



Universidad de las Ciencias Informáticas

Facultad 4

Descripción molecular mediante índices híbridos de orden 2 y 3

**Trabajo de diploma para optar por el título de
Ingeniero en Ciencias Informáticas**

Autor:

Leyanet Mustelier Castillo

Tutores:

Dr. Ramón Carrasco Velar

MSc. Marvyn Amado Márquez Rodríguez

La Habana, julio de 2017

“Año 59 de la Revolución”

Declaración de autoría

Declaro ser autor de la presente tesis y reconozco a la Universidad de las Ciencias Informáticas los derechos patrimoniales de la misma, con carácter exclusivo.

Para que así conste firmo la presente a los ____ días del mes de _____ del año _____.

Leyanet Mustelier Castillo

Autor

Dr. Ramón Carrasco Velar

Tutor

MSc. Marvyn Amado Márquez Rodríguez

Tutor

Agradecimientos

Quiero agradecer primeramente a Dios que me dio la posibilidad de estar hoy aquí. También a la Virgen de la Caridad que me ha dado todo y siempre me cuida y está muy presente en mi vida, así como todas esas cosas que siempre me acompañan y me guían.

A una persona que ha tenido gran significación en mi vida, cuando lo conocí mi vida dio un vuelco de 180 grados y siempre ha estado conmigo en las buenas y en las malas apoyándome, ocupa un lugar muy importante en mi corazón y siempre se quedará ahí, Jose Angel Perú (Mi Titi).

A mis padres Julia e Iván por impulsarme constantemente a mi superación profesional, por darme la vida, su amor y cuidarme como lo has hecho. A mi abuela Margot por estar siempre presente en mí con sus peleaderas y su cariño. A mi abuela Alicia que siempre me ha apoyado en todo sin juzgarme y siempre está ahí, gracias. A mis hermanos en particular a Lianet que ha sido con la que más he convivido y he discutido, gracias por los buenos momentos y el cariño. A mi único sobrino Lediam, que lo adoro, pero con uno como él quién necesita más, gracias por tanto amor. También a mis tíos, tías, madrinas y padrinos que siempre están muy pendientes de mí y brindándome su cariño. A mis primas y primos gracias por su amor y locuras.

Quiero agradecer especialmente a mis tutores que siempre han estado ahí cuando los he necesitado y cuando no también, que has sido muy pacientes y dedicados con el trabajo que hicimos, en cualquier momento siempre estaban disponibles para mí, gracias. Junto con ellos también quiero agradecer a Mario Antonio y a Roberto que cuando tenía una duda siempre se sentaban conmigo y sacaban tiempo para ayudarme. También a Ailé que desde 4to año me ha venido orientando y al profe Andy que me sirvió de guía.

A los profesores Osvaldo, Avi, Leosvani, Yaima, Yirka, Daisy y todos los demás que en el transcurso de la carrera me enseñaron, me ayudaron y guiaron mi vida para convertirme en una buena profesional.

A mis amigas de toda la vida Karidia, Keilan y Janett que siempre están presente. A los que conocí en la UCI. A Yordan por ayudarme a estudiar, a Lali y Patricia por brindarme su amistad. A mis compañeros de aula por hacer esos momentos tan particulares. Gracias.

Resumen

En el presente trabajo se proponen métodos de cálculo de descriptores en grafos y subgrafos moleculares utilizando descriptores ponderados por propiedades químico-físicas. Debido a que la utilización de los índices híbridos atómicos (electro, refracto y lipotopográfico) para el cálculo de descriptores se ha visto limitado al empleo de los valores atómicos o a la reducción del grafo utilizando el lenguaje Descriptor de Estructura Química CALEDE, se implementaron y evaluaron combinaciones de orden 2 y 3 de descriptores atómicos híbridos con el empleo del software *Graph Mining*. Se crearon así, nuevos índices híbridos, a los que, aplicándoles métodos analíticos de comparación, se obtuvo como resultado que son linealmente independientes, con lo cual se puede afirmar que se pueden utilizar para estudios moleculares porque no existe redundancia de información entre ellos ni solapamiento. Estos resultados se consideran como un nuevo enfoque para la búsqueda de nuevos fármacos para la cual se emplean un gran número de índices, permitiéndole así un mejor alcance al poseer diferente contenido de información.

Palabras claves: descriptores moleculares, Índices híbridos, linealmente independiente, métodos analíticos de comparación, respuesta biológica.

Índice

Introducción.....	1
Capítulo 1: Fundamentación teórica.....	1
1.1 Grafo químico.....	1
1.2 Reducción del grafo químico	2
1.3 Descriptores moleculares.....	4
1.4 Índices híbridos.....	6
1.5 Índices topográficos para átomos.....	6
1.5.1 Índice del estado electrotopográfico.....	6
1.5.2 Índice de estado lipotopográfico.....	7
1.5.3 Índice de estado refractotopográfico	8
1.6 Combinación de índices atómicos moleculares.....	8
1.7 Consideraciones del capítulo	10
Capítulo 2: Materiales y métodos	11
2.1.1 Metodología y herramientas.....	11
2.1.2 Metodologías de desarrollo	11
2.1.3 Lenguaje de programación: Java	12
2.1.4 Entorno de desarrollo integrado: Eclipse.....	12
2.1.5 Herramientas CASE: Visual Paradigm	13
2.1.6 Biblioteca CDK.....	13
2.2 Requisitos	14
2.2.1 Requisitos funcionales	14
2.2.2 Requisitos no funcionales	17
2.2.3 Descripción de Historias de Usuario.....	18
2.3 Propuesta de solución.....	20
2.3.1 Algoritmos implementados	23

