroactivos	(Guldi & Martin, 2002)

Otra característica sobresaliente para los C_{60} es su solubilidad, por sus aplicaciones en la nanomedicina, uno de los retos, es que, depende del tipo de solvente que se utiliza, por ejemplo, en agua, alcohol y acetona son insolubles, porque son moléculas no polares; en alcanos presentan poca solubilidad y son solubles en solventes no polares, tales como el disulfuro de carbono, tolueno, benceno, etc (Mingsheng et al., 2022).

2.9.2 Aplicaciones De Los Fullerenos

Diversas propiedades del C_{60} han sido aplicadas en muchos campos de la ciencia y la tecnología, como en la elaboración de celdas solares, fotodetectores, dispositivos fotovoltaicos, baterías, etc. Algunas otras áreas de aplicación pueden ser en la electroquímica, la cosmética o incluso para recubrimientos avanzados, considerando como una de las más importantes la nanomedicina (Mingsheng et al., 2022; Paukov et al., 2023).

2.10 NANOMEDICINA

La nanomedicina es definida como la aplicación de la nanotecnología al diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades, profundizando en los procesos que dan origen o curso a ciertas enfermedades, enfocada en cuatro áreas principales de aplicación médica (Duncan & Gaspar, 2011):

- Liberación de fármacos: diseño de nanosistemas para el transporte y liberación de fármacos de manera controlada (Rojas-Aguirre et al., 2016).
- Ingeniería de tejidos: combinación de la nanotecnología con la medicina regenerativa para tratar tejidos y órganos dañados, remplazándolos o reparándolos (Duncan & Gaspar, 2011).

- Diagnóstico e instrumental quirúrgico: diseño de nanodispositivos o nanobiosensores para la identificación de enfermedades a nivel celular, haciendo uso de componentes biológicos que detectan un analito determinado de manera rápida y con alta sensibilidad, además las aplicaciones de nanomateriales por ejemplo las nanopartículas de plata funcionan bien para el diseño de instrumentos médicos ya que presentan propiedades antimicrobianas (Bruna et al., 2021; Duncan & Gaspar, 2011).
- Diseño de fármacos y vacunas: El uso de ciertos nanomateriales con actividades biológicas importantes, abre un panorama muy amplio en el desarrollo de fármacos o vacuna, por ejemplo, las nanopartículas son excelente para administrar ácidos nucleicos, proteínas y vacunas, además pueden usarse para el desarrollo de nanovacunas, encapsulando y administrando antígenos usando portadores de tamaño nanométrico (10-1000nm), además ayuda al sistema inmunitario a combatir enfermedades, las células dendríticas y los macrófagos al reconocer las nanopartículas comienzan a generar señales (citocinas) llamando a más células inmunitaria; para poder aprovechar el 100% de su potencial se debe evaluar sus efectos citotóxicos, sus interacciones farmacológicas, entre otras propiedades (Parvez et al., 2025).

2.11 FULLERENOS EN LA NANOMEDICINA

Los fullerenos reportados en varios estudios *in vivo*, *in vitro* e *in silico*, muestran resultados favorables para el desarrollo de nuevos fármacos o tratamientos. Drašler et al. (2015) mostró a los fullerenos C₆₀ dispersados en fosfolípidos en cloroformo, teniendo interacciones con la

bicapa lipídica. Concluyendo que el medio de suspensión era importante para mejorar las interacciones fullereno-membrana.

Su jaula a base de carbono de aproximadamente 1nm puede atrapar y transportar fármacos, volviéndose una de las principales áreas de investigación. Al observar y estudiar sus interacciones con membranas, se reportaron en algunos estudios que el C₆₀ tiene un núcleo hidrófobo volviéndolo hidrosoluble, ayudando al transporte de fármacos y genes mediante la unión de grupos hidrosolubles durante la administración celular, logrando infiltrarse a las membranas, cambiando su fluidez volviéndolas más blandas y fáciles de romper. Como agentes terapéuticos pueden ser: antioxidantes, eliminadores de radicales o como intubadores de enzimas (Drašler et al., 2015; Gokhale & Somani, 2015).

Existen otros sistemas que incluyen metalo-fullerenos, los cuales se utilizan como radio-trazadores *in vivo*, además algunos de los derivados de fullerenos se usan como agentes de contraste para rayos X (Gokhale & Somani, 2015).

2.12 DESARROLLO DE FÁRMACOS

La elaboración de fármacos es una parte fundamental, para la generación de nuevos tratamientos a enfermedades, sin embargo, no es tan fácil el proceso, dependiendo las técnicas o la cantidad de estudios que se hagan, puede llegar a ser costoso y requerir de periodos prolongados de tiempo. Realizar este proceso conlleva años, una investigación completa partiendo del desarrollo hasta la comercialización y regulación del fármaco. En este caso, la implementación de nuevas técnicas de estudio, especialmente informáticas pueden ayudar a mejorar este proceso reduciendo costos y tiempo (Sahlgren et al., 2017).

En la **Figura 9** se observa las fases del desarrollo de un fármaco, en que consiste y el tiempo que lleva cada etapa. Es importante destacar que no se tienen que seguir en ese orden, muchas veces se llevan a cabo simultáneamente (Rang et al., 2016).



Figura 9 Fases de producción y desarrollo de fármacos (Rang et al., 2016)

La primera etapa consiste en realizar una serie de investigaciones para evaluar que compuestos o moléculas son mejores para determinados tratamientos, algunos de ellos pueden ser *in vivo*, *in vitro* e *in silico* en donde se usan organismos vivos, sistemas de células aislados o métodos computacionales respectivamente (Danchin, 2021).

Los estudios, *in silico*, vienen dados por el auge de la informática, en donde, se han podido complementar los ensayos experimentales por medio de ordenadores, haciendo uso de herramientas matemáticas, naciendo así, la quimioinformática rama de química que ayuda a modelar y reproducir sistemas biológicos complejos que experimentalmente serían costosos o difíciles, además permite el almacenamiento de información de millones de compuestos químicos, secuencias y reacciones en bancos de moléculas (Polanski, 2009).

Para el descubrimiento de fármacos se hace una selección de posibles moléculas que tengan propiedades farmacológicas específicas para un tipo de tratamiento de interés (Rang et al., 2016). Para ello se necesita información estructural y/o funcional de las moléculas mediante recursos computacionales para la predicción o selección de posibles candidatos. Un método muy utilizado es el Cribado Virtual o *VS* (por sus siglas en inglés, *Virtual Screening*) en él se usa información estructural de ligandos o macromoléculas disponibles en bancos de datos químicos para el filtrado de moléculas con potencial biológico para una aplicación en específico. En la **Figura 10**, se muestran dos tipos de *VS*, uno basado en la estructura o *SBVS* (por sus siglas en inglés, *Structure-Based Virtual Screening*) algunos métodos que utiliza son dinámicas moleculares o *docking molecular*; y los *VS* basados en ligandos o *LBVS* (por sus siglas en inglés, *Ligand-Based Virtual Screening*) usan técnicas para encontrar similitudes

entre compuestos para predecir su actividad biológica, un ejemplo de estas técnicas son los *QSAR* (Sahlgren et al., 2017).

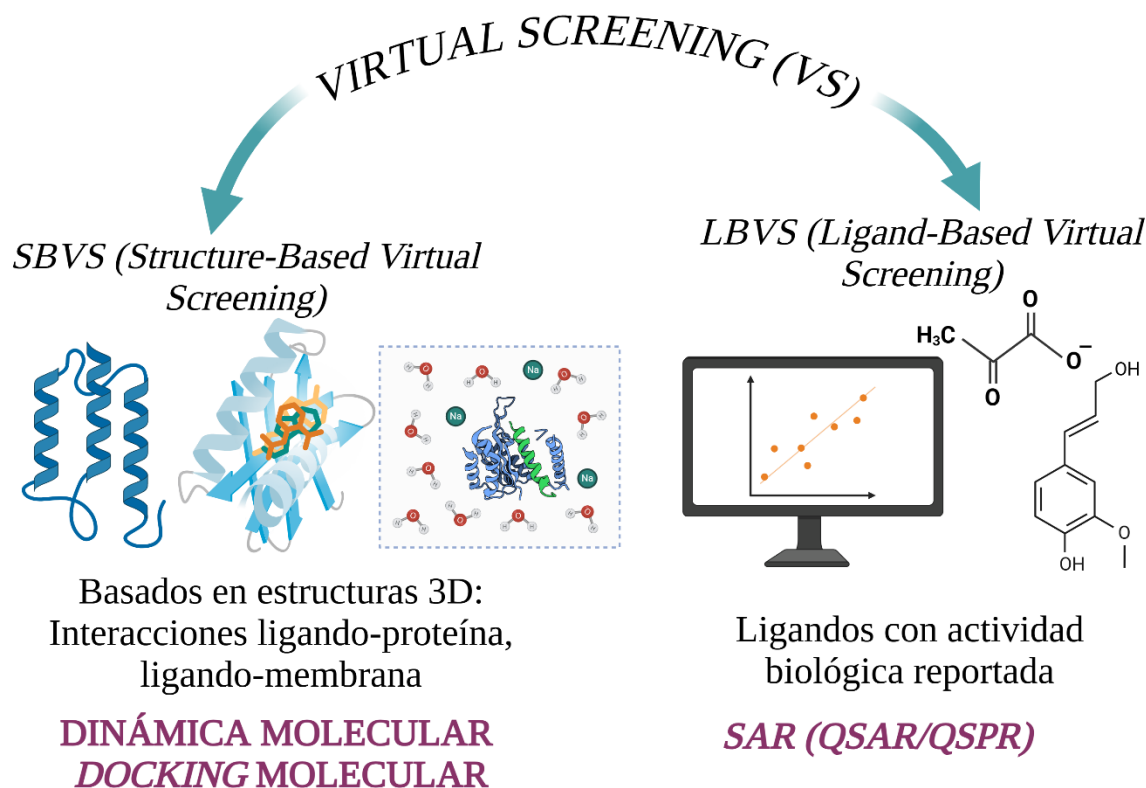


Figura 10 Tipos de Virtual Screening (VS); (Sahlgren et al., 2017); a la izquierda los SBVS que comprende dinámicas moleculares y docking Molecular, y del lado derecho los Modelos LBVS que contiene los estudios SAR, generado en BioRender

2.13. ESTUDIOS SAR (RELACIÓN ESTRUCTURA ACTIVIDAD)

Dentro de los estudios *in silico* encontramos los modelos cualitativos de análisis de relación estructura-actividad SAR (por sus siglas en inglés, *Structure-Activity Relationship*), relacionan la estructura química de un conjunto de moléculas con su actividad biológica (McKinney, 2000), son importantes para el descubrimiento de fármacos, permitiendo construir modelos que se pueden usar para predecir la actividad biológica de nuevas

moléculas, ayudando a integrar y resumir grandes bases de datos preexistentes, se dividen en dos grupos: los basados en métodos estadísticos o minería de datos, por ejemplo: los modelos de regresión y aquellos con enfoques físicos como: los modelos farmacofóricos (Guha, 2013).

2.13.1 *QSPR (Quantitative Structure–Property Relationships)*

Los modelos *SAR* que usan relaciones cuantitativas en estructura y propiedad se llaman *QSPR* (por sus siglas en inglés *Quantitative Structure–Property Relationships*), otorgan información entre la correlación de las características estructurales de los materiales y sus propiedades, la aplicación de estos modelos no solo abarca sistemas biológicos si no materiales como polímeros, catalizadores, nanopartículas y hasta compuestos avanzados (Behera et al., 2025). Por medio del análisis estadístico los modelos se pueden validar y se define qué tan fiables pueden ser; para la obtención de los modelos se sigue un flujo de trabajo muy parecido al de los modelos *QSAR* (Dueñas et al., 2019).

2.13.2 *QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship)*

Dentro de los modelos *SAR* encontramos otro modelo matemático y estadístico llamado *QSAR* (que por sus siglas en inglés *Quantitative Structure–Activity Relationship*), en términos generales se trata de un algoritmo que nos predice el comportamiento biológico de moléculas. Donde se correlacionan parámetros biológicos como la afinidad de un ligando a sitios de unión, la toxicidad, constantes de velocidad, IC_{50} , CC_{50} , $LogP$, $TPSA$ entre otras, frente a sus propiedades moleculares (estructurales y topológicas) de un grupo de compuestos en específico (Burello & Worth, 2011; Gini, 2018).

Los *QSAR* además buscan correlaciones estadísticas importantes entre sus propiedades o descriptores y su parámetro biológico experimental usando una técnica quimiométrica, esto nos ayuda a predecir valores de actividad de nuevas moléculas (Jhanwar et al., 2011).

Podemos encontrar distintos enfoques para los *QSAR*, dependiendo de que tipo de descriptores moleculares ocupen, existen primeras divisiones como 0D, 1D, 2D y 3D, en los primeros (0D) se utilizan descriptores constitucionales y de conteo, para los *QSAR* 1D se usan fragmentos estructurales y huellas digitales, para los 2D invariantes de grafos y para los últimos 3D se usan descriptores químico-cuánticos, descriptores de tamaño, estéricos, de superficie y volumen, además se relaciona su estructura espacial con campos de interacción y de su actividad (Buglak et al., 2019).

Existen tres elementos importantes para poder realizar un estudio *QSAR* con éxito, el primero de ellos son los datos biológicos, esto es la recolección de las estructuras moleculares con un mismo mecanismo de acción biológica, esta información se obtiene de trabajos experimentales ya reportados y/o en bancos de datos químicos, al tener las moléculas de estudio se deben considerar datos de actividad biológica, es importante verificar que esta información venga del mismo dato de estudio a investigar, para así asegurar un mínimo de errores humanos, esta actividad biológica puede ser DE_{50} , DL_{50} , K_i , IC_{50} o CC_{50} , por último, se debe considerar el tipo de algoritmo que ayudará a realizar todos los cálculos matemáticos y estadísticos necesarios (Gini, 2018; Lozano-Aponte & Scior, 2012).

En la **Tabla 3** se resumen las ventajas y desventajas generales del uso de modelos *QSAR*, si enfatizamos en la parte positiva, observamos grandes beneficios en su aplicabilidad para estudios *in silico*, especialmente en la reducción de tiempos y costos, además que se pueden

tomar bases de datos más grandes, y predecir moléculas con mayor complejidad en la síntesis. Aunado a esto, debemos tener cuidado en la extracción de nuestra base de datos y en la selección de los descriptores moleculares, ya que estas pueden provocar errores en el modelo o predicciones difíciles de interpretar (Lozano-Aponte & Scior, 2012; Scior et al., 2009; Li et al., 2024).

Tabla 3 Ventajas y Desventajas de modelos predictivos QSAR; (Lozano-Aponte & Scior, 2012; Scior et al., 2009; Li et al., 2024)

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Reduce estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Los datos experimentales deben ser de calidad y bastante grandes
Bajos costos	Familiarización con las metodologías
Es multidisciplinario	Disponer de datos de actividad biológica de la misma fuente
Cálculos rápidos	Riesgo de sobreajuste
Estudios con tiempos más cortos	Cuidado en la selección de descriptores moleculares
Permite el cribado virtual masivo	La interpretación en algunos modelos puede ser compleja

2.14. DESCRIPTORES MOLECULARES

Los descriptores moleculares son propiedades fisicoquímicas que se calculan a partir de moléculas virtuales 2D o 3D caracterizadas cuantitativamente, se utilizan dependiendo del tipo de descriptor en enfoques para mecánica cuántica, acoplamiento molecular o métodos estadísticos (Guha & Willighagen, 2012). El número de descriptores que se utilicen en el

cálculo para modelos *QSAR* dependerá de las herramientas computacionales que se tengan y el número de moléculas presentes en el estudio ayudando a definir características como hidrofobicidad, propiedades electrónicas, solubilidad, toxicidad, entre otras (Lozano-Aponte & Scior, 2012; Burello & Worth, 2011).

En los últimos años se han reportado una gran variedad de descriptores moleculares, por lo que fue necesario establecer reglas que deben cumplir, a pesar de su cumplimiento es importantes resaltar que no garantiza su utilidad para describir una propiedad definida (Mauri, 2020):

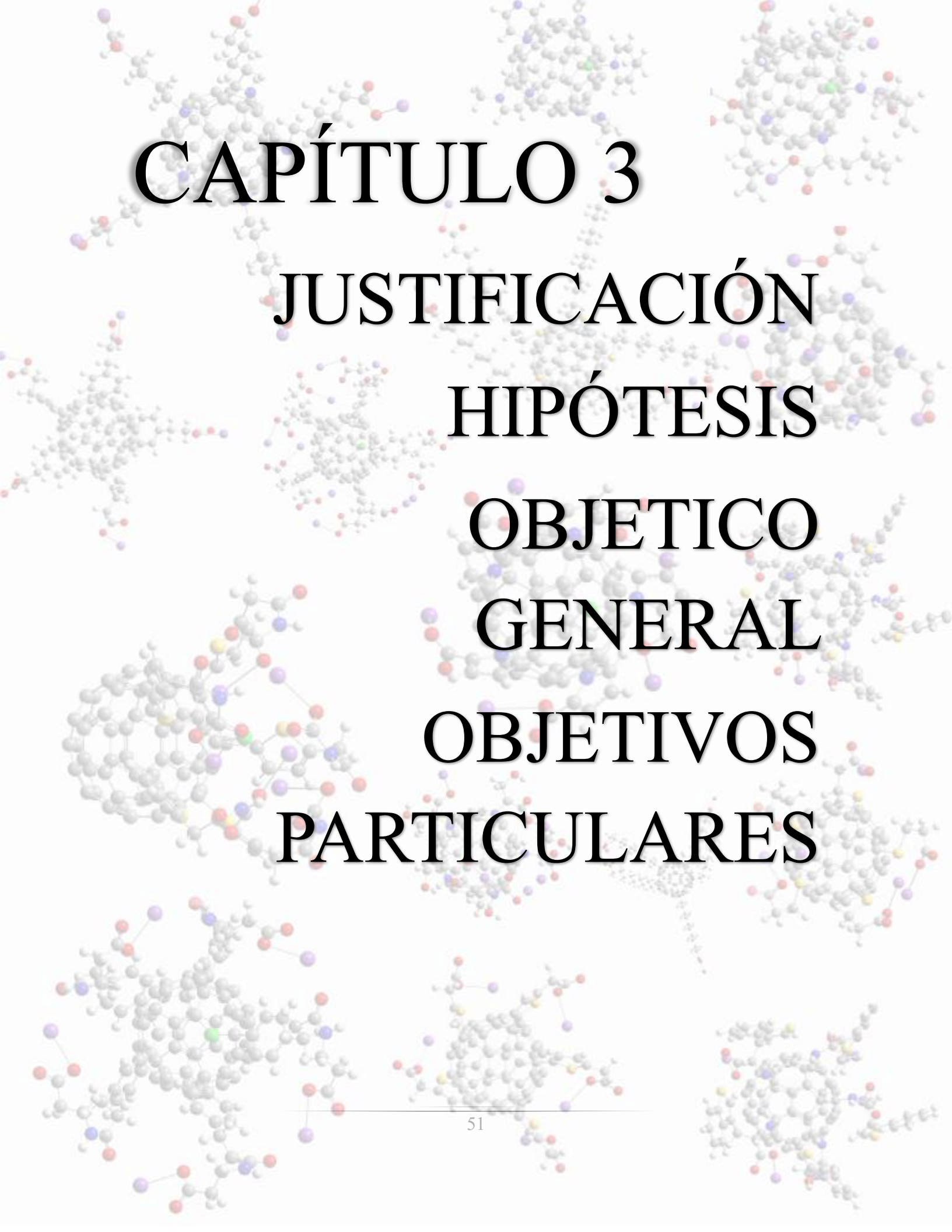
1. No importa cómo se enumeren o etiqueten los átomos, no debe modificar al descriptor.
2. Si se rota o traslada la molécula debe ser el mismo.
3. Debe existir un único procedimiento matemático para su cálculo.
4. Cada descriptor molecular debe tener aplicabilidad bien definida para un grupo de moléculas con estructuras específicas.