2.3.2	Arquitectura de la aplicación	23
2.3.3	Patrones de diseño	24
2.4	Diagrama de despliegue	25
2.5	Diagrama de componentes	25
2.6	Consideraciones del capítulo	26
Capítulo 3: Resultados y discusión.....		27
3.1	Estándares de código	27
3.2	Pruebas	28
3.2.1	Pruebas funcionales	28
3.2.2	Métodos de pruebas.....	29
3.3	Diseño de casos de prueba	30
3.3.1	Resultados de las pruebas de sistema	35
3.4	Caracterización de los índices	36
3.5	Consideraciones del capítulo	38
Conclusiones generales		39
Recomendaciones.....		40
Referencias bibliográficas		41
Glosario de términos		43
Anexos		44

Índice de tablas

Tabla 1. Caso de prueba Crear juego de palabras	14
Tabla 2. Historia de usuario Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico	19
Tabla 3. Caso de prueba Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.....	30
Tabla 4. Caso de prueba Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.....	34
Tabla 5. Independencia lineal de los vectores.....	36
Tabla 6. Historia de usuario Mostrar índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.....	44
Tabla 7. Historia de usuario Calcular índice del estado ERtopográfico, RLtopográfico, LETopográfico.....	45
Tabla 8. Historia de usuario Mostrar índice del estado ERtopográfico, RLtopográfico, LETopográfico.....	47
Tabla 9. Historia de usuario Calcular índice del estado ERLtopográfico.....	47
Tabla 10. Historia de usuario Mostrar índice del estado ERLtopográfico.....	51
Tabla 11. Historia de usuario Mostrar índice del estado aERLtopográfico.....	53
Tabla 12. Historia de usuario Mostrar índice del estado aERLtopográfico.....	55
Tabla 13. Historia de usuario Mostrar índice del estado vERLtopográfico.....	57
Tabla 14. Mostrar índice del estado vERLtopográfico.....	59
Tabla 15. Historia de usuario Exportar índice del estado.....	61
Tabla 16. Diseño de las pruebas para las historias de usuarios del cálculo de índices atómicos de estado de orden 2 y 3.....	63
Tabla 17. Diseño de las pruebas para las historias de usuarios Exportar índice del estado.....	68

Índice de figuras

Figura 1. Índices atómicos híbridos de orden 2	9
Figura 2. Índices atómicos híbridos de orden 2	9
Figura 3. Primera forma de reducción del grafo químico.	3
Figura 4. Segunda forma de reducción del grafo químico.....	3
Figura 5. Tercera forma de reducción del grafo químico.....	4
Figura 6. Cuarta forma de reducción del grafo químico.	4
Figura 7. Índice de estado $ER_{\text{topográfico}}$ y $aER_{\text{topográfico}}$	21
Figura 8. Índice de estado $RL_{\text{topográfico}}$ y $aRL_{\text{topográfico}}$	21
Figura 9. Índice de estado $EL_{\text{topográfico}}$ y $aEL_{\text{topográfico}}$	22
Figura 10. Índice de estado $ERL_{\text{topográfico}}$, $aERL_{\text{topográfico}}$ y $vERL_{\text{topográfico}}$	22
Figura 11. Ejemplo de aplicación de patrón MVC.	24
Figura 12. Diagrama de despliegue.....	25
Figura 13. Diagrama de componente para la aplicación del profesor	26
Figura 14. Resultados de las pruebas de sistema	35

Introducción

La fase de descubrimiento de un nuevo fármaco, o sea, desde la obtención del principio activo hasta la primera aplicación en humanos, se estima que dura aproximadamente 42,6 meses (3,55 años) como promedio, en aquellos países y transnacionales farmacéuticas con una amplia infraestructura investigativa. En países con un nivel menor de desarrollo, esta fase alcanza aproximadamente unos 5-6 años (1).

La fase de desarrollo comprende la de los estudios preclínicos y clínicos y la del registro farmacéutico, y se estima que duren entre 68.6 meses y 30.3 meses respectivamente. Todo este largo proceso, desde su obtención hasta su registro comprende aproximadamente un total de 11.8 años de investigación, con un costo promedio de 231 millones de dólares por cada nuevo medicamento que salga al mercado (1).

Lo más alarmante es que sólo una de cada 10 000 moléculas ensayadas pasa a la fase de desarrollo, una de cada 100 000 supera los ensayos clínicos y logra registrarse y sólo 3 de cada 10 nuevos medicamentos registrados recupera su inversión inicial. Esto genera una triste realidad, por cada millón de moléculas que se inician en esta larga cadena para la obtención de un nuevo medicamento, sólo tres recuperan la inversión inicial. Por tal motivo el diseño computacional de fármacos, constituye una herramienta casi indispensable en el desarrollo actual de nuevos medicamentos, contribuyendo a un aumento de las posibilidades de éxito y a un decrecimiento de los costos (1).

El aporte de las matemáticas aplicándolas en programas informáticos dedicados a la concepción de fármacos ha ayudado en gran escala, al permitir representar las moléculas como grafos conexos ponderados. En ellos los nodos representan los átomos y las aristas las relaciones entre ellos, permitiéndolo modelar incluso su interacción al encontrarse en contacto con otras sustancias. Eso da la posibilidad de reducir los costos y el tiempo de prueba de cada ensayo.

Al ser en muchas ocasiones los grafos moleculares muy extensos, lo cual convierte el cálculo en un proceso engorroso y muy consumidor de recursos informáticos, se vio la necesidad y la posibilidad de aplicarle métodos de reducción de grafos. En la UCI se han desarrollado varios trabajos de diploma sobre este tema; pueden citarse el de María Cecilia Hernández Govea y Juan Luis Paneque Pérez (2), en el cual realizan la fragmentación del

grafo químico utilizando una forma de grafo reducido que emplea agrupaciones de átomos que llaman centros descriptores. Con esto se logra mayor eficiencia en la obtención de los modelos matemáticos basados en índices atómicos y moleculares.