Al recopilar la información de las estructuras químicas se pueden agrupar los descriptores moleculares por sus dimensiones (0D a 3D), en la **Tabla 4** se resume esta clasificación junto con algunos ejemplos (Mauri, 2020; Guha & Willighagen, 2012).

Tabla 4 Clasificación de descriptores moleculares (Mauri, 2020; Guha & Willighagen, 2012)

DESCRIPTOR MOLECULAR	DESCRIPCIÓN	EJEMPLO
0D/ CONSTITUCIONAL	No considera información sobre conexiones atómicas y enlaces, se basa solo en la representación molecular	○ Peso molecular ○ Número de tipos de átomos
1D/HUELLAS DIGITALES	Algunos consideran la topología completa de la estructura química	○ Número de grupos funcionales ○ Fragmentos centrados en átomos ○ Claves estructurales
2D/TOPOLÓGICO	Representación bidimensional como grafo, proporciona información sobre la composición atómica y la conectividad de los átomos en la molécula. Caracteriza la ramificación en una estructura química	○ Descriptores de autocorrelación ○ Índices topológicos
3D/ GEOMÉTRICO	Utiliza representaciones tridimensionales del grafo, considerando su posición en el espacio. Algunos caracterizan la superficie o la forma moleculares	○ WHIMs (descriptores moleculares invariantes holísticos ponderados) ○ GETAWAYs (descriptores de ensamblaje de geometría, topología y pesos atómicos) ○ Descriptor de área superficial

Para considerar un descriptor útil en cualquier estudio se debe tomar en cuenta la correlación de características estructurales con propiedades fisicoquímicas, tiene que ser aplicable a una alta variedad de moléculas y mostrar diferentes valores para moléculas estructuralmente diferentes, además el descriptor no debe depender de propiedades experimentales y debe calcularse rápido, por último, es importante que tenga una interpretabilidad física (Guha & Willighagen, 2012).

The background of the slide is filled with numerous molecular models. These models consist of small spheres representing atoms, connected by lines representing chemical bonds. The spheres are colored in various ways: grey for carbon, red for oxygen, blue for nitrogen, and yellow for sulfur. The models are arranged in a scattered, overlapping pattern across the entire slide, creating a scientific and complex visual texture.

CAPÍTULO 3

JUSTIFICACIÓN

HIPÓTESIS

OBJETIVO

GENERAL

OBJETIVOS

PARTICULARES

3.1 JUSTIFICACIÓN

La elevada variabilidad genética del virus de la influenza y la aparición de cepas resistentes a algunos antivirales actuales justifican la búsqueda de nuevas estructuras con potencial para la actividad antiviral. Entre los nanomateriales de carbono, los derivados funcionalizados de C_{60} han mostrado actividad biológica frente a virus envueltos; sin embargo, todavía es necesario establecer qué características estructurales y fisicoquímicas se relacionan con su respuesta antiviral o citoprotectora.

La síntesis, purificación, caracterización y evaluación biológica de nuevas estructuras fullerénicas requieren tiempo y recursos considerables. En este contexto, los modelos *QSAR* constituyen herramientas de cribado virtual que permiten correlacionar descriptores moleculares con una respuesta biológica experimental. Estos modelos no sustituyen la validación experimental, pero pueden reducir el espacio químico que debe evaluarse.

En esta investigación se propone desarrollar modelos *QSAR* para una serie de derivados hidrosolubles de C_{60} con actividad biológica IC_{50} . En el análisis se pueden identificar los descriptores moleculares relacionados con la respuesta biológica de cada molécula y establecer las condiciones bajo las cuales el modelo puede utilizarse para el diseño de nuevos derivados de Fullerenos C_{60} .

3.2 HIPÓTESIS

Existirá una relación cuantitativa entre un subconjunto no redundante de descriptores moleculares y la actividad biológica de los derivados hidrosolubles de C_{60} frente al virus de la Influenza A/H1N1, esta relación se podrá representar mediante un modelo *QSAR*

estadísticamente significativo y con capacidad predictiva dentro de un dominio de aplicabilidad definido.

3.3 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar modelos predictivos *QSAR* para derivados de Fullerenos C₆₀ mediante el análisis estadístico multivariado de sus propiedades químicas, con el fin de identificar los descriptores moleculares clave asociados a la actividad biológica IC₅₀ implicados en la inhibición temprana de la replicación del virus de la Influenza.

3.4 OBJETIVOS PARTICULARES

- I. Construir una base de datos estructural de derivados de Fullerenos C₆₀ a partir de reportes experimentales de la literatura, que presenten una actividad biológica para el virus de la Influenza.
- II. Construir las estructuras tridimensionales de los compuestos y optimizar sus geometrías mediante el método semiempírico PM6, verificando la convergencia y consistencia de las estructuras obtenidas.
- III. Calcular los descriptores moleculares utilizando el software *AlvaDesc*, depurar la matriz robusta de descriptores moleculares, eliminando variables incompletas, constantes, redundantes o altamente correlacionadas, aplicando posteriormente normalización min–max.
- IV. Seleccionar de la base de Fullerenos un conjunto de entrenamiento (*training set*) y de validación (*test set*), para la generación de los modelos *QSAR*.

- V. Desarrollar los modelos predictivos *QSAR* empleando el software *AlvaModel* mediante métodos de análisis estadístico multivariado.
- VI. Determinar el ajuste, la robustez interna y la capacidad predictiva externa de los modelos mediante validación cruzada, métricas de error, análisis de residuos, aleatorización de Y, además de la delimitación del dominio de aplicabilidad.
- VII. Seleccionar la ecuación con mayor capacidad predictiva en la inhibición del virus de la Influenza, para predecir nuevos compuestos derivados de Fullerenos C₆₀.

CAPÍTULO 4

METODOLOGÍA

4.1 FLUJO DE TRABAJO DEL MODELO PREDICTIVOS QSAR

Para poder realizar los modelos matemáticos de estructura-actividad (*QSAR*) se siguieron los pasos presentados en el diagrama de flujo de la **Figura 11**.

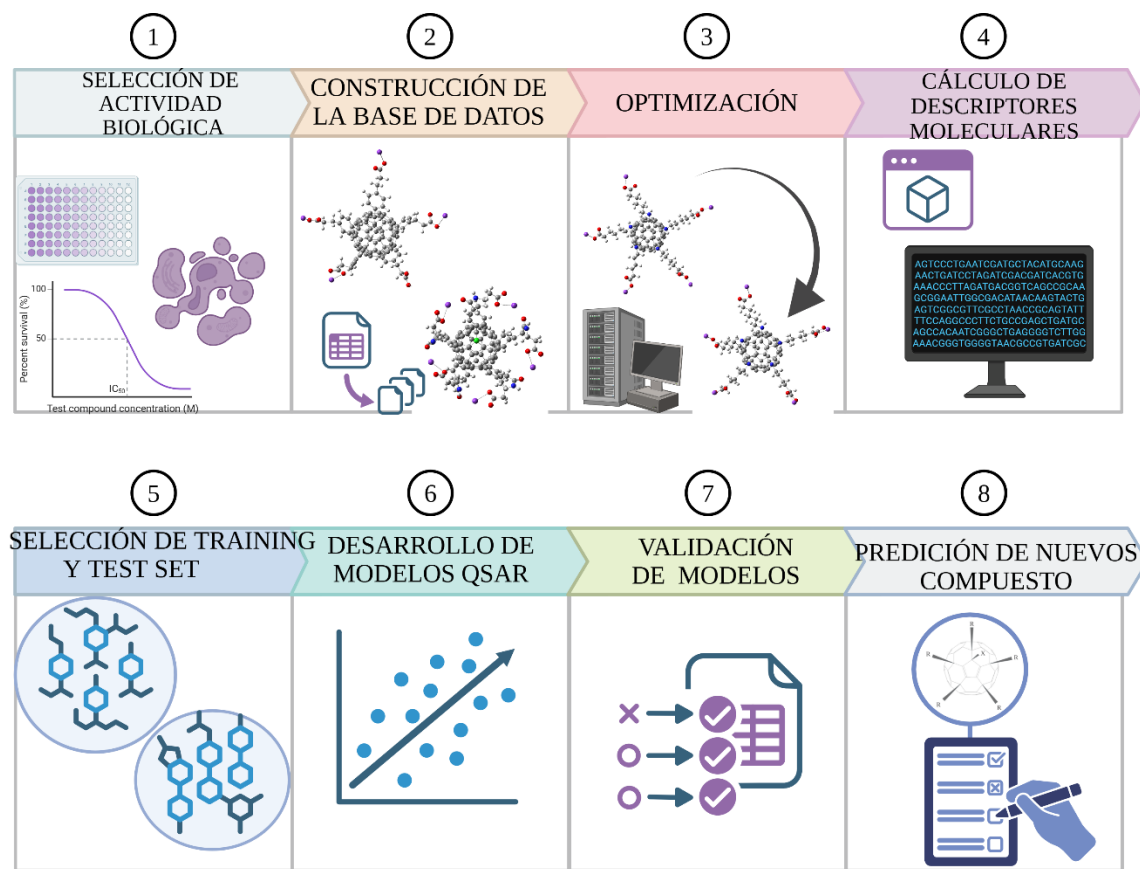


Figura 11 Flujo de trabajo para la elaboración de un modelo *QSAR*, diseñado en BioRender

4.2 SELECCIÓN DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

En el estudio realizado por Sinegubova et al. (2023) se reporta la concentración citotóxica al 50% (CC₅₀), la concentración inhibitoria al 50% (IC₅₀) y el índice de selectividad (SI), sin

embargo, para este estudio se seleccionó la IC_{50} como Y experimental, para la generación del modelo *QSAR*.

El IC_{50} se define como la concentración inhibidora media, utilizada para indicar la cantidad que se debe de usar de un fármaco para inhibir un proceso biológico al 50% o determinar la eficacia de un fármaco a un 50% de actividad (Aykul & Martinez-Hackert, 2016).

En el **Anexo C** se muestra una tabla con todas las moléculas de derivado de Fullerenos C_{60} , con su respectivo valor de actividad biológica experimental, además del tipo de sustitución del grupo R y X.

4.3 CONSTRUCCIÓN DE BASE DE DATOS

En este estudio la base de datos experimentales fue obtenida de Sinegubova et al. (2023), estudio que reportan los efectos inhibidores de 45 moléculas de derivados de fullerenos C_{60} contra el virus de la influenza; en cada uno de estos fullerenos C_{60} se añadieron cinco grupos funcionales en sustitución de hidrógenos. Las moléculas se diseñaron en el software *GaussView 6*, en **Figura 12** se muestran como ejemplos cinco derivados de C_{60} , y la estructura base para ser diseñadas, el grupo R es un funcional específico, se repite en las cinco aristas del pentágono, y el sustituyendo X como un átomo o grupo funcional pequeño añadido a uno de sus vértices.

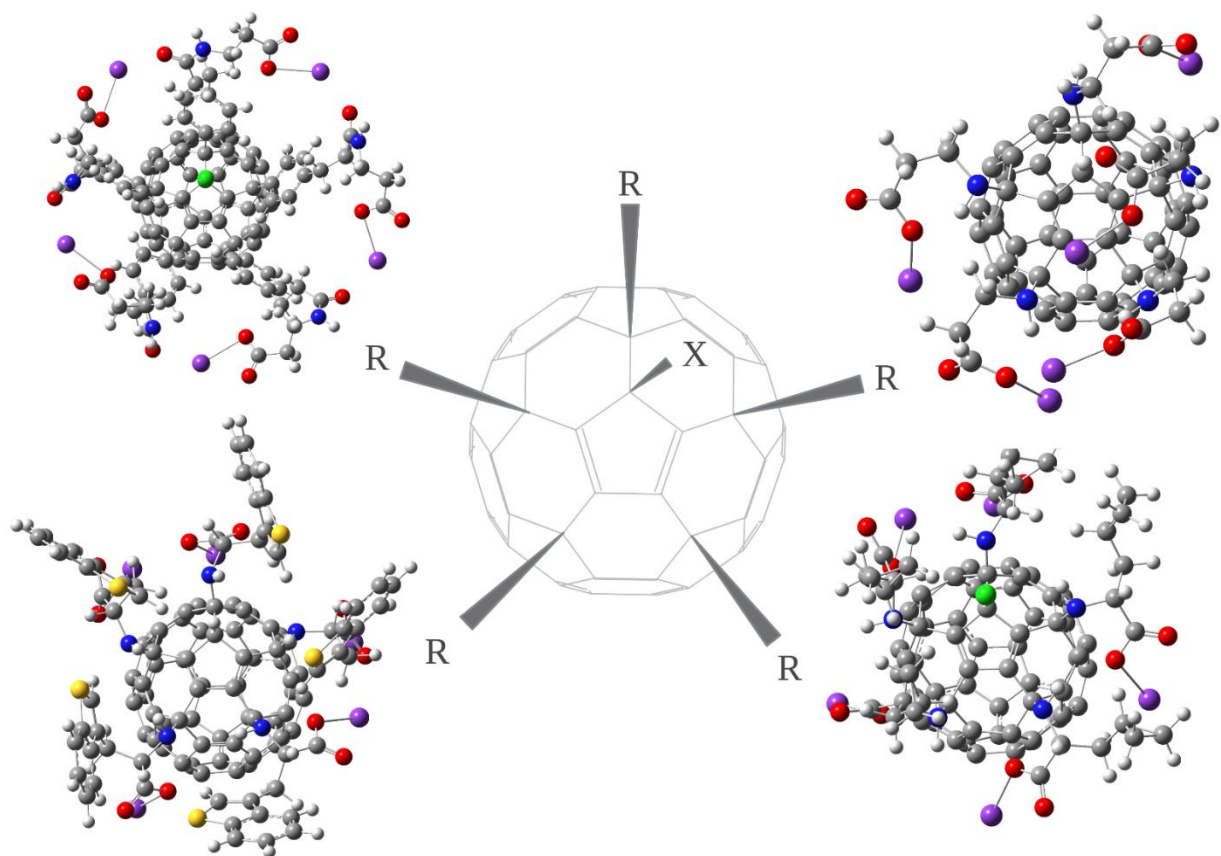


Figura 12: Esquema general del derivado C_{60} y ejemplo de moléculas diseñadas en GaussView6

4.3.1 Optimización

Para la preparación de las 45 moléculas de Fullerenos C_{60} se realizó una optimización usando el método semiempírico PM6. Estos métodos semiempíricos, son un tipo de cálculo de la mecánica cuántica que hace uso de parámetros de origen experimental y teórico empleando la aproximación de Hartree-Fock, son menos costosos con respecto al tiempo de procesamiento, que los métodos *ab initio* o la Teoría del Funcional de la Densidad *DFT* (por sus siglas en inglés *Density Functional Theory*) (Yosa-Reyes et al., 2011; Nováček & Řezáč, 2025).

El método semiempírico PM6 se refiere a la sexta generación desarrollada por James J. P. Stewart basados en la aproximación *NDDO* (por sus siglas en inglés *Neglect of Diatomic Differential Overlap*) fue diseñado principalmente para el estudio de moléculas bioquímicas, en varios estudios se ha reportado buena precisión para los calores de formación, geometrías de moléculas pequeñas y para cristales orgánicos e inorgánicos simples , además describe mejor el enlace de hidrógeno y su parametrización abarca 69 átomos: H, He, Li, Be, B, C, N, O, F, Ne, Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, Ar, K, Ca, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Se, Br, Kr, Rb, Sr, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, In, Sn, Sb, Te, I, Xe, Cs, Ba, La, Lu, Hf, Ta, W, Rh, Os, Ir, Pt, Au, Hg, Th, Pb, Bi; mientras que otras generaciones de métodos semiempíricos parametrizan menos cantidad de átomos: PM3: (32), AM1:(18) (Stewart, 2008; Stewart, 2012).

4.4 CÁLCULO DE DESCRIPTORES MOLECULARES

Para el cálculo de los descriptores moleculares, se ocupó el software *AlvaDesc*, para obtener 5799 descriptores moleculares 2D y 3D que abarcan características topológicas, geométricas, fisicoquímicas y estructurales. En la **Figura 13**, se muestra la carga de las moléculas de derivados de Fullerenos C_{60} en *AlvaDesc* y en la **Figura 14**, se observa la selección de todos los descriptores moleculares en *AlvaDesc*.

Carga de moléculas

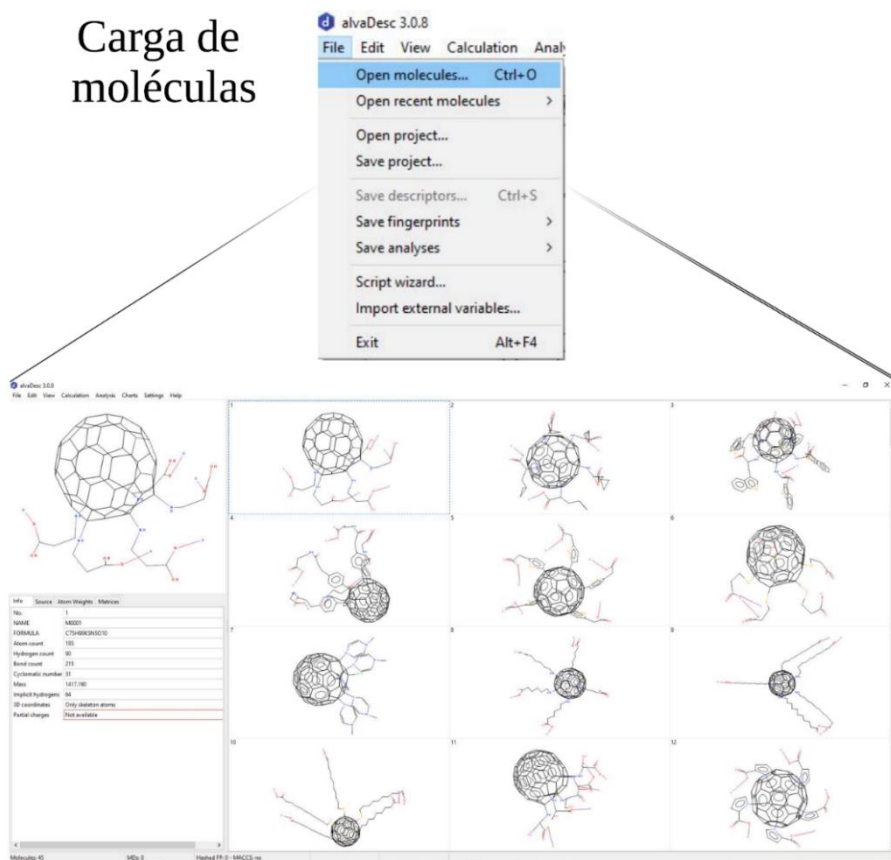


Figura 13 Carga de las moléculas en AlvaDesc

Selección y cálculo de los descriptores

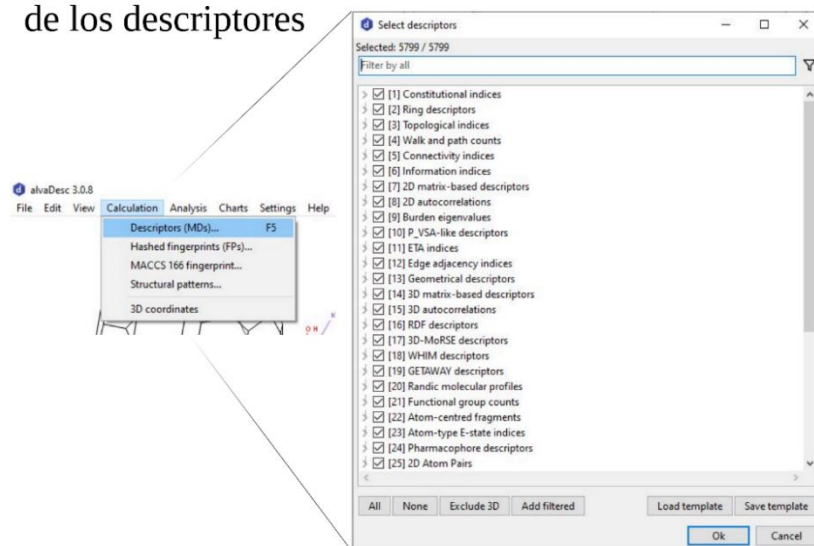


Figura 14: Selección y cálculo de los descriptores moleculares en AlvaDesc

4.4.1 Normalización de los descriptores moleculares

Al obtener los resultados de los descriptores de estudio, se realizó una depuración de datos, eliminando los que se muestran nulos “na” o que expresan en su totalidad o en mayoría un valor de cero (0) ya que no aportan valores a analizar.

De los descriptores filtrados se pasan por un pretratamiento llamado normalización, que consiste en estandarizar los valores en un rango de numeros determinados, esto nos ayuda a reducir posibles errores por incluir valores dispersos del conjuntos de datos obtenido y tener resultados mas precisos (Cabello-Solorzano et al., 2023).

Para la normalizacion se uso el metodo de Min-Max, este método consiste en delimitar los datos entre un rango de valores que van de 0 a 1, para cada conjunto de datos de los descriptores, se resta al valor mínimo y se divide de la resta entre el valor máximo y mínimo, como se muestra en la **Ecuación 2**, este procedimiento se realizó para cada descriptor filtrado.

$$X_{norm} = (x - x_{min}) / (x_{max} - x_{min}) \quad (2)$$

Donde: x es el valor del descriptor calculado por molecula, x_{min} es el valor minimo del conjunto y x_{max} es el máximo.

4.5 SELECCIÓN DE CONJUNTO DE ENTRENAMIENTO (*training set*) Y DE VALIDACIÓN (*test set*)

Para obtener los modelos se ocupan dos conjuntos de datos importantes, el primero es un conjunto de entrenamiento (*training set*), se selecciona un número de moléculas que se usaran para entrenar el modelo, estas moléculas deben tener un alto grado de diversidad y deben

ocupar un amplio rango de la propiedad de interés, además se necesita de un conjunto de validación (*test set*) estos datos no se utilizan para ajustar el modelo si no para su comparación y poder estimar el error de predicción, ayudando a la elección del modelo (Alexander et al., 2015).

El definir el tamaño del conjunto de entrenamiento (*training set*), y validación (*test set*) es de suma importancia, una mala proporción puede afectar el resultado de los modelos *QSAR*, lo ideal es que el conjunto de entrenamiento tenga una proporción de aproximadamente el 80% del total de las moléculas a estudiar, así se garantiza que haya suficientes datos para entrenar el modelo, quedando un 20% para el conjunto de validación (Rácz et al., 2021).

Se dividieron las 45 moléculas en dos conjuntos (*training set* y *test set*), analizando los valores experimentales de su actividad biológica de cada derivado de Fullerenos, se estimó un rango de valores de IC_{50} para la formación del conjunto de entrenamiento y de validación. Se definieron tres rangos para filtrar que moléculas pertenecen al grupo de *training set* y *test set*, considerando que la mayoría de los valores de Y experimental están por debajo de los 100 ($\mu\text{g/mL}$), y que el conjunto de entrenamiento debe tener el 80% de las moléculas. Los rangos que se definieron para esta investigación son los siguientes:

RANGO 1: Mayores o iguales a 100 ($\mu\text{g/mL}$)

RANGO 2: Mayores o iguales a 150 ($\mu\text{g/mL}$)

RANGO 3: Mayores o iguales a 200($\mu\text{g/mL}$)

4.6 DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS *QSAR*

Para la obtención de los modelos *QSAR* es necesario definir el método matemático que se utilizara como herramienta para su análisis. Este trabajo se enfoca en los métodos de regresión lineal, siendo los más tradicionales, y más fácil de interpretar como: Regresión Lineal Múltiple o Regresión Lineal *OLS* (por sus siglas en inglés *Ordinary Least Squares*), Regresión por Componentes Principales *PCR* (por sus siglas en inglés *Principal Component Regression*), Regresión por Mínimos Cuadrados Parciales *PLS* (por sus siglas en inglés *Partial Least Squares*) y la Regresión por Mínimos Cuadrados Parciales Ortogonales *OPLS* (por sus siglas en inglés *Orthogonal Partial Least Squares*) (Liu & Long, 2009; Boczar & Michalska, 2024; Mounika et al., 2026)

El algoritmo utilizado en esta investigación fue el método de mínimos cuadrados ordinarios también conocido como regresión lineal *OLS* en donde los descriptores moleculares actúan como variables independientes ($X_1, X_2, \dots, X_k$) y la actividad biológica IC_{50} como variables dependientes (Y) en una combinación lineal (Golbraikh & Tropsha, 2002), la **Ecuación 3** sería la expresión general para este método.

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k + \epsilon \quad (3)$$

En donde:

Y : Variable dependiente (actividad biológica IC_{50})

β_0 : Intersección o constante del modelo

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$: Son los coeficientes de regresión calculados.

$X_1, X_2, \dots, X_k$: Variables independientes (descriptores moleculares)

ϵ : Término de error residual

El Método de Cuadrados Ordinarios (MCO) se utiliza para solucionar la ecuación (3) de la regresión lineal. En términos generales se busca los coeficientes $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ para poder predecir un valor de $\hat{Y}$ (valor calculado) (Grossman & Flores Godoy, 2012).

Los modelos se desarrollaron en *AlvaModel*, se cargó el proyecto de los descriptores moleculares calculados de *AlvaDesc* como se muestra en la **Figura 15** sección 1, posteriormente se agregó la base de datos con los descriptores moleculares y su valor de Y experimental normalizados, como se muestra en la sección 2.

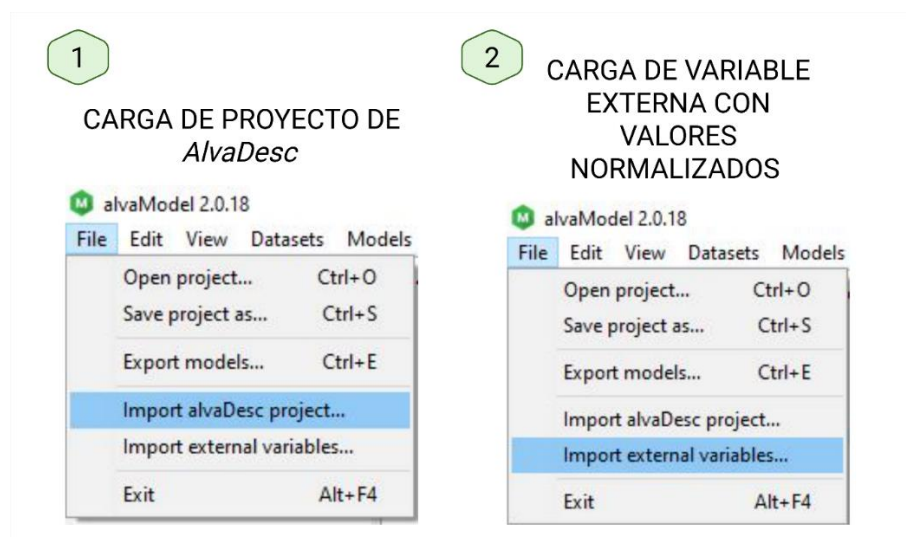


Figura 15 Carga del proyecto de descriptores moleculares (sección 1) y carga de descriptores moleculares que integra la variable externa (sección 2).

Se seleccionaron las moléculas correspondientes para el grupo *training set* y *test set*, dependiendo de alguno de los 3 rangos que se definimos previamente.

Se generó un modelo automático de regresión, y se configuró como se muestran en la **Figura 16**.

Configuración del Modelo QSAR

The figure displays four screenshots of the 'Automatic' model configuration window, arranged in a 2x2 grid. Each window has a title bar with a green 'M' icon and a close button. The windows are titled 'Automatic', 'Automatic', 'Automatic', and 'Automatic' respectively.

- Top Left: Feature selection**
 - Population size: 30
 - Maximum number of iterations: 10000
 - Maximum number of features: 8
 - ☐ Stop if Goal score reached
 - Goal score: (empty)
 - Score: R^2 (dropdown)
 - N: 5
 - Type: Venetian blinds (dropdown)
 - Buttons: Previous, Next
- Top Right: Regression - Model**
 - ☒ Linear Regression (OLS)
 - ☐ Partial Least Squares (PLS)
 - ☐ K-nearest neighbors (KNN)
 - K: 5, Distance: (dropdown)
 - ☐ Support-Vector Machine (SVM)
 - Buttons: Previous, Next
- Bottom Left: Datasets**
 - Training: Training (dropdown)
 - Test: Test (dropdown)
 - Buttons: Previous, Next
- Bottom Right: Columns**
 - Target: IC50 (dropdown)
 - Features:
 - Descriptors: Select (button), 108 Selected
 - ☐ Fixed descriptors
 - Select (button), 0 Selected
 - Pretreatment: None (dropdown)
 - Buttons: Previous, Next

Figura 16 Parámetros de configuración del modelo QSAR (En la foto superior izquierda se observa el ajuste del número de descriptores permitidos para cada modelo, en la foto superior derecha el ajuste del tipo de regresión se usará, en las fotos inferiores, a la izquierda la selección de los grupos de training set y test set y a la derecha el ajuste del de Y experimental y de los descriptores moleculares)

Los valores que se modificados fueron:

1. *Maximum number of features*: modifica el número de variables independientes que considera el modelo (descriptores moleculares), siguiendo el criterio establecido por Todeschini et al., (2004), en donde se considera la relación entre el número de moléculas de grupo *training* y el número de descriptores siendo aceptable valores de 3 a 5, como se muestra en la **Ecuación 4**

$$\frac{\# \text{ moléculas de grupo training}}{\# \text{ descriptores moleculares}} = [3,5] \quad (4)$$

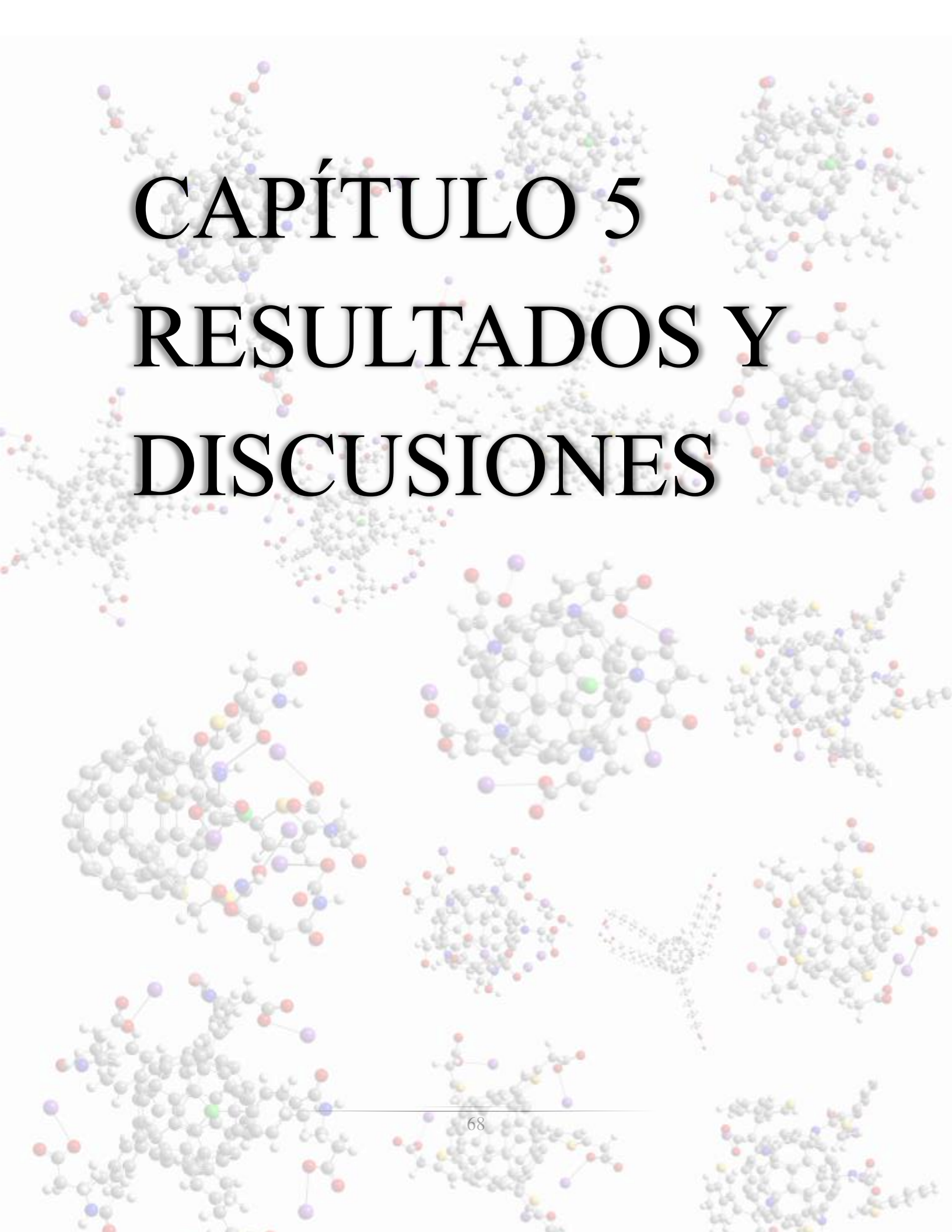
2. *Score*: Se consideró la variable interna R^2 para la generación de los modelos.
3. *Target*: Selección de la variable dependiente IC_{50}
4. *Descriptors*: Solo se activan los descriptores de las variables externas con los datos normalizados.

4.7 VALIDACIÓN DE LOS MODELOS *QSAR*

Para poder seleccionar el mejor modelo se usará la validación interna y otros métodos estadísticos como: RMSE y MAE, en la **Tabla 5** se mencionan cuáles son las variables que se usaron junto con el significado propio de cada una, éstas son calculadas dentro del software *AlvaModel*.

Tabla 5 : Variables de validación utilizadas (Mounika et al., 2026: Alvascience, 2025)

Variable	Descripción
R^2	Coefficiente de determinación: muestra la aproximación de los valores obtenidos a los observados.
$Adjusted R^2$	Considera que al añadir características explícitas adicionales al modelo, el R^2 aumenta.
Q^2_{LOO}	Se calcula a partir de R^2 , pero añadiendo un elemento de validación cruzada LOO (por sus siglas en ingles <i>Leave-One-Out</i>) excluye a un elemento.
Q^2_{k-fold}	En el cálculo de R^2 se aplica un <i>k-fold</i>
$RMSE$	El error cuadrático medio, mide la diferencia entre los valores observados y los predichos
MAE	Es el error absoluto medio, mide los errores entre los valores observados y los predichos.
$RMSE_{k-fold}$	En el cálculo de RMSE se aplica <i>k.fould</i>

The background of the slide is filled with numerous 3D ball-and-stick molecular models. These models represent various chemical structures, likely polymers or complex organic molecules, with atoms shown as spheres of different colors (white, red, blue, green, yellow) and bonds as thin grey lines. The structures are scattered across the page, some appearing more prominent than others.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS Y

DISCUSIONES

5.1 CONSTRUCCIÓN DE LA BASE DE DATOS Y OPTIMIZACIÓN

La información estructural de los derivados de Fullerenos C_{60} optimizados, se utilizó para el cálculo de los descriptores y la generación de los modelos.

En las **Figuras 17, 18 y 19** se presentan las estructuras de las 45 moléculas ya optimizadas con su respectivo número.

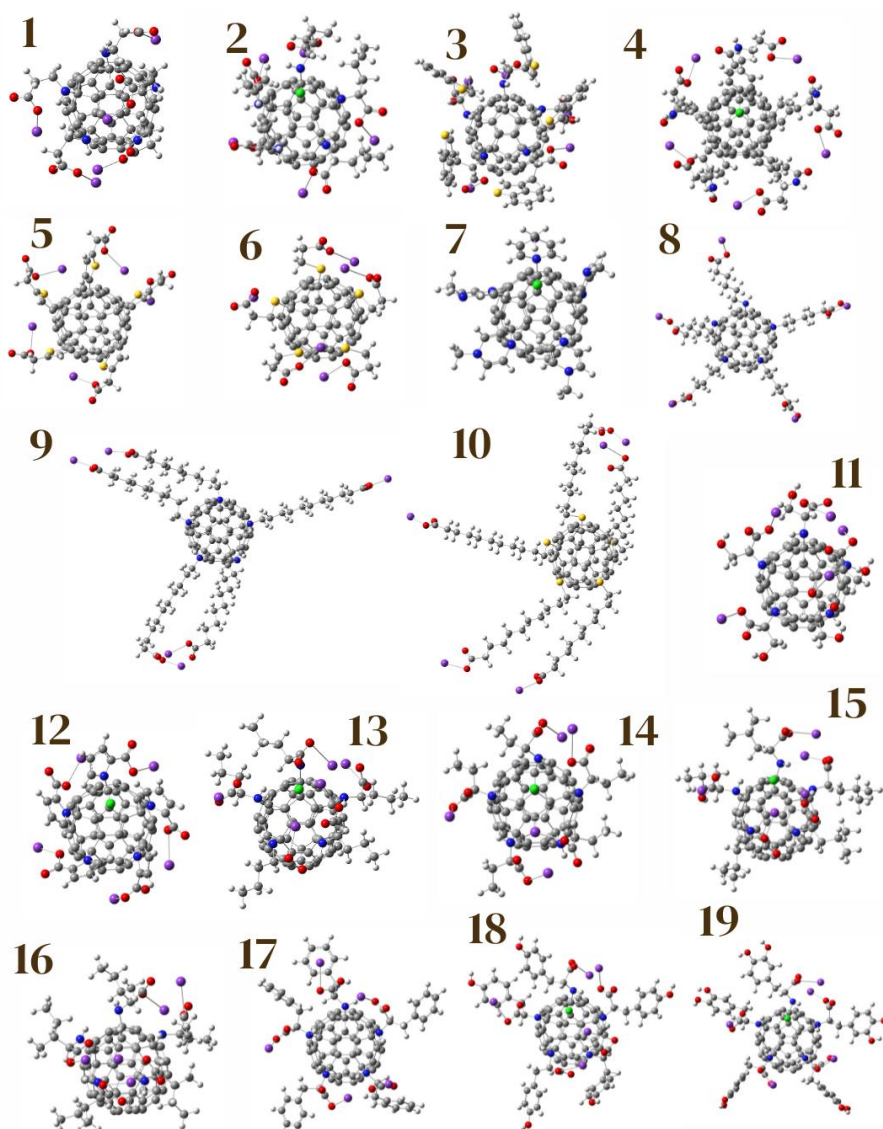


Figura 17 Derivados de Fullerenos C_{60} , optimizados con PM6, generados con Gauss view y Gaussian 16, para las moléculas de la 1 a la 19

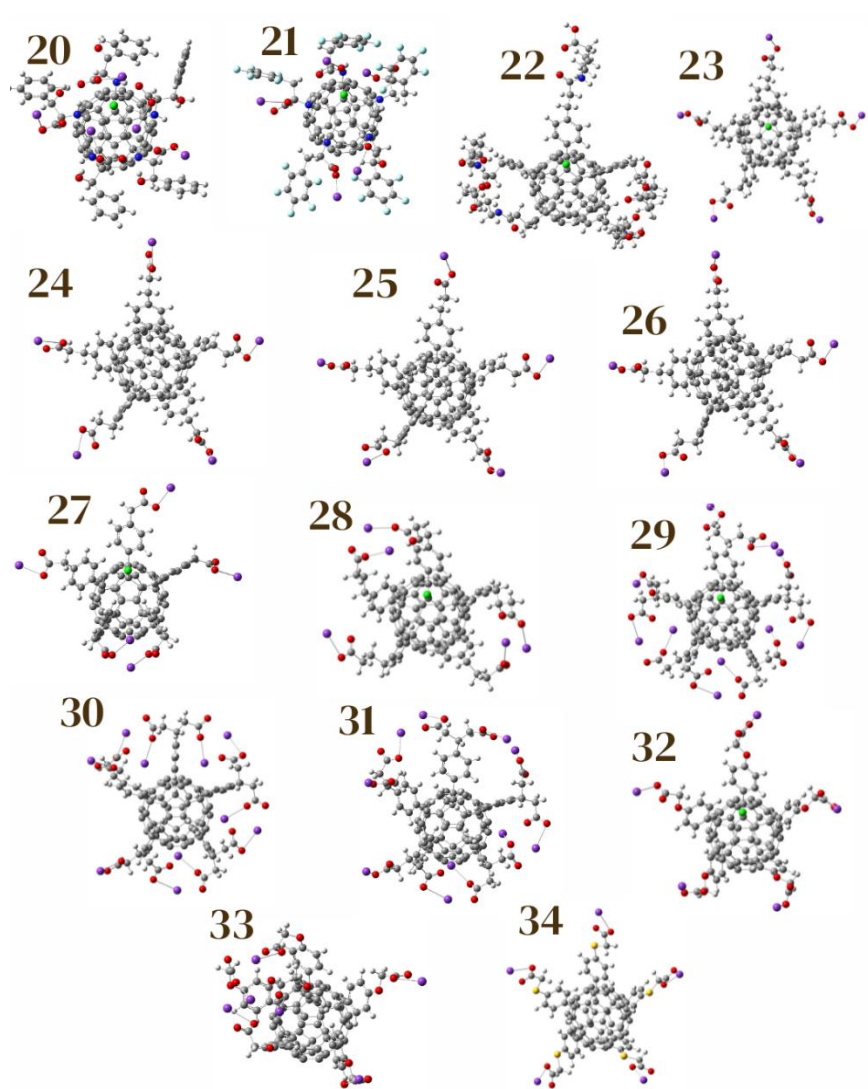


Figura 18 Derivados de Fullerenos C₆₀, optimizados con PM6, generados con Gauss view y Gaussian 16, para las moléculas de la 20 a la 34.