Estos grafos químicos ponderados dan la facilidad de representar mediante matrices de conectividad propiedades químico-físicas particionadas sobre cada átomo de la molécula. Los valores de cada elemento de la matriz (nodo o vértice) será la contribución atómica a la propiedad global de la molécula a la que se les aplican algoritmos matemáticos para la obtención de nuevos índices. Estos se denominan índices híbridos porque tendrán un contenido de información dual (estructural y de propiedad).

Los índices de estado electro, refracto y lipotopológico para átomos y sus derivados topográficos(3) describen la partición sobre cada átomo o centro descriptor de una determinada propiedad y el efecto que ejercen los restantes átomos o centros descriptores de la molécula sobre la entidad calculada.

Los índices híbridos de Carrasco (4) han mostrado utilidad para relacionar las estructuras químicas con la actividad biológica. La aplicación *Graph Mining (GraMin)*, desarrollada en el proyecto *Visualización y Minería de Grafos Ponderados para la Quimioinformática*, se emplea actualmente para el cálculo de descriptores atómicos híbridos y para el cribado virtual de bases de datos de estructuras químicas, así como para la clasificación de moléculas estructuralmente heterogéneas.

Sin embargo, la utilización de los índices atómicos se ha visto limitada al empleo de los valores atómicos independientes o a la reducción del grafo utilizando el lenguaje Descriptor de Estructura Química CALEDE (3). Además, cada uno por separado no posee toda la capacidad descriptiva de los fenómenos asociados con la actividad biológica, por lo que es de esperar que las combinaciones de dichos índices puedan describir mejor el efecto de dichas propiedades sobre la actividad biológica. Con esta tesis se pretende diseñar un nuevo enfoque estructural que permita combinar los tres descriptores atómicos híbridos ya mencionados en diferentes órdenes a modo de generalización de los mismos dada la utilidad mostrada por ellos en anteriores trabajos.

A partir de lo descrito, surge el siguiente **problema científico** a resolver: ¿Cómo combinar los índices atómicos híbridos de Carrasco como herramienta para la descripción de estructuras moleculares?

Para esto se tendrá como **objeto de estudio** los descriptores híbridos atómicos, y como **campo de acción** la combinación de descriptores híbridos atómicos.

Para dar solución al problema se traza como **objetivo general**: Definir, implementar y evaluar diferentes combinaciones de descriptores atómicos híbridos con vistas a lograr un nuevo enfoque en la descripción de estructuras químicas y para incluirlo como un módulo en el software *GraMin*.

Para dar cumplimiento al objetivo general se trazaron las siguientes **tareas de investigación**:

1. Manipular la biblioteca CDK para tener el conocimiento de las clases existentes en ella y evaluar cuales utilizar.
2. Identificar las clases de interés para una mejor implementación.
3. Investigar sobre métodos de cálculo de índices grafo-teóricos que brinden una guía para el trabajo posterior.
4. Investigar sobre métodos de reducción de grafos moleculares que simplifiquen el cálculo.
5. Cálculo de descriptores atómicos híbridadas en un conjunto de molécula para crear una base de cálculos de los nuevos descriptores.
6. Implementar:
 - a. El índice del estado ERtopográfico y aERtopográfico.
 - b. El índice del estado RLtopográfico y aRLtopográfico.
 - c. El índice del estado ELtopográfico y aELtopográfico.
 - d. El índice del estado ERLtopográfico, aERLtopográfico y vERLtopográfico.
7. Caracterizar los índices obtenidos para evaluar si poseen la capacidad de describir.

Para el desarrollo del trabajo en esta etapa se utilizaron los siguientes **métodos científicos de investigación**:

Teóricos:

Analítico-Sintético: se emplea para buscar información acerca del problema propuesto y para extraer los elementos que están relacionados con el objeto de estudio.

Empíricos:

Consulta de las fuentes de información: se emplea en la selección de la información importante y en la elaboración del marco teórico.

Consulta de especialistas: para que personas calificadas en el tema evalúen los resultados obtenidos con los algoritmos de búsquedas propuestos.

Pruebas: se utilizan para comprobar si los algoritmos de búsquedas propuestos obtienen resultados correctos.

Hipótesis: La combinación de índices atómicos híbridos permitirá obtener nuevos índices con diferente contenido de información.

La tesis está formada por tres capítulos: Fundamentación teórica, Materiales y métodos y Resultados y discusión.

Capítulo 1: Fundamentación teórica. En este capítulo se presenta un resumen de la investigación realizada sobre la búsqueda de combinaciones de índices atómicos híbridos a partir de los existentes. Se aborda el desarrollo de estas técnicas en el diseño y obtención de fármacos. Se señalan las tendencias actuales y el estado del arte a tener en cuenta en la investigación.

Capítulo 2: Materiales y métodos. En este capítulo se muestra la descripción de los métodos, procedimientos y algoritmos empleados, así como la justificación de su empleo. Se describen también los aspectos fundamentales tenidos en cuenta para la implementación de los algoritmos y métodos para lograr la combinación de índices.

Capítulo 3: Resultados y discusión. En este capítulo se presentan y analizan los resultados de la investigación y las pruebas realizadas. Se realiza una caracterización de los resultados obtenidos, y la aplicaciones de los mismos en el campo de la bioinformática.

Capítulo 1: Fundamentación teórica

En este capítulo se define el concepto de grafo químico, su aplicación en la química teórica, así como diferentes tipos de reducción de grafos descritos en la literatura. Se exponen conceptos asociados a los descriptores atómicos y moleculares, específicamente los índices híbridos y se describen los índices del estado electrotopográfico, refractotopográfico y lipotopográfico para átomos. Se define, además la combinación de los índices propuesta en la investigación.