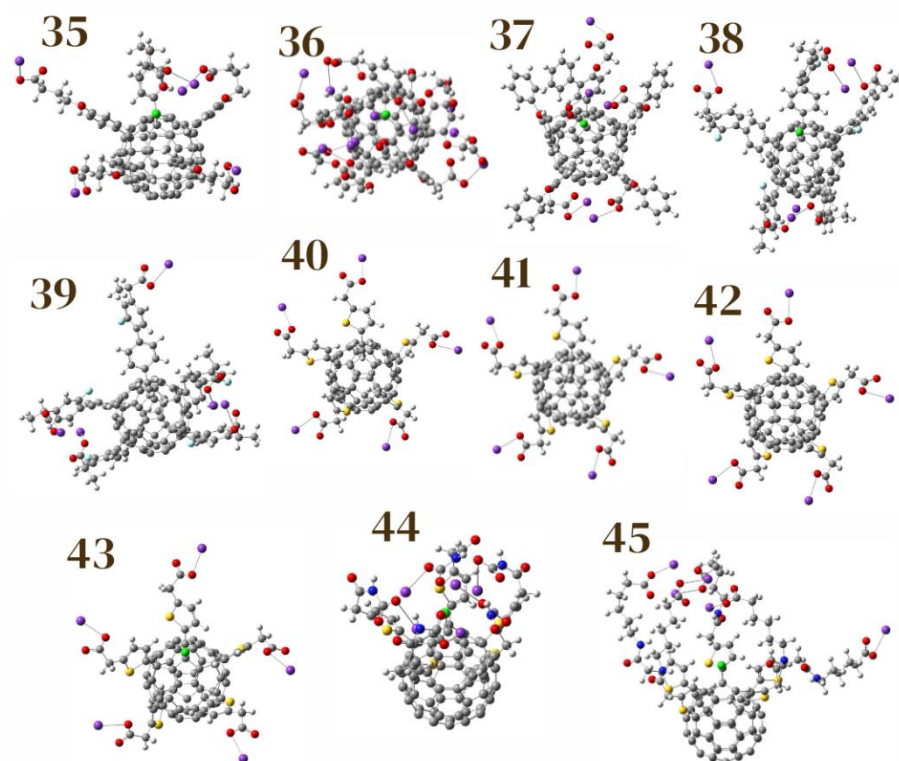


Figura 19 Derivados de Fullerenos C_{60} , optimizados con PM6, generados con Gauss view y Gaussian 16, para las moléculas de la 25 a la 45

5.2 SELECCIÓN DE DESCRIPTORES MOLECULARES

El proceso y los filtros que se utilizaron para la selección de los descriptores moleculares se describen en la **Figura 20**, con un cálculo inicial de 5, 799 descriptores obtenidos de *Alvades* para la base de compuestos de los derivados de fullerenos C_{60} , se realizó un primer filtro eliminando datos que carecían de información (cero (0) y “na”), excluyendo hasta un total de 3, 024 descriptores moleculares, los cuales, estos últimos fueron procesados por medio de una matriz de correlación, acción que permite ver que descriptores están altamente correlacionados entre ellos, y permitiendo eliminar aquellos que puedan generar una alta

redundancia estadística, esta matriz se puede observar en el **Anexo D** en el último paso, se lleva a cabo la obtención de los modelos *QSAR*.

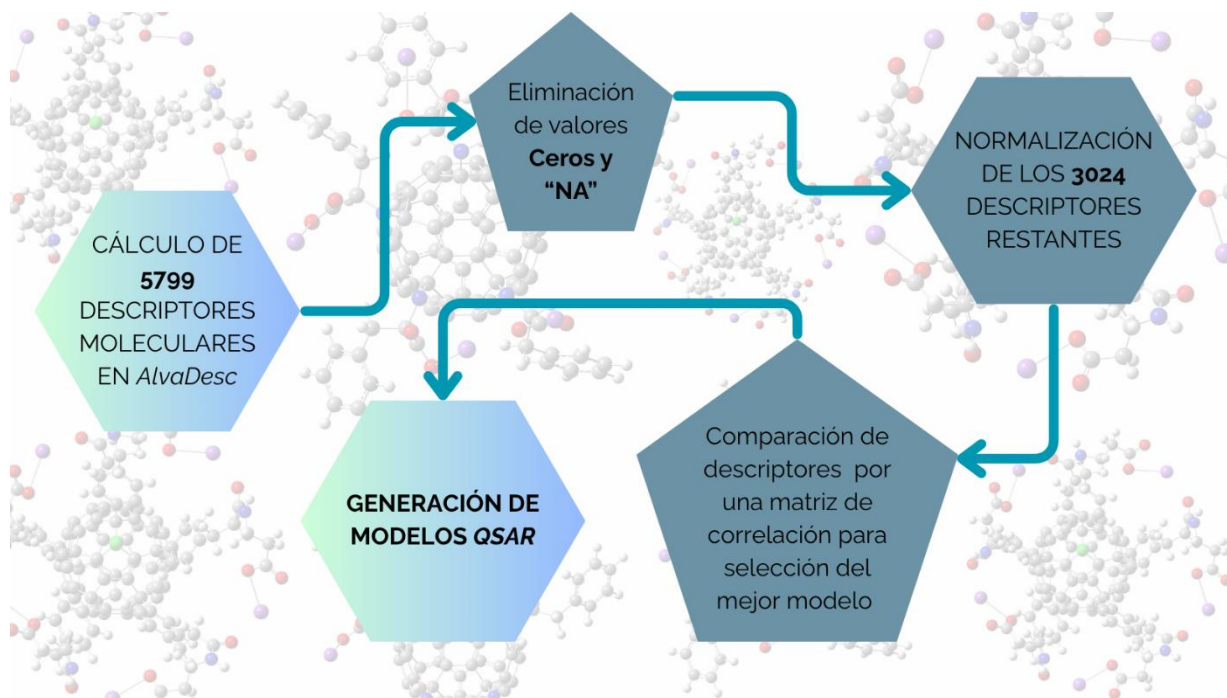


Figura 20 Proceso de la selección y filtrado de descriptores moleculares para la generación de los modelos.

En el entrenamiento del modelo, se aplicó la primera condición de Todeschini et al., (2004), para la aceptabilidad de los modelos la relación del número de moléculas y de los descriptores moleculares debe estar entre valores de tres y cinco. En la **Tabla 6** se aprecia el número de descriptores aceptados para cada rango de estudio descrito en la metodología de esta investigación.

Tabla 6 Aceptabilidad de descriptores moleculares por rango de selección del conjunto de validación.

Rango	No. Moléculas en Grupo Test Set	Calculo para valor igual o mayor a 3	Calculo para valor igual o menor a 5	Descriptores aceptados
≥ 100 ($\mu\text{g/mL}$)	7	$\frac{45 - 7}{D} = 3$ $\frac{38}{3} = D$ $D = 12.6 \approx 12$	$\frac{45 - 7}{D} = 5$ $\frac{38}{5} = D$ $D = 7.6 \approx 8$	$8 \leq D \leq 12$
≥ 150 ($\mu\text{g/mL}$)	5	$\frac{45 - 5}{D} = 3$ $\frac{40}{3} = D$ $D = 13.3 \approx 13$	$\frac{45 - 5}{D} = 5$ $\frac{40}{5} = D$ $D = 8$	$8 \leq D \leq 13$
≥ 200 ($\mu\text{g/mL}$)	4	$\frac{45 - 4}{D} = 3$ $\frac{41}{3} = D$ $D = 13.6 \approx 13$	$\frac{45 - 4}{D} = 5$ $\frac{41}{5} = D$ $D = 8.2 \approx 9$	$9 \leq D \leq 13$

5.3 SELECCIÓN DE *TRAINING SET* Y *TEST SET*

Las moléculas del conjunto de validación (*test set*) que se utilizaron para la generación de los modelos con respecto a los rangos definidos en la metodología se encuentran señalados en la **Tabla 7**.

Tabla 7 Moléculas del conjunto de validación y su respectivo valor de actividad biológica IC_{50}

Rango para Test set	No. de molécula	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
≥ 100 ($\mu\text{g/mL}$)	6	106
	9	301
	13	158
	14	301
	17	101
	28	301
	35	213
≥ 150 ($\mu\text{g/mL}$)	9	301
	13	158
	14	301
	28	301
	35	213
≥ 200 ($\mu\text{g/mL}$)	9	301
	14	301
	28	301
	35	213

5.4 MODELOS QSAR OBTENIDOS

Los modelos que se obtuvieron en el software *AlvaModel* se muestran en el **Anexo E**, en color naranja se etiquetaron los modelos obtenidos del rango ≥ 100 ($\mu\text{g/mL}$), en azul los ≥ 150 ($\mu\text{g/mL}$) y en verde los ≥ 200 ($\mu\text{g/mL}$). Se colocaron los mejores modelos de cada rango que cumplieran con un valor de $R^2 > 0.6$ debido que son modelos de bajo estadístico agregado, marcado en los criterios de *AlvaModel*, por lo contrario, a valores superiores, solo se

consideraron modelos con $R^2 < 0.85$ para evitar un sobreajuste de los modelos cualitativos (Alexander et al., 2015).

5.4.1 Validación y selección del mejor modelo

Se seleccionó el mejor modelo siguiendo los criterios de validación de *AlvaModel* y descritos por Todeschini et al., (2004), estas variables y sus valores se relataron en la **Tabla 8**.

Tabla 8 Criterios de validación descritos por *AlvaModel* y Todeschini et al., (2004).

<i>VARIABLE</i>	<i>CRITERIO</i>
R^2	$0.6 \leq R^2 \leq 0.85$
$RMSE$	Valor no negativo, valores menores son mejores que mayores
MAE	Valor no negativo, valores menores son mejores que mayores
<i>Adjusted</i> R^2	>0.6
Q^2_{LOO}	>0.5
Q^2_{k-fold}	>0.5
$RMSE_{k-fold}$	Valor no negativo, valores menores son mejores que mayores

En el **Anexo E** se muestran todos los modelos obtenidos por medio de las Relaciones Cuantitativas Estructura Actividad, obtenidos y calculados con *Alvamodel*, en esta tabla del se colocaron las posibilidades iterativas que se llevan a cabo en el proceso de la búsqueda de los mejores modelos, y bajo la evaluación de los criterios de selección estipulados por *Alvamodel* y Todeschini et al., (2004), dentro de los mejores resultados se presenta el modelo “**Regr OLS 1**” esta representación matemática para su mejor visualización fue etiquetada en color amarillo, y los valores más pequeños de RMSE y MAE son señalados en números en color verde. Para el caso de los modelos que no cumplen una o más reglas estadísticas de validación como buenos modelos predictivos, se marcaron sus valores en negritas, esta

etiqueta muestra puntualmente los guarismos que rebasan o no cumplen con algún criterio de validación de aceptabilidad.

El mejor modelo *QSAR* seleccionado tiene un valor de $R^2 = 0.7984$ indica que el modelo explica aproximadamente el 79.84% de la variabilidad en el *Training set*, manifestando que el ajuste posee alta capacidad predictiva, en ocasiones, cuando el sistema presenta valores muy altos de R^2 , se debe tener en consideración que puede caer en un sobreajuste y se debe analizar a detalle las validaciones externas del modelo. También es necesario resaltar que estos modelos pueden ser carentes en información de tipo cualitativa, ya que no contemplan variables cuanticas, externas o información del sistema biológico original como las interacciones presentes entre diana-ligante.

Sin embargo, la forma de dar peso al valor agregado del modelo cuantitativo, se basa en la validación estadística por variables tanto de tipo internas como externas, por ejemplo: para este modelo “**Regr OLS 1**” se puede apreciar que la diferencia entre el R^2 y el *Adjusted* R^2 es relativamente cercano entre sí, lo que sugiere que la correlación que se realizó sigue manteniendo la estabilidad estadística del modelo.

Para los otros parámetros, los valores de $Q^2_{\text{LOO}} = 0.5189$ y $Q^2_{\text{k-fold}} = 0.5086$ cumplen con la condición de validación de ser >0.5 , haciéndolo un modelo aceptable e indicativo de que la capacidad predictiva disminuye durante la validación interna, caso contrario, cuando los modelos presentan resultados inferiores de R^2 , señalan que la capacidad predictiva del modelo no es tan buena o incluso deficiente.

Para las magnitudes de los errores de predicción $\text{RMSE} = 0.033$, $\text{RMSE}_{\text{k-fold}} = 0.056$ y $\text{MAE} = 0.0255$, presenta valores bajos en comparación con los demás modelos obtenidos, lo que

indica que las diferencias promedio entre Y experimental y Y predictiva son reducidas, sugiriendo que el modelo de regresión lineal de multivariable “**Regr OLS 1**” es el único que califica y cumple con los requisitos de validación estadística, colocándolo como el modelo deseado para la predicción de actividad biológica IC₅₀, contra el virus de la influenza a base de compuestos derivados de fullerenos C₆₀.

5.4.2 Gráfica de regresión Multilineal

En la **Figura 21**, representa la gráfica de regresión multilineal obtenida del modelo seleccionado “**Regr OLS 1**”, en ella se observa la relación entre los valores de Y experimental IC₅₀ y la Y predictiva calculada, en la parte central hay una línea diagonal que cruza el gráfico representando la predicción ideal de la actividad biológica, en esta línea idealmente tendrían que coincidir los valores experimentales y calculados predichos, lo que sugeriría que los valores son sumamente coincidentes. En la gráfica de la **Figura 21**, podemos identificar que los puntos en color verde representan las moléculas del conjunto de entrenamiento (*Training set*) mientras que las azules son las moléculas utilizadas para la validación (*Test set*), al observar el gráfico observamos que para valores de Y experimental pequeños hay un acercamiento a la línea ideal, lo que indica que el modelo reproduce adecuadamente la actividad biológica, sin embargo, cuando los valores experimentales crecen la dispersión de los puntos con respecto a la diagonal aumenta, esto puede significar que existe un error de predicción mayor para algunos de los derivados de Fullerenos C₆₀, como por ejemplo, las moléculas 6, 9, 13, 14, 17, 28 y 35.

5.4.3 Obtención de la Ecuación

La ecuación general del modelo esta descrita en la **Ecuación 5**, y posteriormente se representa los descriptores del modelo “**Regr OLS 1**”, con los valores de β y X calculados en *AlvaModel*.

$$Y_{predictiva} = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6 + \beta_7 X_7 + \beta_8 X_8 \quad (5)$$

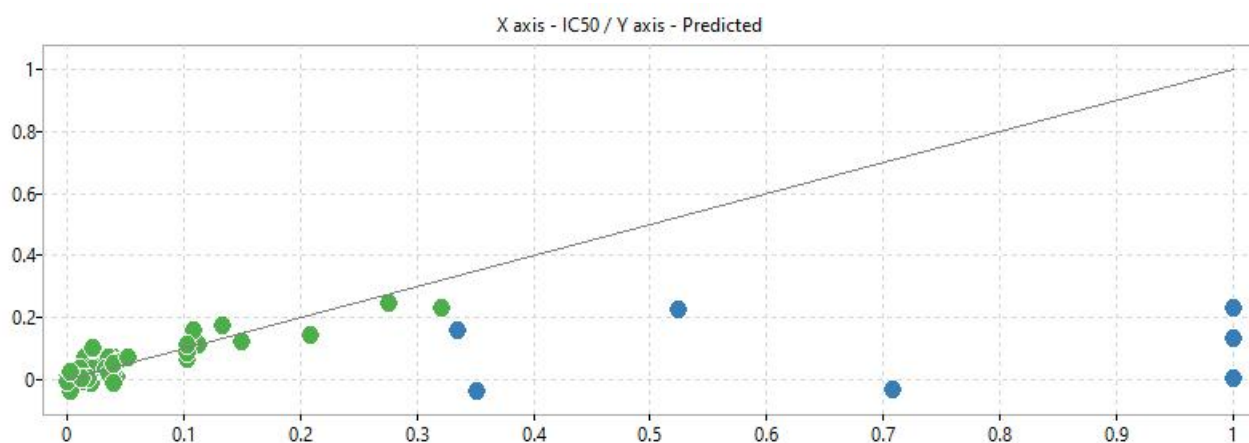


Figura 21 Regresión multilíneal del modelo “**Regr OLS 1**”, los puntos en color verde representan las moléculas de conjunto de entrenamiento, mientras que las azules el grupo de validación.

Los valores de β calculado fueron los siguientes:

β_0 :0.6380, β_1 :−0.2115, β_2 :− 0.1484, β_3 :− 0.3335, β_4 :− 0.1126, β_5 :−0.1115,
 β_6 : 0.0738, β_7 :−0.3269 y β_8 :0.0555

La variable independiente es sustituida por los valores de los descriptores moleculares de cada una de las moléculas siendo:

X_1 :Mor16p, X_2 :CATS3D_12_AL, X_3 :Mor03s, X_4 :G2v, X_5 :GGI8, X_6 :MATS4m,
 X_7 :s2_relPathLength y X_8 :VR3_A

En la **Ecuación 6** representamos la forma final de la ecuación del modelo, si la aplicamos sustituyendo los valores de los descriptores moleculares de cada molécula tendríamos a Y predictiva, esos datos se agrupan en la **Tabla 9**, con su respectivo valor experimental (IC_{50}), y su respectivo número de molécula, dando como resultado los valores predictivos calculados por el modelo mejor descrito para la actividad frente al virus de la Influenza.

$$Y_{predictiva} = 0.6380 + (-0.2115 * Mor16p) + (-0.1484 * CATS3D_12_AL) + (-0.3335 * Mor03s) + (-0.1126 * G2v) + (-0.1115 * GGI8) + (0.0738 * MATS4m) + (-0.3269 * s2_relPathLength) + (0.0555 * VR3_A) \quad (6)$$

Tabla 9 Valores de Y experimental de IC_{50} y Y predictiva calculada de cada Derivado de Fullerenos C_{60} obtenidas del modelo Multilineal, representada en la ecuación 5

N. Molécula	Y Experimental ($\mu g/mL$)	Y Predictiva ($\mu g/mL$)
1	6.3	3.21874
2	4.73	322.083276
3	5.53	2.075244
4	6.67	14.647012
5	0.39	3.639196
6	106	9.985232
7	31	20.872744
8	12	22.015632
9	301	40.241688
10	31.33	32.3317
11	34.1	34.256564
12	2	1.744408
13	158	68.87404
14	301	69.47556
15	83.3	74.949392
16	40.17	52.091632
17	101	48.963728
18	63	43.399668
19	33.03	48.1216
20	45.07	37.29424
21	11	22.376544
22	31	27.038324
23	6.93	11.098044
24	13	3.970032
25	12	10.165688
26	13	17.14332
27	12	15.428988

28	301	1.20304
29	4	4.902388
30	3.7	10.947664
31	4	2.015092
32	10.33	11.549184
33	1.1	10.67698
34	11.13	6.105428
35	213	9.263408
36	5.47	1.594028
37	0.24	0.691748
38	6.97	30.797824
39	96.87	69.896624
40	4	1.65418
41	12	15.63952
42	12	3.488816
43	1.03	7.699456
44	15.83	21.143428
45	31.3	34.557324

5.4.4 Interpretación de los descriptores moleculares

En la **Tabla 10**, se presentan los descriptores moleculares del modelo “**Regr OLS 1**”, donde se describen y se connota su la relación que tienen con los derivados de fullerenos C₆₀ respecto a su actividad biológica antiviral contra la Influenza.

Tabla 10 Descripción y relación de cada descriptor molecular del modelo predictivo “Regr OLS 1”.

Descriptor	Nombre	Tipo	Descripción	Relación
<i>Mor16p</i>	Señal 16, Ponderada por la polarizabilidad.	3D-MoRSE	Es una representación estructural de moléculas 3D basada en difracción de electrones, se calcula en una señal 16 y ponderado a una polarizabilidad atómica (AlvaDesc, 2025) La disposición tridimensional de los átomos de una molécula influye en sus propiedades físicas, químicas y biológicas (Schuur et al., 1996).	Estos descriptores son apoyo para reportar actividad biológica. Ya que disposición 3D influye en diferentes propiedades físicas, químicas y biológicas; de igual forma interviene en la capacidad de un fármaco de interactuar con un virus, afecta en la solubilidad y permeabilidad (Schuur et al., 1996; Ugasini et al., 2024). La polarizabilidad modifica la nube electrónica de una

				molécula, permite identificar fuerzas intermoleculares entre el soluto y solvente, importantes para fenómenos biológicos y para el desarrollo de nuevos compuestos (Alvarado et al., 2000).
<i>CATS3D_12_AL</i>	CATS3D: BIN 12 lipofilico-acceptor.	CATS3D	Reporta la cantidad de formaciones de aceptor de puentes de hidrógeno y una región lipofílica con separación de 12 Å. (AlvaDesc, 2025).	Altos valores de CATS3D se presentan en compuestos activos siendo que las características de donadores/aceptores de enlaces de hidrógeno y las regiones hidrofóbicas son organizadas en el espacio 3D, teniendo importancia para determinar sitios de unión (Nedyalkova et al., 2025).
<i>Mor03s</i>	Señal 03_Ponderada por el estado Intrínseco.	3D-MoRSE	Se calcula a partir de la geometría 3D y ponderado por el estado intrínseco de los átomos. Da información sobre la distribución espacial de los átomos y propiedades electrónicas de una molécula (AlvaDesc, 2025).	Este tipo de descriptores son relevantes para la actividad biológica de los fullerenos. Se han usado en investigaciones contra otro tipo de virus. El estado electrónico representa la accesibilidad de interacción de ese átomo con otro átomo o grupo (Sapre et al., 2011).

<i>G2v</i>	Índice WHIM de simetría direccional en el segundo componente, ponderado por el volumen de van der Waals.	WHIM (por sus siglas en inglés <i>Weighted Holistic Invariant Molecular descriptors</i>)	Los descriptores moleculares WHIM describen la forma tridimensional de toda la molécula utilizando las coordenadas atómicas, es decir, mide la simetría con respecto al volumen de Van der Waals en el segundo eje principal de la molécula (AlvaDesc, 2025).	En diferentes estudios se reporta que algunas propiedades geométricas o de superficie de los fullerenos o derivados de fullerenos afectan el su comportamiento biológico (Shoji et al., 2013) Al añadir grupos funcionales, el Fullerenos sacrifica su simetría y tiene un comportamiento diferente que se puede identificar con este descriptor.
<i>GGI8</i>	índice de carga topológica de orden 8.	<i>2D autocorrelations</i>	Calcula la distribución de la carga electrónica entre pares de átomos que se encuentran separados por una distancia topológica de ocho enlaces (AlvaDesc, 2025). Da información acerca de la conectividad molecular y la distribución electrónica.	La funcionalización de los fullerenos modifica la conjugación y la distribución de carga del sistema π , por lo que con GGI8 se pueden observar cambios estructurales para las interacciones intermoleculares dando información electrónica de la molécula.
<i>MATS4m</i>	Autocorrelación de Moran de orden 4, ponderada por la masa.	<i>2D autocorrelations</i>	Describe la correlación entre las masas atómicas de pares de átomos que se encuentran separados por cuatro enlaces (AlvaDesc, 2025).	Algunas propiedades como forma, volumen o distribución electrónica se definen por la información topológica de la masa (Todeschini & Consonni, 2009).
<i>S2_relPathLength</i>	Longitud máxima del camino del sustituyente 2, normalizada por los átomos pesados.	<i>Chirality descriptors</i>	Longitud máxima del camino del sustituyente 2 normalizada por los átomos pesados (Galvez-Llompарт et al., 2022) Describe la organización de la conectividad o como están distribuidas las distancias entre los átomos (AlvaDesc, 2025).	Las distribuciones en los átomos de los derivados de Fullerenos suelen ser diferentes y al ser moléculas con complejidad estructural el valor de este descriptor puede ser importante para complementar información estructural de la molécula y así trabajar junto con otros descriptores para dar

VR3_A

Índice
logarítmico de
tipo Randic
basado en
vectores
propios a partir
de la matriz de
adyacencia

*Matrix-based
descriptors*

Tercer índice espectral de
Randic que se calcula a
partir de la matriz de
adyacencia de la
molécula, identifica
cambios en la
conectividad, la
complejidad de la
molécula, ramificación y
organización del grafo.

una predicción más
completa.

Aporta información
topológica como la
conectividad y el grado
de ramificación, cuando
los grupos funcionales
se añaden a los
Fullerenos se producen
variaciones
estructurales,
complementando la
información de la
capacidad predictiva del
modelo.

Al final se realizó una matriz de correlación para comprobar que los descriptores moleculares del modelo final “**Regr OLS 1**”, no estén altamente correlacionados entre ellos, en la **Figura 22**, se puede observar que los valores amarillos, naranjas y azules significan baja correlación.

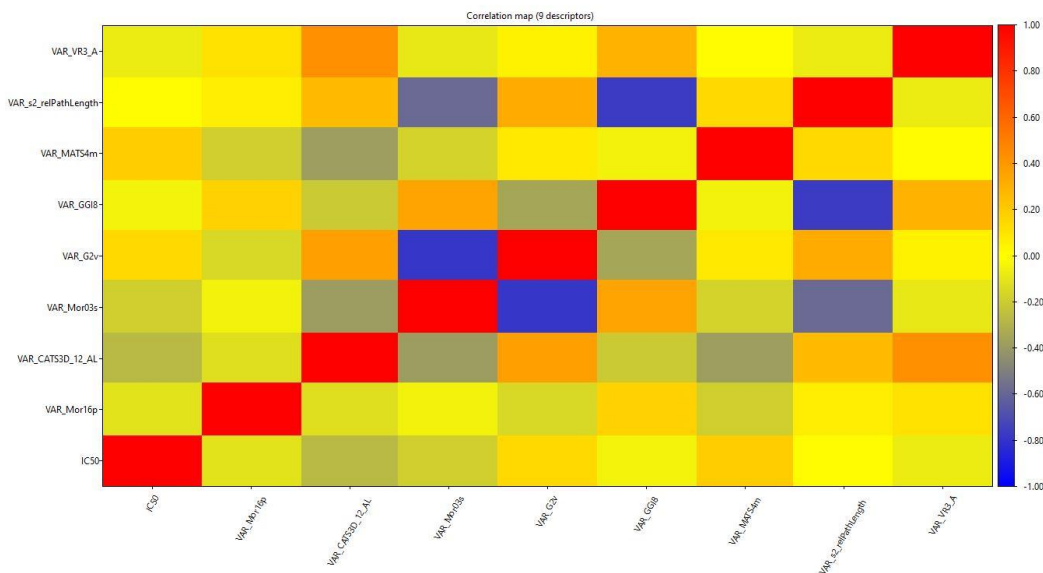
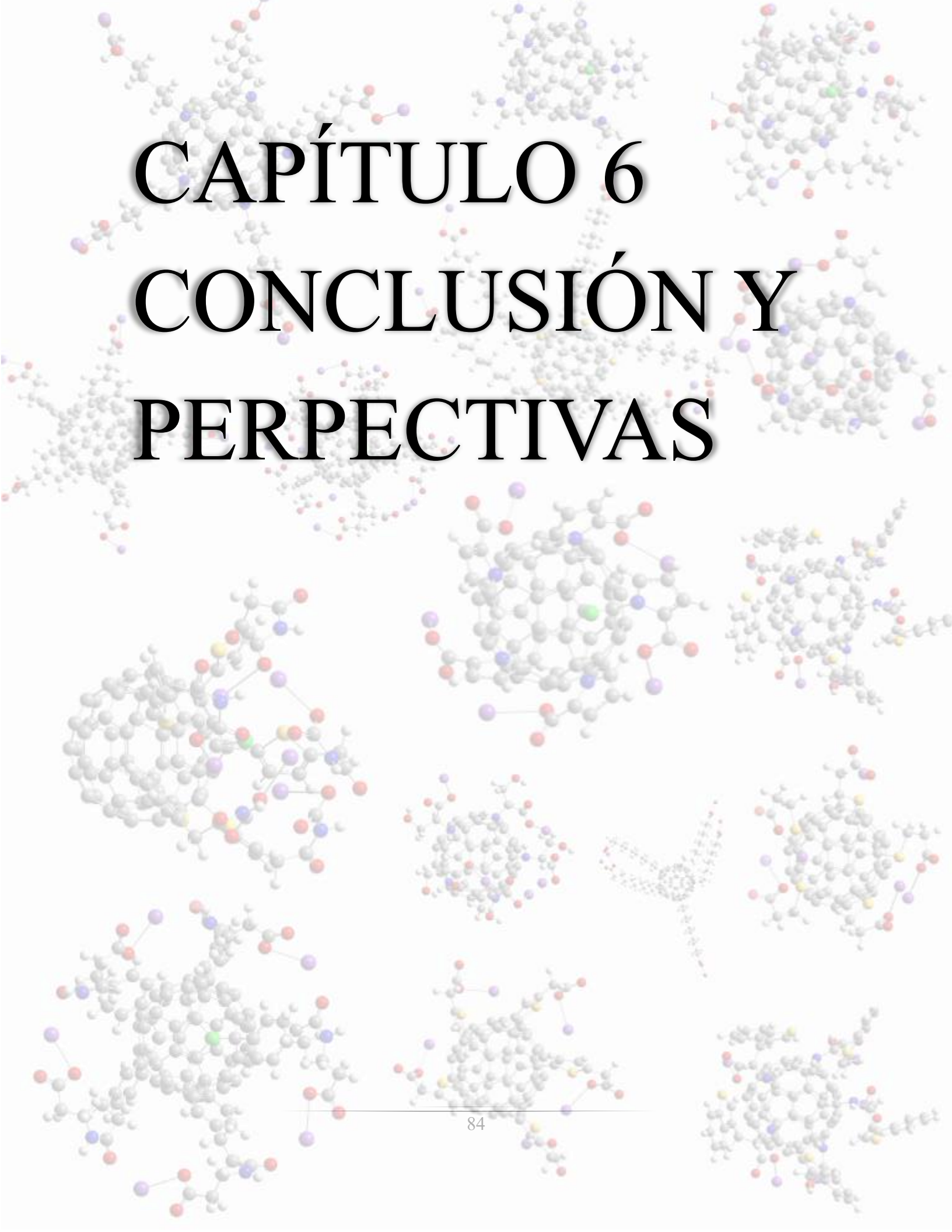


Figura 22: Matriz de correlación de los descriptores moleculares del modelo final “Regr OLS 1”

The background of the slide is filled with numerous 3D ball-and-stick molecular models. These models represent various chemical structures, including organic molecules with carbon, hydrogen, oxygen, and nitrogen atoms, as well as more complex inorganic or organometallic structures. The atoms are color-coded: carbon is grey, hydrogen is white, oxygen is red, nitrogen is blue, and other elements like sulfur (yellow) and phosphorus (green) are also visible. The models are scattered across the slide, some appearing larger and more prominent than others, creating a sense of depth and scientific context.

CAPÍTULO 6

CONCLUSIÓN Y

PERPECTIVAS

6.1 CONCLUSIONES

Al desarrollar modelos *QSAR* para derivados de Fullerenos C_{60} se identificaron los descriptores moleculares que mejor describan la actividad biológica IC_{50} para la inhibición del virus de la Influenza. Por lo cual, se concluye que el modelo “**Regr OLS 1**” es candidato para la predicción de nuevos compuestos como fármacos antivirales para Influenza, ya que el análisis estadístico para la validación del modelo alcanza un coeficiente de determinación $R^2 = 0.7984$ y un coeficiente de determinación ajustado *Adjusted* $R^2 = 0.7427$, así mismo las variables de RMSE y MAE presenta valores bajos lo que muestra que el modelo tiene una buena relación. Los valores de validación cruzada $Q^2_{LOO} = 0.5189$ y $Q^2_{k-fold} = 0.5086$ cumplen con el criterio establecido, los resultados muestran que el modelo mantiene un desempeño predictivo razonable dentro del dominio de aplicabilidad para los derivados de Fullerenos C_{60} , además de que los ocho descriptores moleculares obtenidos en el modelo (Mor16p, CATS3D_12_AL, Mor03s, G2v, GGI18, MATS4m , s2_relPathLength y VR3_A) demostraron tener una relación importante para describir la actividad biológica (IC_{50}), además de reflejar diferentes características relacionada con la geometría, topología y propiedades electrónicas brindando una diversidad de características que ayudan a una descripción más general de la actividad biológica predicha permitiendo establecer relaciones cuantitativas entre las moléculas y su actividad antiviral.

En esta investigación se ha demostrado que el enfoque *QSAR* es una herramienta útil para el desarrollo de nuevos compuestos antivirales representando una alternativa importante para reducir el tiempo, costos y recursos durante estos procesos de desarrollo farmacológico, principalmente en las primeras etapas.

Finalmente, es importante señalar que la capacidad predictiva del modelo es solo un acercamiento a estudios *in silico*, ya que se presenta una serie de limitaciones como el tamaño y variedad de estudios existentes experimentales donde podamos obtener una mayor base de datos experimentales de calidad. En este sentido, la incorporación de un mayor número de derivados de Fullerenos C₆₀ con actividad experimental, así como, la evaluación de criterios de validación y de aprendizaje automático adicionales más potentes y completos, permitirá incrementar la calidad y predicción del modelo y ampliando su dominio de aplicabilidad en futuras investigaciones de nuevos compuestos con actividad inhibidora para diferentes cepas del virus de la influenza.

6.2 PERSPECTIVAS

La incorporación de descriptores moleculares con cálculos de mayor nivel teórico y propiedades fisicoquímicas que se involucren más con fenómenos cuánticos para tener un enfoque más completo involucrando todas las interacciones a nivel molecular complementando con estudios de acoplamiento molecular y simulaciones de dinámica molecular para no solo analizar los derivados de Fullerenos, si no como un sistema con interacciones con proteínas involucradas en las etapas de replicación viral de la Influenza.

En conjunto, estas líneas de investigación complementarias permitirán fortalecer la capacidad predictiva de los modelos *QSAR*, ampliar su dominio de aplicabilidad y favorecer uso de estrategias computacionales más eficientes para el descubrimiento de nuevos agentes antivirales basados en derivados de Fullerenos C₆₀.

BIBLIOGRAFÍA

Akasaka, T. (2008). *Fullerenes. Principles and Applications.*, *Angewandte Chemie International Edition*, 47(4), 633. <https://doi.org/10.1002/anie.200785524>

Alegret, N., Rodríguez-Fortea, A., & Poblet, J. M. (2014). Sinfonía de fullerenos: la magia de la encapsulación. *Canales De Química*, 110(2), 121. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6064270.pdf>

Alexander, D. L. J., Tropsha, A., & Winkler, D. A. (2015). *Beware of R²: simple, unambiguous assessment of the prediction accuracy of QSAR and QSPR models.* *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55(7), 1316–1322. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00206>

Alvarado, Y., Cubillan, N., Soscun, H., Soscun, H., Osorio, E., & Vallejo, R. (2000). Estudio Teorico De La Polarizabilidad Molecular En Triafulveno Y Compuestos Analogos. *Boletín De La Sociedad Chilena De Química*, 45(3). <https://doi.org/10.4067/s0366-16442000000300002>

Alvascience. (2025, December 3). *AlvaDesc - Alvascience.* <https://www.alvascience.com/alvadesc/>

Aykul, S., & Martinez-Hackert, E. (2016). *Determination of half-maximal inhibitory concentration using biosensor-based protein interaction analysis.* *Analytical Biochemistry*, 508, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.06.025>

Bakry, R., Vallant, R. M., Najam-Ul-Haq, M., Rainer, M., Szabo, Z., Huck, C. W., & Bonn, G. K. (2007). *Medicinal applications of fullerenes.* *PubMed*, 2(4), 639–649. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18203430>

Bayda, S., Adeel, M., Tuccinardi, T., Cordani, M., & Rizzolio, F. (2019). *The history of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical–Physical applications to Nanomedicine.* *Molecules*, 25(1), 112. <https://doi.org/10.3390/molecules25010112>

Behera, S. A., Krishna, P. K., & Achary, P. G. R. (2025). *Quantitative Structure–Property Relationships (QSPR) and Machine Learning (ML) models for materials science.* In *Challenges and advances in computational chemistry and physics* (pp. 83–115). https://doi.org/10.1007/978-3-031-78736-2_5

Boczar, D., & Michalska, K. (2024). *A Review of Machine Learning and QSAR/QSPR Predictions for Complexes of Organic Molecules with Cyclodextrins*. *Molecules*, 29(13), 3159. <https://doi.org/10.3390/molecules29133159>

Bruna, T., Maldonado-Bravo, F., Jara, P., & Caro, N. (2021). *Silver Nanoparticles and Their Antibacterial Applications*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 7202. <https://doi.org/10.3390/ijms22137202>

Buglak, A. A., Zherdev, A. V., & Dzantiev, B. B. (2019). *Nano-(Q)SAR for cytotoxicity prediction of engineered nanomaterials*. *Molecules*, 24(24), 4537. <https://doi.org/10.3390/molecules24244537>

Burello, E., & Worth, A. P. (2011). *QSAR modeling of nanomaterials*. *Wiley Interdisciplinary Reviews Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 3(3), 298–306. <https://doi.org/10.1002/wnan.137>

Cabello-Solorzano, K., De Araujo, I. O., Peña, M., Correia, L., & Tallón-Ballesteros, A. J. (2023). *The impact of data normalization on the accuracy of machine learning algorithms: a comparative analysis*. In *Lecture notes in networks and systems* (pp. 344–353). https://doi.org/10.1007/978-3-031-42536-3_33

Chakravarty, M., & Vora, A. (2020). *Nanotechnology-based antiviral therapeutics*. *Drug Delivery and Translational Research*, 11(3), 748–787. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00818-0>

Conde, M. S. (2010). Infecciones víricas. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 10(59), 4061–4069. [https://doi.org/10.1016/s0304-5412\(10\)70161-x](https://doi.org/10.1016/s0304-5412(10)70161-x)

Correia, A., & Serena, P. A. (2005). *La nanociencia y sus aplicaciones*. *Física y Sociedad*, 16, 10–15. [ResearchGate](https://www.researchgate.net/publication/312511111)

Danchin, A. (2021). *In vivo, in vitro and in silico: an open space for the development of microbe-based applications of synthetic biology*. *Microbial Biotechnology*, 15(1), 42–64. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13937>

Dangi, T., & Jain, A. (2012). Influenza virus: A brief overview. *Proceedings of the National Academy of Sciences India Section B Biological Sciences*, 82(1), 111–121. <https://doi.org/10.1007/s40011-011-0009-6>

Drexler, K. E. (1981). *Molecular engineering: An approach to the development of general capabilities for molecular manipulation*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78(9), 5275–527

Dostalova, S., Moulick, A., Milosavljevic, V., Guran, R., Kominkova, M., Cihalova, K., Heger, Z., Blazkova, L., Kopel, P., Hynek, D., Vaculovicova, M., Adam, V., & Kizek, R. (2016). *Antiviral activity of fullerene C60 nanocrystals modified with derivatives of anionic antimicrobial peptide maximin H5*. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*, 147(5), 905–918. <https://doi.org/10.1007/s00706-016-1675-0>

Drašler, B., Drobne, D., Ulrih, N. P., & Ota, A. (2015). *Biological potential of nanomaterials strongly depends on the suspension media: experimental data on the effects of fullerene C60 on membranes*. *Protoplasma*, 253(1), 175–184. <https://doi.org/10.1007/s00709-015-0803-8>

Dueñas, L. D., Goode-Romero, G., & Aguayo-Ortiza, R. (2019). Relaciones cuantitativas estructura-actividad/propiedad en dos dimensiones empleando el programa R. *Educación Química*, 30(2), 27. <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2019.2.67211>

Duncan, R., & Gaspar, R. (2011). Nanomedicine(s) under the Microscope. *Molecular Pharmaceutics*, 8(6), 2101–2141. <https://doi.org/10.1021/mp200394t>

Ferdinands, J. M., Thompson, M. G., Blanton, L., Spencer, S., Grant, L., & Fry, A. M. (2021). *Does influenza vaccination attenuate the severity of breakthrough infections? A narrative review and recommendations for further research*. *Vaccine*, 39(28), 3678–3695. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.011>

Galvez-Llompart, M., Zanni, R., Galvez, J., Basak, S. C., & Goyal, S. M. (2022). *COVID-19 and the Importance of being prepared: A multidisciplinary strategy for the discovery of antivirals to combat pandemics*. *Biomedicines*, 10(6), 1342. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061342>

Gini, G. (2018). QSAR: *What else? Methods in Molecular Biology*, 1800, 79–105. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7899-1_3

Gokhale, M. M., & Somani, R. R. (2015). *Fullerenes: Chemistry and its applications. Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 12(4), 355–366. <https://doi.org/10.2174/1570193x12666150930224428>

Golbraikh, A., & Tropsha, A. (2002). Beware of q²! *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 20(4), 269–276. [https://doi.org/10.1016/s1093-3263\(01\)00123-1](https://doi.org/10.1016/s1093-3263(01)00123-1)

Grossman, S. I., & Flores Godoy, J. J. (2012). *Álgebra lineal* (7.^a ed.). McGraw-Hill Interamericana Editores.