1.1 Grafo químico

La teoría de grafos es una herramienta matemática útil para los estudios moleculares de estructura actividad y está basada en la asociación de las estructuras químicas a los grafos matemáticos, a partir de la cual se pueden definir diversos descriptores que relacionen las propiedades químico-físicas de las moléculas y tanto la conectividad como la estructura tridimensional de las mismas (3). En la teoría del grafo químico se define este como un grafo conexo y no dirigido, en el que los nodos son los átomos y las aristas son los enlaces entre estos.

Una gran variedad de objetos puede ser representados, en una forma simplificada, como grafos: grupos de átomos, moléculas, conjuntos de moléculas, polímeros, reacciones y mecanismos de reacción. La representación como un grafo de objetos químicos puede retener las principales características de la propiedad investigada y ofrecer conclusiones cualitativas o cuantitativas en concordancia con las que son ofrecidas por métodos más rigurosos. La relación entre los diferentes tipos de vértices del grafo químico está dada por las aristas del grafo, que son los enlaces químicos, conexiones entre grupos de átomos o transformaciones de grupos funcionales (5).

Muchos estudios de estructura-actividad utilizan la teoría de grafos, basada en las propiedades topológicas de las moléculas, ya que con ella es posible expresar los vínculos que existen entre todos los átomos de la molécula. La topología es una rama muy importante de las matemáticas que estudia aquellas propiedades de los objetos geométricos que tienen que ver con la "proximidad" o la "posición relativa" entre puntos (6). A partir de estas representaciones se pueden modelar las estructuras químicas y de ahí surgen,

basados en las invariantes de conectividad molecular, los índices topológicos y los correspondientes topográficos cuando se incorpora información tridimensional, como descriptores moleculares y atómicos (7).

1.2 Reducción del grafo químico

Una representación más abstracta de las estructuras químicas se logra con los grafos reducidos. En esta forma de reducción, cada vértice representa un grupo de átomos conectados, y la arista que une dos de estos vértices. Debe tenerse en consideración que, aunque los grupos de átomos pueden estar separados entre sí, todos los elementos de ese fragmento pertenecen a la molécula original y por tanto existe un camino que enlaza al menos un átomo perteneciente a uno de los grupos y otro átomo en el segundo grupo dentro del grafo totalmente conexo al que pertenecen. Un vértice en un grafo reducido puede representar un sistema de anillos, anillos aromáticos, anillos alicíclicos o grupos funcionales (8).

Teniendo en cuenta lo anterior, la reducción de grafos consiste en obtener un grafo de menor tamaño (menos aristas y/o vértices) con las características principales o relevantes del grafo original, de forma tal que se puedan realizar análisis sobre el grafo reducido y llegar a conclusiones sobre el grafo original (9).

Existen disímiles métodos para la transformación de una molécula en un grafo reducido, destacando y agrupando diferentes subestructuras en un mismo compuesto químico. A continuación, se muestran diferentes formas de reducción de un grafo químico reportadas en la literatura especializada. Según Rafael Rodríguez Puente, Sergio A. Marrero Osorio y Manuel S. Lazo Cortés.

Tipo 1: Los vértices en el grafo reducido corresponden a sistemas de anillos (R) y componentes acíclicos conectados (Ac). En la figura 3 se muestra, a la izquierda, el sistema de anillos R (encerrado en un círculo), correspondiente al vértice central en el grafo reducido, mostrado a la derecha de la figura:

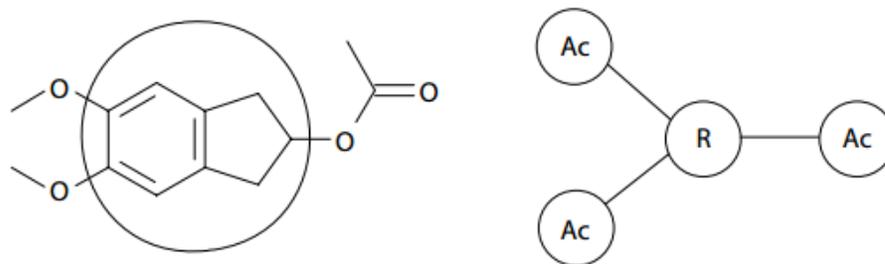


Figura 1. Primera forma de reducción del grafo químico.

Tipo 2: Los vértices en el grafo reducido corresponden a átomos de carbono conectados (C) y están enlazados a heteroátomos (H). En figura 4, en la parte superior, se muestran los heteroátomos (encerrados en una elipse), y en la parte inferior, se presenta el grafo reducido que se obtiene mediante este tipo de reducción:

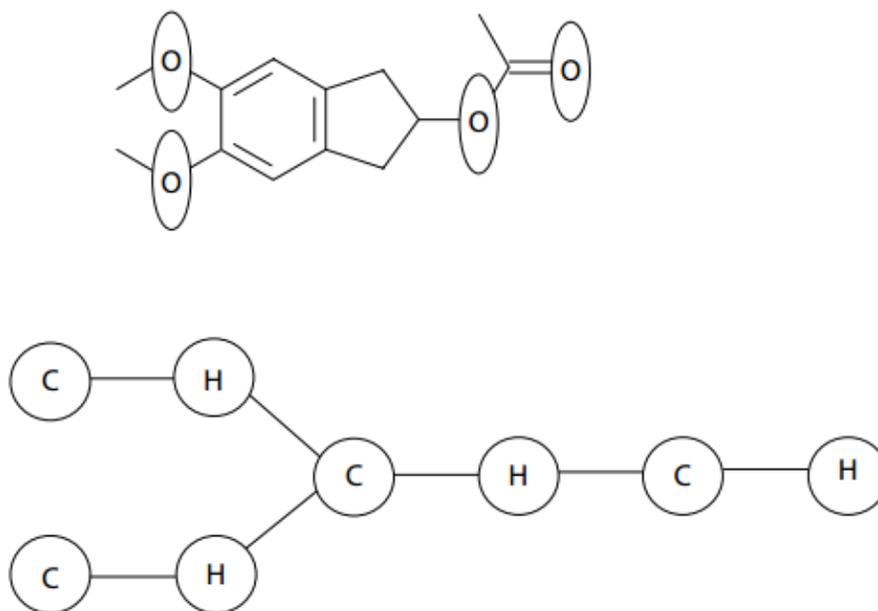


Figura 2. Segunda forma de reducción del grafo químico.