Guha, R. (2013). *On exploring Structure–Activity relationships. Methods in Molecular Biology*, 993, 81–94. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-342-8_6

Guha, R., & Willighagen, E. (2012). *A survey of Quantitative descriptions of molecular structure. Current Topics in Medicinal Chemistry*, 12(18), 1946–1956. <https://doi.org/10.2174/156802612804910278>

Guldi, D. M., & Martin, N. (2002). *Fullerenes: From synthesis to optoelectronic properties. In Developments in fullerene science*. <https://doi.org/10.1007/978-94-015-9902-3>

Heinrich, A. J., Oliver, W. D., Vandersypen, L. M. K., Ardavan, A., Sessoli, R., Loss, D., Jayich, A. B., Fernandez-Rossier, J., Laucht, A., & Morello, A. (2021). Quantum-coherent nanoscience. *Nature Nanotechnology*, 16(12), 1318–1329. <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00994-1>

Hey, A. (2002). *Feynman and Computation* (1st ed.). <https://doi.org/10.1201/9780429500459>

Jaramillo-Ruiz, D., De La Mata, F. J., Gómez, R., Correa-Rocha, R., & Muñoz-Fernández, M. Á. (2016). Nanotechnology is a new therapeutic approach to prevent the HIV-Infection of Treg cells. *PLoS ONE*, 11(1), e0145760. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145760>

Jeevanandam, J., Krishnan, S., Hii, Y. S., Pan, S., Chan, Y. S., Acquah, C., Danquah, M. K., & Rodrigues, J. (2022). Synthesis approach-dependent antiviral properties of silver nanoparticles and nanocomposites. *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 12(5), 809–831. <https://doi.org/10.1007/s40097-021-00465-y>

Jeevanandam, J., Pal, K., & Danquah, M. K. (2018). *Virus-like nanoparticles as a novel delivery tool in gene therapy. Biochimie*, 157, 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.11.001>

Jhanwar, B., Sharma, V., Singla, R. K., & Shrivastava, B. (2011). QSAR - Hansch Analysis and Related Approaches in Drug Design. *Research Gate*, 1, 306–344.

Kidd, C., & Hayden, B. Y. (2015). The Psychology and Neuroscience of Curiosity. *Neuron*, 88(3), 449–460. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.010>

K, Mounika & S, Annalakshmi & R, Porselvi & R, Dr.Thirumurthy. (2026). Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR). *International Journal of Creative and Open Research in Engineering and Management*. 02. 1-9. 10.55041/ijcope.v2i3.049

Kroto, H. W., Heath, J. R., O'Brien, S. C., Curl, R. F., & Smalley, R. E. (1985). C60: BuckminsterFullerene. *Nature*, 318(6042), 162–163. <https://doi.org/10.1038/318162a0>

Kumar, R., Nayak, M., Sahoo, G. C., Pandey, K., Sarkar, M. C., Ansari, Y., Das, V., Topno, R., Bhawna, Madhukar, M., & Das, P. (2019). Iron oxide nanoparticles based antiviral activity of H1N1 influenza A virus. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 25(5), 325–329. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.12.006>

Li, J., Zhao, T., Yang, Q., Du, S., & Xu, L. (2024). A review of quantitative structure-activity relationship: The development and current status of data sets, molecular descriptors and mathematical models. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 256, 105278. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2024.105278>

Liu, P., & Long, W. (2009). Current mathematical methods used in QSAR/QSPR studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 10(5), 1978–1998. <https://doi.org/10.3390/ijms10051978>

Lozano-Aponte, J., & Scior, T. (2012). *What do you know about QSAR*. *Revista Mexicana De Ciencias Farmacéuticas*, 43(2), 82–84. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S187001952012000200010&lng=en

Matrosovich, M., Herrler, G., & Klenk, H. D. (2013). Sialic acid receptors of viruses. *Topics in Current Chemistry*, 367, 1–28. https://doi.org/10.1007/128_2013_466

Mauri, A. (2020). alvaDesc: Una herramienta para calcular y analizar descriptores moleculares y huellas dactilares. En: Roy, K. (eds) QSAR ecotoxicológicos. Métodos en farmacología y toxicología. Humana, Nueva York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0150-1_32

Mayo Clinic. (n.d.). *Historia de la Gripe (Influenza): línea cronológica de brotes y vacunas*. Retrieved January 5, 2026, from <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/history-disease-outbreaks-vaccine-timeline/flu>

Mazurkova, N. A., Spitsyna, Y. E., Shikina, N. V., Ismagilov, Z. R., Zagrebel'nyi, S. N., & Ryabchikova, E. I. (2010). Interaction of titanium dioxide nanoparticles with influenza virus. *Nanotechnologies in Russia*, 5(5–6), 417–420. <https://doi.org/10.1134/s1995078010050174>

McKinney, J. D. (2000). The practice of Structure Activity Relationships (SAR) in toxicology. *Toxicological Sciences*, 56(1), 8–17. <https://doi.org/10.1093/toxsci/56.1.8>

Mekuye, B., & Abera, B. (2023). Nanomaterials: An overview of synthesis, classification, characterization, and applications. *Nano Select*, 4(8), 486–501. <https://doi.org/10.1002/nano.202300038>

Milovanovic, M., Arsenijevic, A., Milovanovic, J., Kanjevac, T., & Arsenijevic, N. (2017). *Nanoparticles in antiviral therapy*. In *Elsevier eBooks* (pp. 383–410). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-52733-0.00014-8>

Mingsheng, L., Zhanjun, Z., & Xiangyue, M. (2022). *Fullerenes*. In *Functional Carbon Materials* (pp. 1–62). <https://iopscience.iop.org/book/edit/978-0-7503-4972-7/chapter/bk978-0-7503-4972-7ch1#bk978-0-7503-4972-7ch1s1-7>

Mojela, N. L., Pillay, K., Kumar, P., Choonara, Y. E., Parboosing, R., & Komane, P. P. (2026). Treatment of influenza virus A by exosomes and gold nanoparticles derived from Moringa stem extract. *Scientific African*, 32, e03370. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2026.e03370>

National Nanotechnology Coordination Office (NNCO). (2026, April 21). *About nanotechnology - National Nanotechnology Coordination Office (NNCO)*. <https://www.nano.gov/about-nanotechnology/>

Nedyalkova, M., Demirci, G., Cortat, Y., Schindler, K., Rahmani, F., Horner, J., Vasighi, M., Crochet, A., Pavic, A., Mamula, O., Zobi, F., & Lattuada, M. (2025). Machine Learning-Guided Design of Rhenium Tricarbonyl Complexes for Next-Generation Antibiotics. *ACS Bio & Med Chem Au*, 5(5), 870–881. <https://doi.org/10.1021/acsbiomedchemau.5c00125>

Nováček, M., & Řezáč, J. (2025). PM6-ML: The Synergy of Semiempirical Quantum Chemistry and Machine Learning Transformed into a Practical Computational Method. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 21(2), 678–690. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.4c01330>

P., Elisa & P., Nicole & Abarca, Katia & M., Paula & P., Luisa & B., Ana & Ferrés, Marcela. (2005). Búsqueda de resistencia a amantadina en cepas de virus influenza A aisladas en Santiago de Chile, entre los años 2001 y 2002. *Revista chilena de infectología*. 22. 141-146. 10.4067/S0716-10182005000200004.

Parvez, S., Pathrathota, A., Uppar, A. L., Yadagiri, G., & Mudavath, S. L. (2025). Influenza virus: Global health impact, strategies, challenges, role of nanotechnology in influenza vaccine development. *Vaccines*, 13(9), 890. <https://doi.org/10.3390/vaccines13090890>

Paukov, M., Kramberger, C., Begichev, I., Kharlamova, M., & Burdanova, M. (2023). Functionalized fullerenes and their applications in electrochemistry, solar cells, and nanoelectronics. *Materials*, 16(3), 1276. <https://doi.org/10.3390/ma16031276>

Poland, G. A., Jacobson, R. M., & Ovsyannikova, I. G. (2009). Influenza virus Resistance to Antiviral agents: A plea for rational use. *Clinical Infectious Diseases*, 48(9), 1254–1256. <https://doi.org/10.1086/598989>

Polanski, J. (2009). Chemoinformatics. In *Elsevier eBooks* (pp. 459–506). <https://doi.org/10.1016/b978-044452701-1.00006-5>

Rácz, A., Bajusz, D., & Héberger, K. (2021). Effect of dataset size and Train/Test split ratios in QSAR/QSPR Multiclass Classification. *Molecules*, 26(4), 1111. <https://doi.org/10.3390/molecules26041111>

Ramsden, J. J. (2009). *What is Nanotechnology?* En *Applied Nanotechnology*. William Andrew Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-8155-2023-8.00012-1>

Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2016). Descubrimiento y desarrollo de fármacos. In *Farmacología* (8th ed., pp. 718–722).

Reina, J., & Reina, N. (2019). Baloxavir marboxil: a potent cap-dependent endonuclease inhibitor of influenza viruses. *32*(1), 1–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30676002>

Rojas-Aguirre, Y., Aguado-Castrejón, K., & González-Méndez, I. (2016). La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: la revolución de la terapia contra el cáncer, *Educación Química*, *27*(4), 286–291. <https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.07.002>

Ruiz Ramírez, Dr. J. (2010, March). Importancia de la investigación. *Maracaibo*, 2. ISSN 0798-2259 https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-22592010000200001

Sabir S, Jan A. (2025) Fisiología respuesta inmune. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539801/>

Sahlgren, C., Meinander, A., Zhang, H., Cheng, F., Preis, M., Xu, C., Salminen, T. A., Toivola, D., Abankwa, D., Rosling, A., Karaman, D. Ş., Salo-Ahen, O. M. H., Österbacka, R., Eriksson, J. E., Willför, S., Petre, I., Peltonen, J., Leino, R., Johnson, M., Sandler, N. (2017). *Tailored approaches in drug development and diagnostics: from molecular design to biological model systems. Advanced Healthcare Materials*, *6*(21). <https://doi.org/10.1002/adhm.201700258>

Sapre, N. S., Bhati, T., Gupta, S., Pancholi, N., Raghuvanshi, U., Dubey, D., Rajopadhyay, V., & Sapre, N. (2011). *Computational modeling studies on anti-HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibition by dihydroalkoxybenzyloxypyrimidines analogues: an electrotopological atomistic approach. Journal of Biophysical Chemistry*, *02*(03), 361–372. <https://doi.org/10.4236/jbpc.2011.23041>

Saravanan, M., Mostafavi, E., Vincent, S., Negash, H., Andavar, R., Perumal, V., Chandra, N., Narayanasamy, S., Kalimuthu, K., & Barabadi, H. (2021). *Nanotechnology-based approaches for emerging and re-emerging viruses: Special emphasis on COVID-19. Microbial Pathogenesis*, *156*, 104908. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104908>

Schuur, J. H., Selzer, P., & Gasteiger, J. (1996). *The coding of the Three-Dimensional structure of molecules by molecular transforms and its application to Structure-Spectra correlations and studies of biological activity. Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, *36*(2), 334–344. <https://doi.org/10.1021/ci950164c>

Scior, T., Medina-Franco, J. L., Do, Q., Martinez-Mayorga, K., Rojas, J. a. Y., & Bernard, P. (2009). How to Recognize and workaroud pitfalls in QSAR Studies: A Critical review. *Current Medicinal Chemistry*, *16*(32), 4297–4313. <https://doi.org/10.2174/092986709789578213>

Shetty, A. K., & Wester, A. (2016). Peramivir injection in the treatment of acute influenza: a review of the literature. *Infection and Drug Resistance*, Volume 9, 201–214. <https://doi.org/10.2147/idr.s86460>

Shoji, M., Takahashi, E., Hatakeyama, D., Iwai, Y., Morita, Y., Shirayama, R., Echigo, N., Kido, H., Nakamura, S., Mashino, T., Okutani, T., & Kuzuhara, T. (2013). Anti-Influenza activity of C₆₀ fullerene derivatives. *Plos one*, 8(6), e66337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066337>

Silva Yumi, J. E., & Medina S., C. A. (2022). *Materiales y nanomateriales: Principios, aplicaciones y técnicas de caracterización*. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Dirección de Publicaciones. <https://publicaciones.esepoch.edu.ec/docs/books/2024-07-24-131511-Materiales%20y%20nanomateriales.pdf>

Sinegubova, E. O., Kraevaya, O. A., Volobueva, A. S., Zhilenkov, A. V., Shestakov, A. F., Baykov, S. V., Troshin, P. A., & Zarubae, V. V. (2023). Water-Soluble Fullerene C₆₀ derivatives are effective inhibitors of influenza virus replication. *Microorganisms*, 11(3), 681. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030681>

Solórzano-Santos, Fortino, & Miranda-Novales, Ma. Guadalupe. (2009). Influenza. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 66(5), 461-473. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S166511462009000500010&lng=es&tlng=es.

Stewart, J. J. P. (2008). Application of the PM6 method to modeling the solid state. *Journal of Molecular Modeling*, 14(6), 499–535. <https://doi.org/10.1007/s00894-008-0299-7>

Stewart, J. J. P. (2012). Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. *Journal of Molecular Modeling*, 19(1), 1–32. <https://doi.org/10.1007/s00894-012-1667-x>

Taylor, M. W. (2014a). What Is a virus? In *Viruses and Man: A History of Interactions* (pp. 23–40). https://doi.org/10.1007/978-3-319-07758-1_2

Taylor, M. W. (2014b). Introduction: A Short History of Virology. In *Viruses and Man: A history of interactions* (pp. 1–22). https://doi.org/10.1007/978-3-319-07758-1_1

To, J., & Torres, J. (2019). Viroporins in the influenza virus. *Cells*, 8(7), 654. <https://doi.org/10.3390/cells8070654>

Todeschini, R., & Consonni, V. (2009). Molecular Descriptors for Chemoinformatics. In *Methods and principles in medicinal chemistry*. <https://doi.org/10.1002/9783527628766>

Todeschini, R., Consonni, V., Mauri, A., & Pavan, M. (2004). Detecting “bad” regression models: multicriteria fitness functions in regression analysis. *Analytica Chimica Acta*, 515(1), 199–208. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2003.12.010>

Ugasini Preetha P, Suresh, M., Tolasa, F. T., & Bonyah, E. (2024). QSPR/QSAR study of antiviral drugs modeled as multigraphs by using TI's and MLR method to treat COVID-19 disease. *Scientific Reports*, 14(1), 13150. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63007-w>

Virología. Estructura del virión, la partícula vírica. (2021, April 21). <https://www.elsevier.com/es-es/connect/virologia-estructura-del-virion-la-particula-virica>

Wang, C., Zhu, W., Luo, Y., & Wang, B. (2018). Gold nanoparticles conjugating recombinant influenza hemagglutinin trimers and flagellin enhanced mucosal cellular immunity. *Nanomedicine Nanotechnology Biology and Medicine*, 14(4), 1349–1360. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.03.007>

Webster, D., Li, Y., Bastien, N., Garceau, R., & Hatchette, T. F. (2011). Oseltamivir-resistant pandemic H1N1 influenza. *Canadian Medical Association Journal*, 183(7), E420–E422. <https://doi.org/10.1503/cmaj.100313>

World Health Organization: WHO. (2026, February 27). Recommendations for influenza vaccine composition for the 2026-2027 Northern Hemisphere season. *World Health Organization*. <https://www.who.int/news/item/27-02-2026>

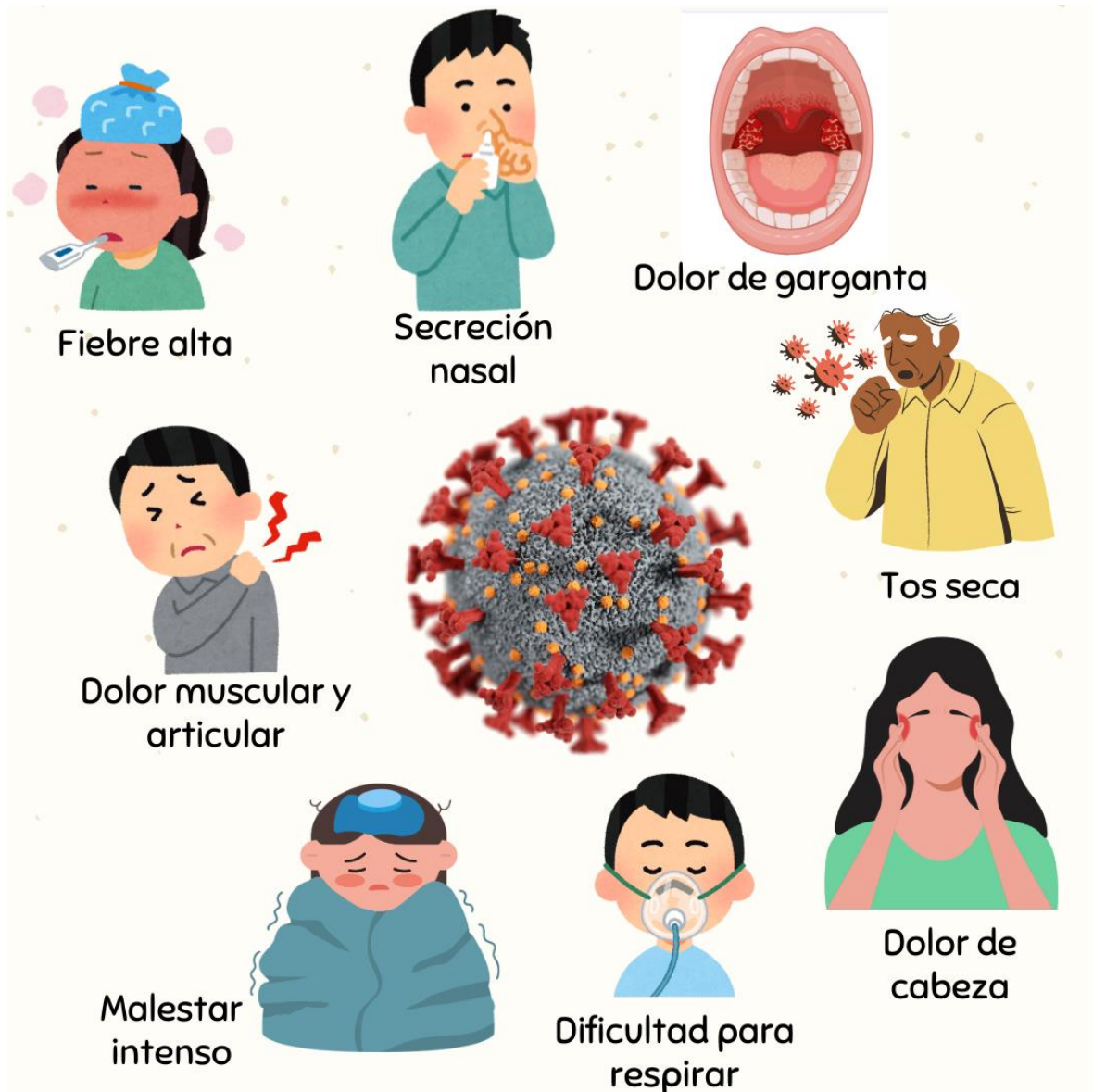
Yi, X., Zhang, Z., Liao, Z., Dong, X., You, J., & Su, G. (2021). T-carbon: Experiments, properties, potential applications and derivatives. *Nano Today*, 42, 101346. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101346>