Tipo 3: Los vértices en el grafo reducido corresponden a anillos aromáticos (Ar), anillos alifáticos (R) y grupos funcionales (F). En la figura 5 se muestran, a la izquierda, los grupos funcionales (encerrados en círculos), y a la derecha se muestra la representación final del grafo reducido que se obtiene con este tipo de reducción:

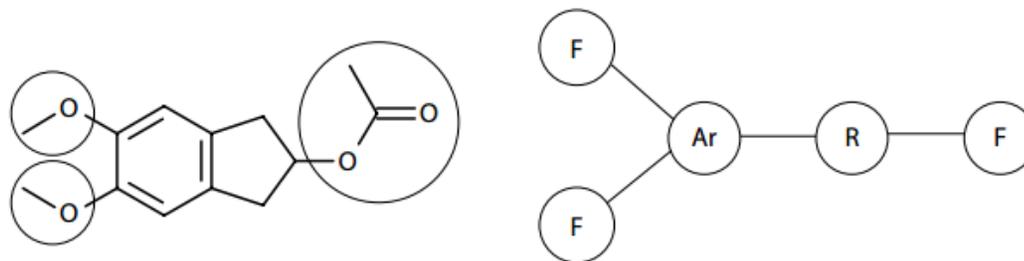


Figura 3. Tercera forma de reducción del grafo químico.

Tipo 4: Los vértices en el grafo reducido corresponden a anillos aromáticos (Ar), grupos funcionales (F) y grupos conectados (L). En la figura 6 se muestra cada grupo funcional (encerrados en un círculo) y los grupos conectados (encerrados en elipses). El grafo reducido correspondiente (mostrado a la derecha), tiene la misma topología que en la figura 3, pero con un tipo de fragmento diferente para el vértice entre los anillos aromáticos y los grupos funcionales.

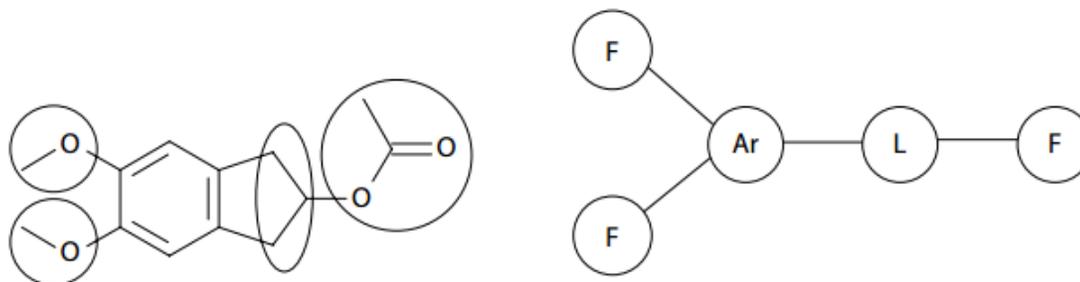


Figura 4. Cuarta forma de reducción del grafo químico.

1.3 Descriptores moleculares

Una forma de describir el comportamiento y la estructura que caracterizan a compuestos químicos con un alto nivel de precisión, es el cálculo de descriptores moleculares. Se conocen como descriptores, los cuantificadores matemáticos que relacionan la estructura molecular y las propiedades físico-químicas de los compuestos a partir de parámetros estructurales simples, lo que posibilita interpretar las propiedades moleculares y describir el comportamiento de las sustancias. Los descriptores son utilizados para caracterizar la

estructura química de un compuesto y la calidad de los mismos condiciona el éxito de los modelos matemáticos que describen los fenómenos biológicos (10).

En el campo de los descriptores se conjugan diferentes disciplinas como el álgebra, la teoría de grafos, la teoría de la información, la química computacional, las teorías de la reactividad química y la química-física, jugando un importante papel, además el software y hardware empleados para su obtención (11).

En la actualidad existe una gran cantidad de descriptores, sobrepasan los miles y están distribuidos según el tipo. Poseen varios enfoques y principalmente han sido empleados en el diseño de fármacos y en estudios de relación estructura-propiedad. Entre los tipos de descriptores más conocidos podemos encontrar los lipofílicos que miden la tendencia de un compuesto determinado, a formar enlaces hidrofóbicos. Los topológicos que brindan una caracterización matemática de una molécula, donde los sitios ocupados por átomos son reemplazados por los vértices y las conexiones entre ellos por aristas conformando el grafo químico.

En este tipo de descriptores existe cierta pérdida de información pues se representa un objeto tridimensional por un número simple. Los topográficos que son semejantes a los topológicos, pero tienen en cuenta la estructura en tres dimensiones del compuesto. Y los híbridos que son en los que se combinan aspectos estructurales de los compuestos con propiedades físico-químicas particionadas sobre grupos de átomos. Estos descriptores se dividen también en dos grandes clasificaciones, atómicos y moleculares en dependencia del tipo de estructura que describen.

Todos estos descriptores pueden ser aplicables a moléculas, átomos y fragmentos en dependencia de la investigación que se esté desarrollando y las preferencias o conocimientos de los especialistas. Con su empleo se genera una lista de valores numéricos que permite caracterizar a las moléculas. El empleo de los estudios QSAR en investigaciones apoyadas en la teoría de grafos ha sido utilizado para la obtención de modelos aditivos y de regresión para la predicción de propiedades químicas, físicas y biológicas de forma efectiva (12).

1.4 Índices híbridos

Los índices topológicos constituyen una herramienta ampliamente utilizada en la química medicinal para el establecimiento de relaciones entre la estructura y la propiedad. Existen numerosos programas que los calculan, de los cuales, el más popular es el Dragón. Sin embargo, existe otro tipo de índices, denominados híbridos, que poseen contenido de información topológica y de propiedades químico-físicas que se denominan híbridos por esta razón (1).

¿Cuáles son los descriptores híbridos reportados en la literatura? Se han reportado inicialmente dos índices de este tipo, el de partición de la refractividad molecular y el índice del estado refractotopológico para átomos. Éste último ha alcanzado una relativa difusión y demostrado su aplicabilidad en estudios de relación estructura-actividad (1).

Posteriormente se definieron otros índices híbridos que complementan los anteriores que les dieron origen. Estos son, el índice del estado refractotopográfico para átomos, el índice del estado lipotopográfico para átomos y el índice del estado lipotopográfico para átomos (1).

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

1.5 Índices topográficos para átomos

Los índices topográficos constituyen un tema de actualidad en el diseño computacional de fármacos por su empleo como una herramienta potente utilizada en la química medicinal para el establecimiento de relaciones entre la estructura y la propiedad. Existen numerosos programas que de los cuales, el más popular es el Dragón (10), el cual es multiplataforma; pero también podemos destacar ADAPT (13), ADMET Predictor (14) y ProtDCal (15).

1.5.1 Índice del estado electrotopográfico para átomos

El índice de estado electrotopográfico para átomos (4) (S_{state} , S_i), se basa en el efecto electrónico de cada átomo sobre los otros átomos en la molécula. El mismo se calcula por la expresión $S_i = I_i + \Delta I_i$, donde S_i es el valor del índice para el átomo i , I_i es un valor intrínseco asociado al átomo i y ΔI_i expresa el efecto perturbativo de los restantes átomos j en la molécula sobre el átomo i . El valor intrínseco I_i de cada átomo se calcula por la ecuación:

$$I_i = [(2/N)^2 \delta^v + 1] / \delta$$

donde N es el número cuántico principal del átomo i , δ^v es el número de electrones de valencia en el esqueleto molecular ($Z^v - h$) y δ es el número de electrones σ en el esqueleto ($\sigma - h$). Para cada átomo en el esqueleto molecular, Z^v es el número de electrones de valencia, σ es el número de electrones en orbitales σ y h es el número de hidrógenos enlazados a éste. El efecto perturbativo sobre el átomo i producido por los restantes átomos pesados presentes en la molécula se calcula según la ecuación:

$$\Delta I_i = \sum (I_i - I_j) / r_{i,j}^2$$

donde $r_{i,j}^2$ es la distancia euclídeana entre los átomos i y j tomada de la matriz de distancias, correspondiente a la configuración de mínimo energético calculada por algún método semiempírico. El S_{state} permite considerar información sobre la estructura tridimensional de los compuestos, al considerarse como distancia entre los átomos, no la topológica, sino la que se obtiene de la optimización de geometría.

1.5.2 Índice de estado lipotopográfico para átomos

El índice de estado lipotopográfico para átomos (5) ($L_{state3D}$, Λ_{3D}) se relaciona con la solubilidad en lípidos de la molécula, y se define por la ecuación

$$\Lambda_{3D} = AL_i + \Delta AL_{ij}$$

donde AL_i es el valor intrínseco de solubilidad en grasas del átomo i y ΔAL_{ij} es el término de perturbación definido por la ecuación

$$\Delta AL_{ij} = \sum_{j=1}^N (AL_i + AL_j) / r_{i,j}^2$$

donde se suman todos los vértices j adyacentes en el grafo químico, AL_i y AL_j son los valores intrínsecos de solubilidad en grasas de los átomos i y j respectivamente, y $r_{i,j}^2$ es la distancia euclidiana entre los átomos i y j , calculado a partir de la estructura optimizada con algún método semiempírico.

1.5.3 Índice de estado refractotopográfico para átomos

El índice de estado refractotopográfico para átomos (4) (R-state3D, \mathfrak{R}_{3D}), se basa en la influencia de las fuerzas de dispersión de cada átomo sobre cada uno de los restantes en la molécula, modificado por la topología molecular. El mismo para un átomo i se define por la ecuación:

$$\mathfrak{R}_{3D} = AR_i + \Delta AR_i$$

donde AR_i es el valor de refractividad intrínseco del átomo i y ΔAR_i es un término de perturbación definido por la ecuación:

$$\Delta AR_{ij} = \sum_{j=1}^N (AR_i + AR_j) / r_{i,j}^2$$

donde se suman todos los vértices j adyacentes en el grafo, AR_i y AR_j son los valores intrínsecos de la refractividad de los átomos i y j respectivamente, y $r_{i,j}^2$ es la distancia euclidiana entre los átomos i y j , calculado a partir de la estructura optimizada con algún método semiempírico.