Yosa-Reyes, J., Clavijo-Buriticá, D. C., Manuel, E. R. C., & Acevedo, O. E. (2011, April). *Métodos semiempíricos para la evaluación rápida de orbitales frontera en la clasificación de agonistas y antagonistas de la subunidad NR1 de los receptores iGluR-NMDA.* http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-74832011000100001

Zhao, K., Shi, X., Zhao, Y., Wei, H., Sun, Q., Huang, T., Zhang, X., & Wang, Y. (2011). Preparation and immunological effectiveness of a swine influenza DNA vaccine encapsulated in chitosan nanoparticles. *Vaccine*, 29(47), 8549–8556. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.029>

ANEXOS

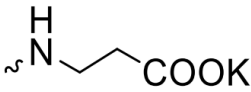
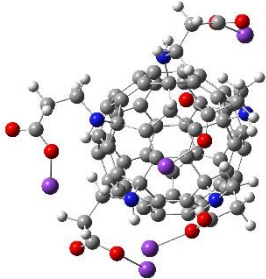
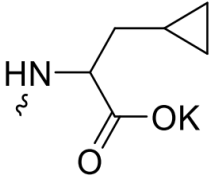
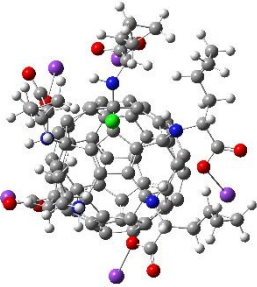
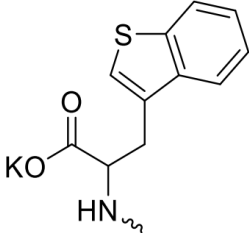
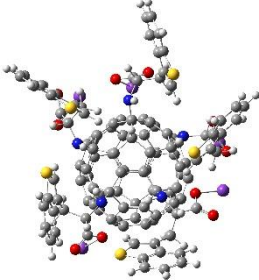
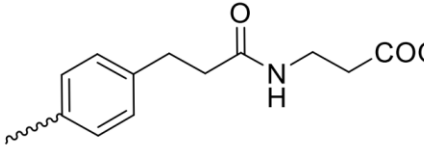
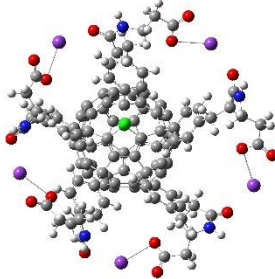
**ANEXO A “ESQUEMA DE LOS SINTOMAS MÁS COMUNES
PROVOCADOS POR EL VIRUS DE LA INFLUENZA”**

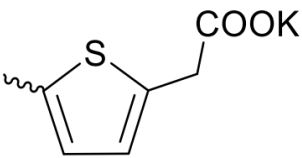
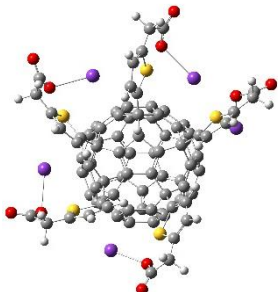
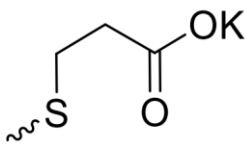
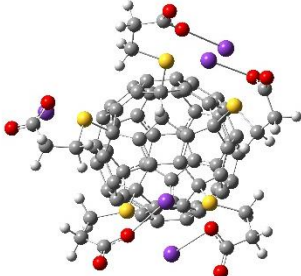
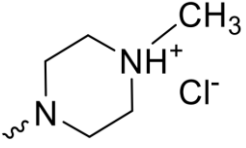
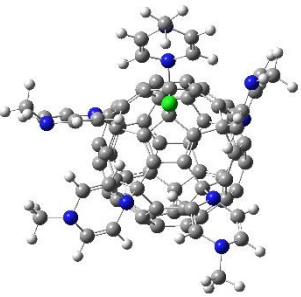
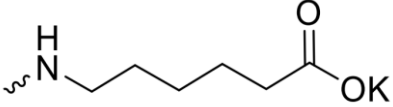
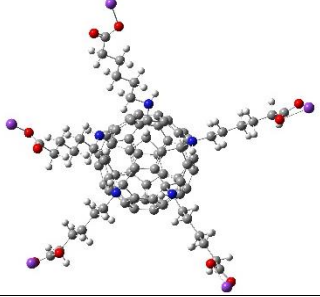
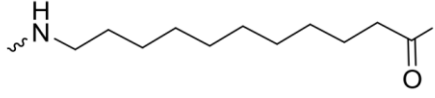
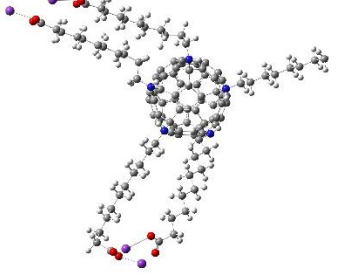


ANEXO B “FUNCIÓN DE LAS PROTEÍNAS CODIFICADAS Y/O PRESENTES EN EL VIRUS DE LA INFLUENZA (DANGI & JAIN, 2012)”

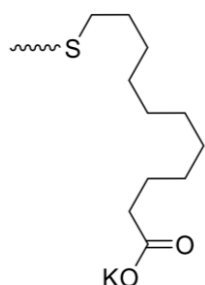
PROTEÍNAS VIRALES	FUNCIÓN
HA (Hemagglutinina)	Entrada del virus en la célula diana
NA (Neuraminidasa)	Liberación de partículas virales de las células diana y ayuda en la diseminación de partículas virales a lo largo del tracto respiratorio.
PA (Proteína polimerasa ácida)	Actividad endonucleasa y ayuda en el mecanismo de captura de la caperuza
PB1 (Proteína polimerasa básica-1)	Transcripción de ARNm viral mediante el mecanismo de captura de la caperuza 5'
PB2 (Proteína polimerasa básica-2)	Replicación no iniciada del ARNm viral
PB1-F2	Apoptosis de la célula huésped
M1 (proteína de matriz)	Desempeñan un papel en la unión del vRNP a la membrana celular y proporcionan estabilidad
M2 (proteína de canal iónico)	Ayuda en la liberación de vRNP a la membrana celular y proporcionan estabilidad
NP (proteína de nucleoproteína)	Participan en la importación y exportación nuclear de vRNP y en la replicación viral
NS1 (proteína no estructural-1)	Suprimir la producción de IFN- β y de proteínas del huésped
NS2 (proteína no estructural-2)	Ayuda en la importación nuclear de vRNP

ANEXO C “ACTIVIDAD BIOLÓGICA EXPERIMENTAL DE DERIVADOS DE FULLERENOS C₆₀”

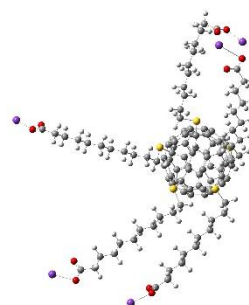
#	R	X	Molécula	IC ₅₀ (μg/ mL)
1		H		6.3
2		Cl		4.73
3		H		5.53
4		Cl		6.67

5		H		0.39
6		H		106
7		Cl		31
8		H		12
9		H		301

10

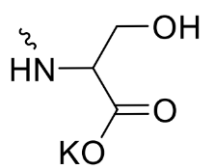


H

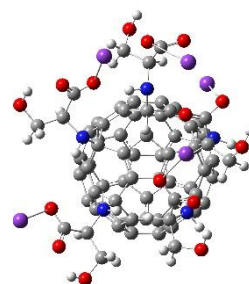


31.33

11

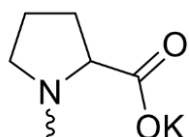


H

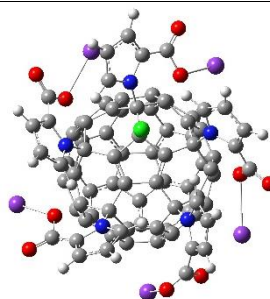


34.1

12

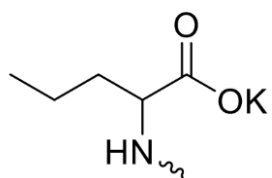


Cl

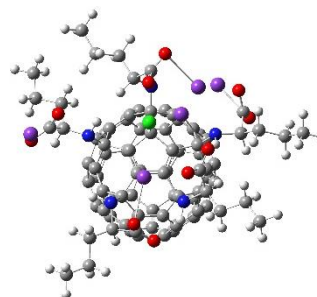


2

13

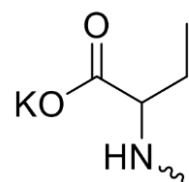


Cl

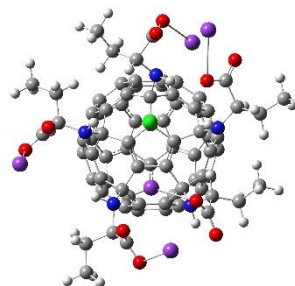


158

14

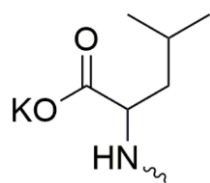


Cl

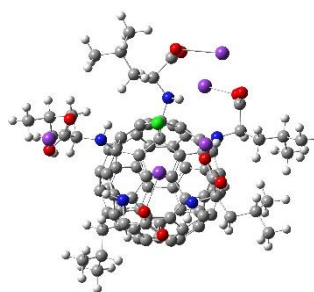


301

15

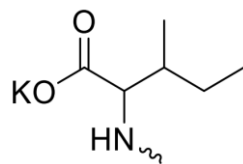


Cl

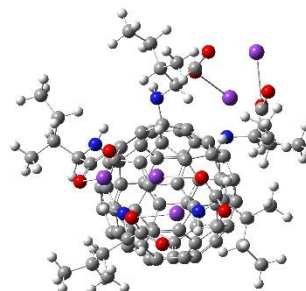


83.3

16

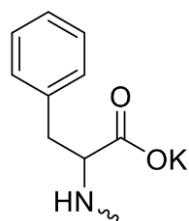


H

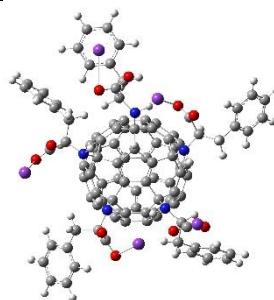


40.17

17

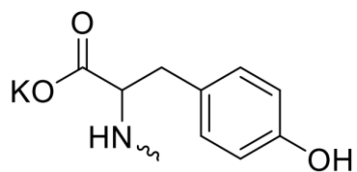


H

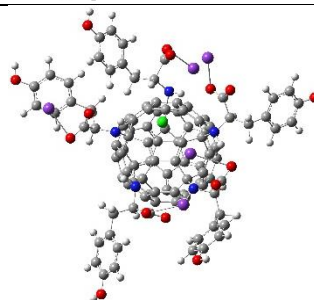


101

18

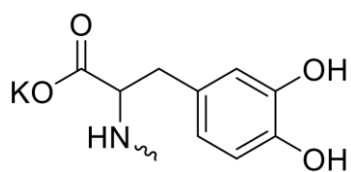


Cl

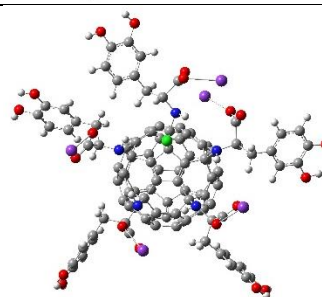


63

19

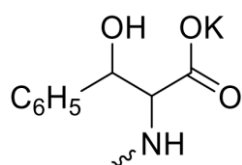


Cl

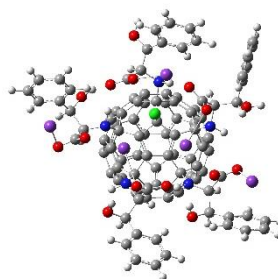


33.03

20

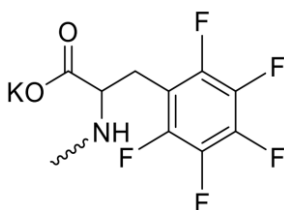


Cl

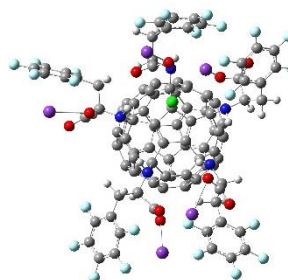


45.07

21

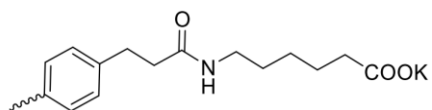


Cl

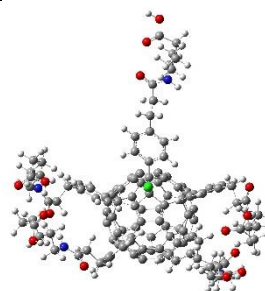


11

22

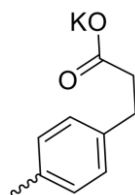


Cl

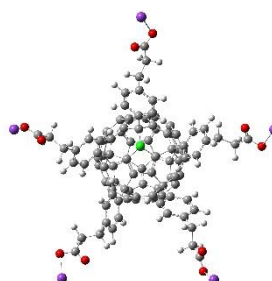


31

23

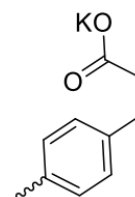
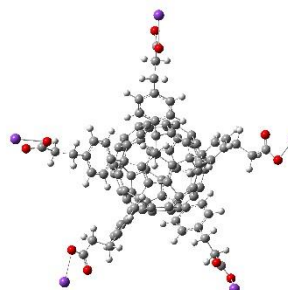


Cl



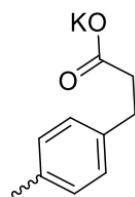
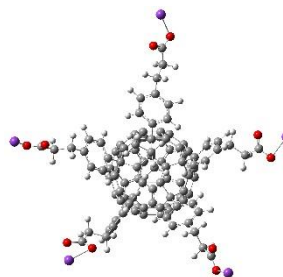
6.93

24

-CH₃

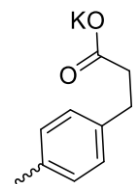
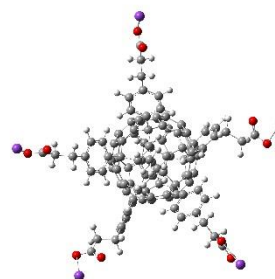
13

25

 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 

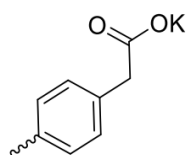
12

26

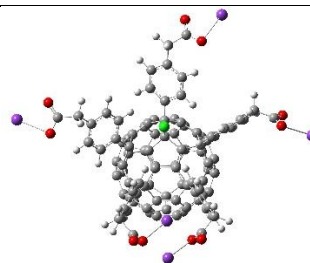
 $-\text{C}_4\text{H}_9$ 

13

27

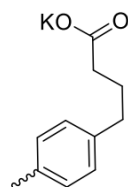


Cl

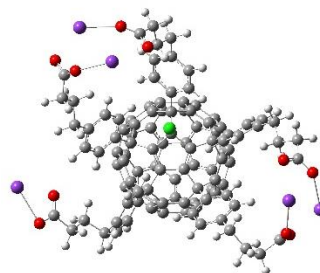


12

28

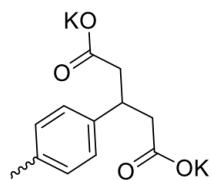


Cl

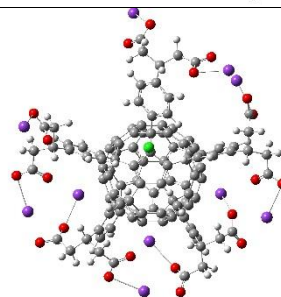


301

29

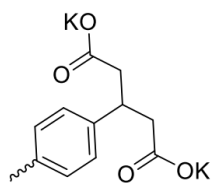


Cl

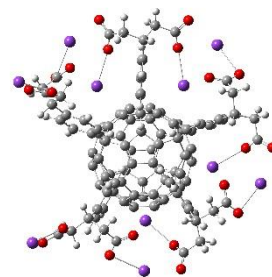


4

30

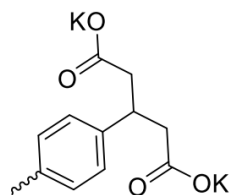
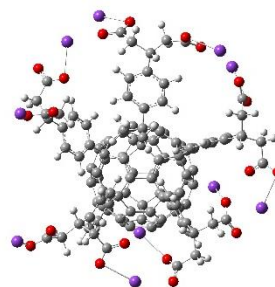


H



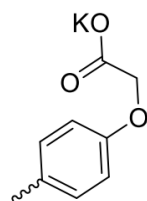
3.7

31

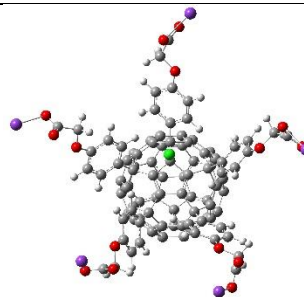
 $-\text{CH}_3\text{CH}_3$ 

4

32

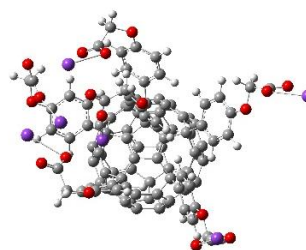
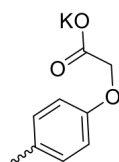
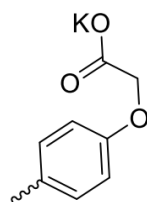