1.6 Combinación de índices atómicos moleculares

La combinación de índices híbridos atómicos se basa en la interacción de dos o tres de los índices topográficos, que de forma gráfica se puede ver como la representación en un eje cartesiano de cada uno de los índices atómicos, tomando como valor en el eje x el índice refractotopográfico, en el eje y el electrotopográfico y en el eje z el índice lipotopográfico. Los nuevos índices atómicos híbridos de orden 2 se obtienen por la combinación por pares

de los índices atómicos ubicados en cada eje coordenado y se calculan a partir de la estimación del vector formado por la diagonal principal del rectángulo conformado por el par de descriptores en el plano correspondiente y las áreas de cada uno de los tres planos (xy, xz, yz). Los índices de orden 3 se calculan del área superficial del cuerpo que forman los tres índices topográficos y el volumen del mismo, así como el vector resultante de la diagonal principal de dicho cuerpo. (Figuras 1 y 2)

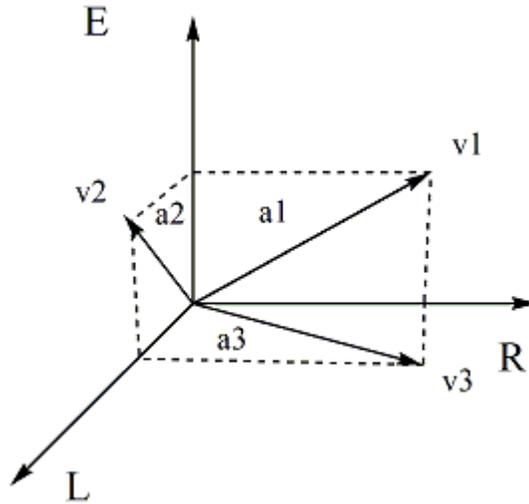


Figura 5. Índices atómicos híbridos de orden 2.

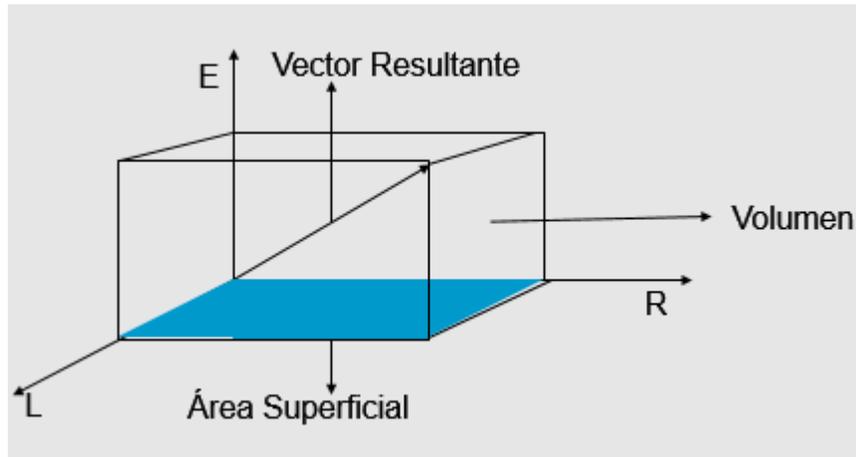


Figura 6. Índices atómicos híbridos de orden 3.

Matemáticamente, un conjunto S es linealmente independiente si la única combinación lineal de los vectores de S que es igual al vector θ es aquella para la cual todos los escalares son

cero (13). En la química grafo-teórica, la independencia lineal significa diferente contenido de información, lo cual debe permitir establecer modelos que representen la propiedad biológica en los que pueden aparecer todos o parte de los descriptores de aquel conjunto en dependencia de la propiedad o variable dependiente dada la reducción de la redundancia de información.

Estos nuevos índices se compararán en el sitio web wims.unice.fr, al que se le suministrarán los valores de los nuevos índices atómicos híbridos topográficos de orden 2 y 3 para determinar si existe o no colinealidad entre ellos.

1.7 Consideraciones del capítulo

En este capítulo se definieron algunos de los principales conceptos asociados a la química grafo-teórica en su vinculación con los estudios QSAR. Se expusieron aspectos fundamentales de las diferentes estrategias de reducción de los mismos. Se mostraron los términos asociados a los descriptores moleculares e índices moleculares y métodos de cálculo. Finalmente se destacaron los índices híbridos ponderados por propiedades químico-físicas que se proponen en la bibliografía y la capacidad que poseen de brindar mayor información, así como el método de cálculo de los nuevos descriptores a desarrollar.

Capítulo 2: Materiales y métodos

En este capítulo se define la metodología a utilizar para el desarrollo de la aplicación, así como los artefactos generados y los requisitos establecidos. Además, expondremos los algoritmos de combinación de índices híbridos a desarrollar. Igualmente se explican las herramientas utilizadas en la investigación, definiéndose el lenguaje de programación y la plataforma con la que se codificó el prototipo implementado, así como la librería utilizada en los estudios.

2.1.1 Metodología y herramientas

La metodología, herramientas y tecnologías a utilizar para el desarrollo del módulo son las seleccionadas por el proyecto para el desarrollo del *software Graph Mining*. A continuación, se expone una descripción de las mismas.

2.1.2 Metodologías de desarrollo

El Proceso Unificado Ágil de Scott Ambler o Agile Unified Process (AUP) en inglés es una versión simplificada del Proceso Unificado de Rational (RUP). Este describe de una manera simple y fácil de entender la forma de desarrollar aplicaciones de software de negocio usando técnicas ágiles y conceptos que aún se mantienen válidos en RUP. Una metodología de desarrollo de software tiene entre sus objetivos aumentar la calidad del software que se produce, de ahí la importancia de aplicar buenas prácticas. Estas prácticas se centran en el desarrollo de productos y servicios de calidad (14).

Por lo antes descrito la selección de la metodología AUP para la realización de este proyecto contribuye al desarrollo incremental del software. Para esto se tienen definida las siguientes disciplinas.