Cl



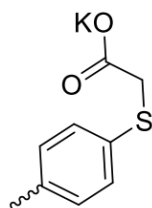
10.33

33

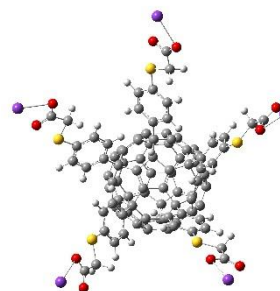


1.1

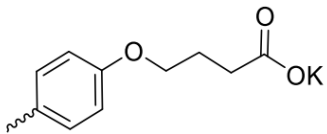
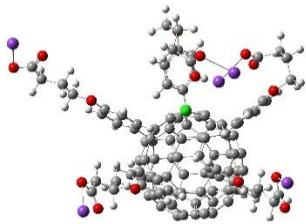
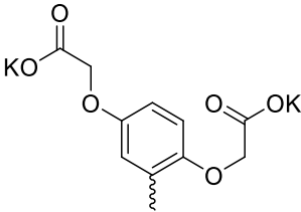
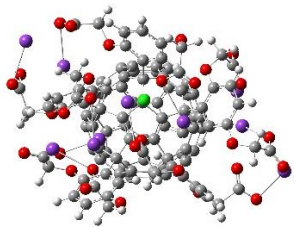
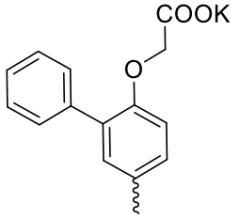
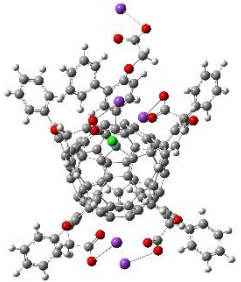
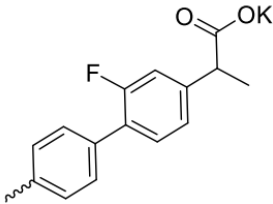
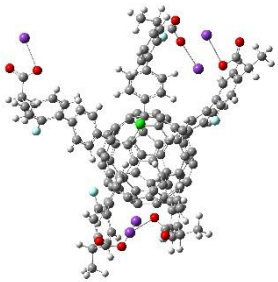
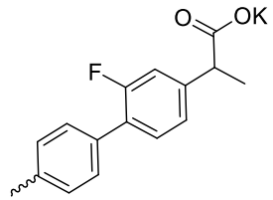
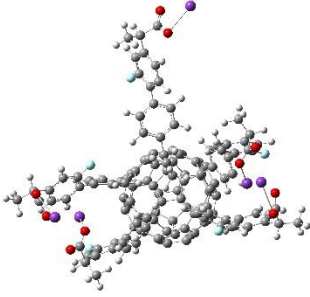
34

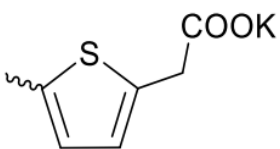
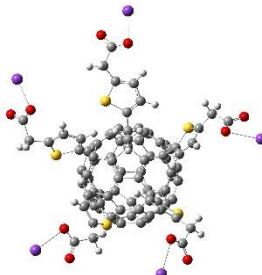
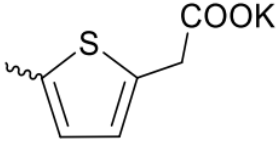
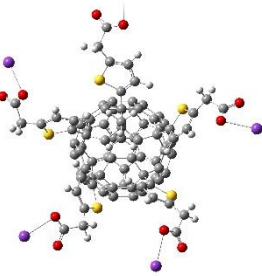
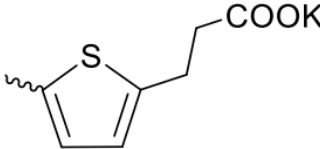
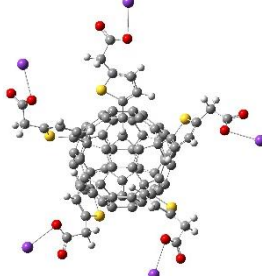
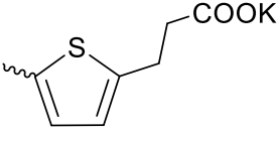
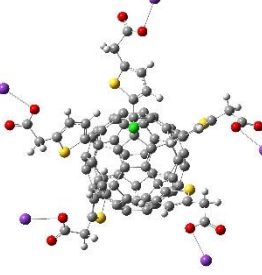
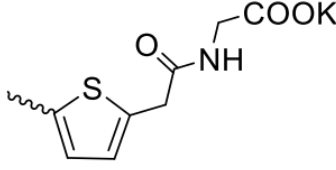
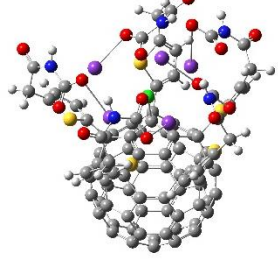


H

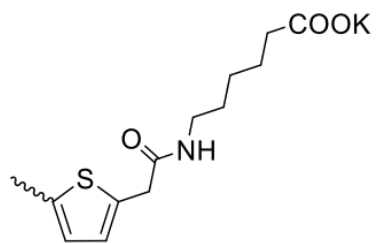


11.13

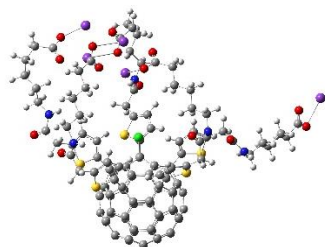
35		Cl		213
36		Cl		5.47
37		Cl		0.24
38		Cl		6.97
39		-CH ₃ CH ₃		96.87

40		$-\text{CH}_3$		4
41		$-\text{CH}_3\text{CH}_3$		12
42		H		12
43		Cl		1.03
44		Cl		15.83

45

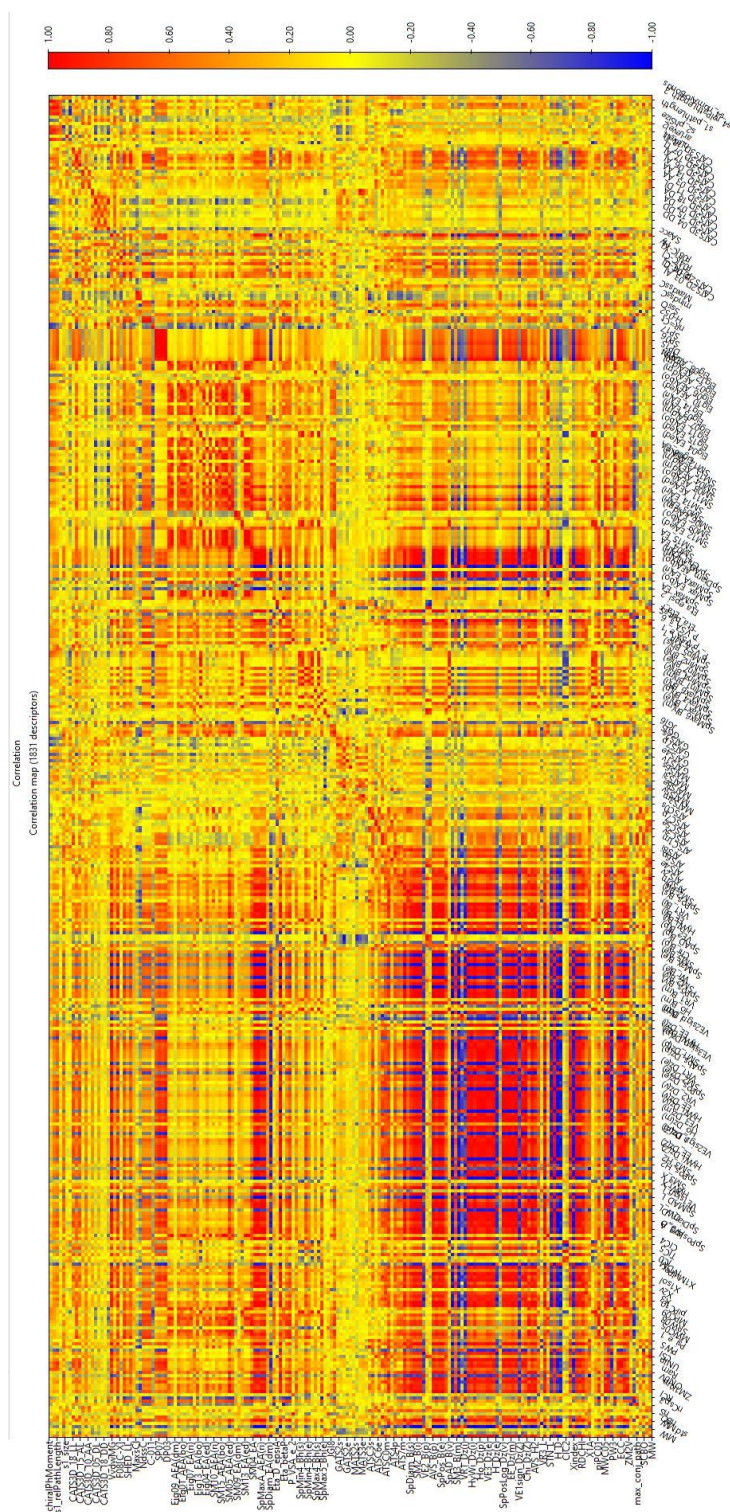


Cl



31.3

ANEXO D “MATRIZ DE CORRELACIÓN DE 3024 DESCRIPTORES MOLECULARES



ANEXO E “MODELOS OBTENIDOS EN *AlvaModel* CON VARIABLES DE VALIDACIÓN”

Nombre del Modelo	No. de descriptores	Nombre de los descriptores	R ²	Adjusted R ²	RMSE	MAE	Q ² LOO	Q ² k-fold	RMSE k-fold
Regr OLS 1	8	Mor16p, CATS3D_12_AL, Mor03s, G2v, GGI8, MATS4m, s2_relPathLength, VR3_A	0.7984	0.7427	0.033	0.0255	0.5189	0.5086	0.056
Regr OLS 2	8	Mor16p, Mor28i, CATS3D_12_AL, Mor03s, G2v, SM15_EA(ri), MATS4m, s2_relPathLength	0.7938	0.7369	0.0333	0.0257	0.5483	0.4493	0.0541
Regr OLS 3	8	Mor16p, CATS3D_12_AL, R6s, Mor03s, G2v, SM15_EA(ri), MATS4m, s2_relPathLength	0.7909	0.7333	0.0336	0.0251	0.5563	0.5282	0.0534
Regr OLS 4	7	Mor16p, CATS3D_12_AL, Mor03s, G2v, SM15_EA(ri), MATS4m, s2_relPathLength	0.7903	0.7414	0.0336	0.0256	0.5758	0.482	0.0493
Regr OLS 5	8	Mor16p, CATS3D_12_AL, Mor03s, G2v, VE2sign_B(i), VE2sign_B(s), MATS4m, s2_relPathLength	0.7679	0.7039	0.0354	0.0236	0.5917	0.4956	0.0549
Regr OLS 6	8	Mv, Mor16p, CATS3D_12_AL, Eig09_EA(ed), Mor03s, SM15_EA(ri), MATS4m, s2_relPathLength	0.7631	0.6978	0.0357	0.0272	0.5142	0.4264	0.06
Regr OLS 7	8	nSK, Mor16p, Mor03s, G2, SM15_EA(ri), MATS4m, s2_relPathLength, SpDiam_G	0.7562	0.6889	0.0362	0.0261	0.4431	0.2723	0.0556
Regr OLS 8	8	Xt, Mor16p, Mor09p, Mor03s, G2v,	0.754	0.6862	0.0364	0.0276	0.4397	0.4841	0.0541

		SM15_EA(ri), MATS4m, s2_relPathLength							
Regr OLS 9	8	Eig13_AEA(bo), gmax, SIC3, HATS6m, P_VSA_ppp_D, GATS8i, s2_relPathLength, Mor13p	0.8304	0.7866	0.0388	0.0275	0.6633	0.5577	0.0563
Regr OLS 10	8	Eig13_AEA(bo), gmax, SIC3, HATS6m, P_VSA_ppp_D, GATS8i, Mor13p, s2_size	0.8226	0.7768	0.0397	0.0287	0.6327	0.6154	0.0528
Regr OLS 11	8	Eig13_AEA(bo), gmax, SIC3, TDB02s, P_VSA_ppp_D, GATS8i, Mor13p, H2s	0.8212	0.7751	0.0398	0.0277	0.643	0.6303	0.0625
Regr OLS 12	8	Eig13_AEA(bo), gmax, SIC3, HATS6m, SpDiam_X, P_VSA_ppp_D, GATS8i, Mor13p	0.8206	0.7742	0.0399	0.0266	0.6407	0.6682	0.0571
Regr OLS 13	8	Mv, Eig13_AEA(bo), gmax, SIC3, P_VSA_ppp_D, GATS8i, Mor13p, SpDiam_G	0.8167	0.7694	0.0403	0.0276	0.6054	0.5046	0.0616
Regr OLS 14	8	Eig13_AEA(bo), gmax, SIC3, HATS6m, P_VSA_ppp_D, GATS8i, CATS2D_05_LL, Mor13p	0.8159	0.7684	0.0404	0.0292	0.5825	0.6176	0.0668
Regr OLS 15	8	Eig13_AEA(bo), gmax, SIC3, MATS8v, P_VSA_ppp_D, GATS8i, Mor13p, H2s	0.8132	0.765	0.0407	0.029	0.6162	0.6546	0.0556
Regr OLS 16	8	VAR_Eig13_AEA(bo), VAR_gmax, VAR_SIC3, VAR_Ho_Dz(v), VAR_HATS6m, VAR_P_VSA_ppp_D, VAR_GATS8i, VAR_Mor13p	0.8126	0.7643	0.0408	0.029	0.6088	0.6387	0.0627
Regr OLS 17	12	Mor25e, Mor09p, Mor03s, R6m+, VE2sign_B(m), MATS4s, JGI10,	0.8579	0.797	0.0437	0.0324	0.6293	0.392	0.0766

		P_VSA_ppp_D, GATS8i, Mor13p, VE3_G, SpDiam_D							
Regr OLS 18	13	Mor25e, Mor09p, R6m+, VE2sign_B(m), MATS4s, JGI10, P_VSA_ppp_L, P_VSA_ppp_D, GATS8i, Mor13p, MaxaasC, VE3_G, SpDiam_D	0.8434	0.768	0.0459	0.0307	0.6308	0.5914	0.0882
Regr OLS 19	13	nSK, Mor25e, Mor09p, R6m+, VE2sign_B(m), MATS4s, JGI10, P_VSA_ppp_D, GATS8i, Mor13p, VE3_G, SpDiam_D, SpDiam_G/D	0.8422	0.7662	0.0461	0.0314	0.6081	0.5448	0.0792
Regr OLS 20	13	Mor25e, Mor09p, R6s, Mor03s, R6m+, VE2sign_B(m), MATS4s, JGI10, P_VSA_ppp_D, Mor13p, VE3_G, SpDiam_D, SpDiam_G/D	0.7983	0.7012	0.0521	0.0408	0.3955	0.2875	0.0837
Regr OLS 21	13	nSK, Mor09p, HATS6m, SM2_H2, R6m+, VE2sign_B(m), VE2sign_B(e), MATS4s, JGI8, P_VSA_ppp_D, Mor13p, s2_size, SpDiam_G/D	0.7619	0.6473	0.0566	0.0426	0.3213	0.0457	0.0937
Regr OLS 22	13	HATS6m, Mor03s, SM2_H2, Mor09u, R6m+, VE2sign_B(m), VE2sign_B(e), MATS4s, MATS4m, P_VSA_ppp_D, TDB03v, Mor13p, SpDiam_G/D	0.7565	0.6393	0.0572	0.041	0.3665	0.5012	0.1069
Regr OLS 23	13	nSK, Mor25e, Mor09p, SM2_H2, R6m+, VE2sign_B(m), MATS4s, JGI8, P_VSA_ppp_D, Mor13p, VE3_G,	0.7535	0.6347	0.0576	0.045	0.2933	0.317	0.0994

		s2_size, SpDiam_G/D							
Regr OLS 24	12	nTA, Mor09p, HATS6m, Chi0_EA, R6m+, VE2sign_B(m), MATS4s, JGI8, Mor13p, Mor29i, s2_size, VE1_G gmax, HATS6m, R6m+, VE2sign_B(p), MATS4s, P_VSA_ppp_D, Mor13p, Mor29u, H3v	0.7506	0.6438	0.0579	0.0416	0.4429	0.2318	0.1092
Regr OLS 25	9		0.8239	0.7728	0.0487	0.0353	0.6503	0.6412	0.0819

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Descripción de los virus, por familia, género y especie; (Conde, 2010)	20
Tabla 2 Propiedades más importantes de los Fullerenos C ₆₀	39
Tabla 3 Ventajas y Desventajas de modelos predictivos QSAR; (Lozano-Aponte & Scior, 2012; Scior et al., 2009; Li et al., 2024)	48
Tabla 4 Clasificación de descriptores moleculares (Mauri, 2020; Guha & Willighagen, 2012).....	50
Tabla 5 : Variables de validación utilizadas (Mounika et al., 2026: Alvascience, 2025)	67
Tabla 6 Aceptabilidad de descriptores moleculares por rango de selección del conjunto de validación.	73
Tabla 7 Moléculas del conjunto de validación y su respectivo valor de actividad biológica IC ₅₀	74
Tabla 8 Criterios de validación descritos por AlvaModel y Todeschini et al., (2004).....	75
Tabla 9 Valores de Y experimental de IC ₅₀ y Y predictiva calculada de cada Derivado de Fullerenos C ₆₀ obtenidas del modelo Multilineal, representada en la ecuación 5.....	79
Tabla 10 Descripción y relación de cada descriptor molecular del modelo predictivo “Regr OLS 1”.....	80

LISTA DE FIGURA

Figura 1 Clasificación de virus (desnudos o envueltos): los virus desnudos se encuentran a la izquierda y la derecha se señalan los virus envueltos; (Virología. Estructura Del Virión, La Partícula Vírica, 2021)	20
Figura 2 Línea del tiempo de los brotes más importantes del virus de la Influenza (Parvez et al., 2025; Mayo Clinic, n.d.).....	23
Figura 3 Mecanismos de acción de los fármacos actuales para el virus de la Influenza; en el grupo 1 se observan los adamantado (amantadina y rimantadina) y en grupo 2 el oseltamivir y zanamivir (Dangi & Jain, 2012) generando en BioRender	26
Figura 4 Estructura molecular de Baloxavir y Peramivir, obtenidas de PubChem	28
Figura 5 Anatomía del virus de la Influenza; Generado en BioRender.....	29
Figura 6 Representación esquemática del ciclo de replicación del virus de la Influenza. Elaboración propia mediante BioRender, basada en Dangi & Jain, 2012.	30
Figura 7 Clasificación de los nanomateriales por propiedades dependientes de sus dimensiones; 0D, 1D, 2D y 3D (Mekuye & Abera, 2023) Generado en BioRender	36
Figura 8 Fullerenos C ₆₀ , generado por GaussView 6	37
Figura 9 Fases de producción y desarrollo de fármacos (Rang et al., 2016).....	43
Figura 10 Tipos de Virtual Screening (VS); (Sahlgren et al., 2017); a la izquierda los SBVS que comprende dinámicas moleculares y docking Molecular, y del lado derecho los Modelos LBVS que contiene los estudios SAR, generado en BioRender	45
Figura 11 Flujo de trabajo para la elaboración de un modelo QSAR, diseñado en BioRender.....	56
Figura 12: Esquema general del derivado C ₆₀ y ejemplo de moléculas diseñadas en GaussView6.....	58
Figura 13 Carga de las moléculas en AlvaDesc	60
Figura 14: Selección y cálculo de los descriptores moleculares en AlvaDesc	60
Figura 15 Carga del proyecto de descriptores moleculares (sección 1) y carga de descriptores moleculares que integra la variable externa (sección 2).	64
Figura 16 Parámetros de configuración del modelo QSAR (En la foto superior izquierda se observa el ajuste del número de descriptores permitidos para cada modelo, en la foto superior derecha el ajuste del tipo de regresión se usará, en las fotos inferiores, a la	

izquierda la selección de los grupos de training set y test set y a la derecha el ajuste del de Y experimental y de los descriptores moleculares).....	65
Figura 17 Derivados de Fullerenos C ₆₀ , optimizados con PM6, generados con Gauss view y Gaussian 16, para las moléculas de la 1 a la 19.....	69
Figura 18 Derivados de Fullerenos C ₆₀ , optimizados con PM6, generados con Gauss view y Gaussian 16, para las moléculas de la 20 a la 34.....	70
Figura 19 Derivados de Fullerenos C ₆₀ , optimizados con PM6, generados con Gauss view y Gaussian 16, para las moléculas de la 25 a la 45.....	71
Figura 20 Proceso de la selección y filtrado de descriptores moleculares para la generación de los modelos.	72
Figura 21 Regresión multilíneal del modelo “ Regr OLS 1 ”, los puntos en color verde representan las moléculas de conjunto de entrenamiento, mientras que las azules el grupo de validación.....	78
Figura 22: Matriz de correlación de los descriptores moleculares del modelo final “Regr OLS 1”	83