1. Modelado: Comprender el negocio de la organización, comprender el dominio del problema abordado por el proyecto, e identificar una solución al mismo que sea viable.

2. Implementación: Transformar el modelo realizado en código ejecutable y realizar pruebas de nivel básico, en particular la unidad de las pruebas.
3. Prueba: Realizar una evaluación objetiva para asegurar la calidad. Esto incluye buscar defectos, validar que el sistema funcione como debería, y verificar que se cumplen los requisitos.
4. Despliegue: Planificar la liberación del sistema.
5. Gestión de configuración: Administrar el acceso a los artefactos del proyecto.
6. Gestión de proyectos: Dirigir las actividades que forman parte del proyecto.
7. Ambiente: Facilitar todo el entorno que permita el normal desarrollo del proyecto.

2.1.3 Lenguaje de programación: Java

Para el desarrollo de este módulo se empleó el lenguaje de programación Java, porque fue en el lenguaje en que se desarrolló la aplicación *Graph Mining*. Además, este lenguaje de programación Java es muy extendido en la actualidad. Java es un lenguaje de propósito general, concurrente, basado en clases y orientado a objetos con una sintaxis fácilmente accesible y cómoda de desarrollar, elaborado a partir de los lenguajes C y C++. Como características generales presenta una gestión avanzada de memoria, trabaja con sus datos como objetos y con interfaces a estos y soporta las tres características propias del paradigma de la programación orientada a objetos: encapsulación, herencia y polimorfismo. Posee una arquitectura neutral, es decir, su compilador compila su código a un fichero objeto de formato independiente de la arquitectura de la máquina en que se ejecutará, es portable, multihilo, multiplataforma (Windows, Linux, Mac). A partir de 2012, se convirtió en uno de los lenguajes de programación más populares en uso. Es ideal para lograr la integración de la librería CDK y el IDE Eclipse.

2.1.4 Entorno de desarrollo integrado: Eclipse

Para la implementación de los algoritmos y las pruebas realizadas se utilizó como entorno de desarrollo el Eclipse versión Indigo Service Release 2, plataforma extensible, basada en Java y liberada bajo Licencia Pública Eclipse (EPL). La misma es una potente herramienta universal de entorno de desarrollo de software hecha en Java y lo usa como lenguaje de programación principal, aunque permite plugins para varios lenguajes. Eclipse es un software multiplataforma por lo que se puede ejecutar en diversos sistemas operativos

incluyendo Windows y Linux y posee la capacidad de ser soportado para distintas arquitecturas. Su misión consiste en evitar tareas repetitivas, facilitar la escritura de código correcto, disminuir el tiempo de depuración e incrementar la productividad del desarrollador. Otra de las características destacables de esta herramienta es que soporta la programación orientada a objetos (POO) (15).

2.1.5 Herramientas CASE: Visual Paradigm

Como herramienta CASE se empleó Visual Paradigm para el trabajo con UML. La herramienta está diseñada para una amplia gama de usuarios que incluye a: ingenieros de software, analistas de sistemas, analistas de negocios y arquitectos de sistemas, interesados en la creación de grandes sistemas de software de manera confiable, a través del paradigma orientado a objetos. VP-UML soporta los últimos estándares de anotaciones de JAVA y UML y provee soporte para la generación de código y la ingeniería inversa para Java. Además, VP-UML se integra con Eclipse, Borland® JBuilder®, NetBeans IDE/Sun™ ONE, IntelliJ IDEA™, Oracle JDeveloper y BEA WebLogic Workshop™, para soportar las fases de implementación en el desarrollo de software. Las transiciones del análisis al diseño, y de éste a la implementación, están adecuadamente integradas dentro de la herramienta CASE, de manera que reduce significativamente los esfuerzos de todas las etapas del ciclo de desarrollo de software.

2.1.6 Biblioteca CDK

Se utiliza el Chemistry Development Kit (CDK) pues esta es una biblioteca de código abierto programada en Java para la química computacional y la química y bioinformática, disponible en Windows, Unix y Mac OS. Es desarrollada por más de 40 programadores alrededor del mundo y usado en más de 10 proyectos académicos e industriales diferentes de todo el mundo. En los últimos años, la biblioteca de CDK ha evolucionado hasta convertirse en un potente paquete de química informática completo. Entre sus bondades se puede destacar la capacidad de generar y editar diagramas de estructuras en dos dimensiones, así como generación de geometría en tres dimensiones, búsqueda de subestructuras y cálculo de descriptores para QSAR (16).

2.2 Requisitos

El proceso de desarrollo del *software* comprende en sus etapas más tempranas la definición de tareas orientadas a captar las necesidades o características para satisfacer el sistema que se vaya a crear o modificar. A continuación, se muestran los requisitos funcionales y no funcionales que debe cumplir el módulo creado.

2.2.1 Requisitos funcionales

Los requisitos funcionales son declaraciones de los servicios que debe proporcionar el sistema, de la manera en que éste debe reaccionar a entradas particulares y de cómo se debe comportar en situaciones específicas (17).

Tabla 1. Caso de prueba Crear juego de palabras

No.	Requisito	Descripción	Prioridad	Complejidad
RF1	Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.	El sistema debe permitir al especialista calcular los nuevos índices haciendo uso de los índices electro, refracto y lipotopográfico.	Alta	Alta
RF2	Mostrar índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico	El sistema debe permitir al especialista visualizar los nuevos índices.	Alta	Alta

RF3	Calcular índice del estado ERtopográfico, RLtopográfico, LETopográfico.	El sistema debe permitir al especialista calcular los nuevos índices haciendo uso de los índices electro, refracto y lipotopográfico.	Alta	Alta
RF4	Mostrar índice del estado ERtopográfico, RLtopográfico, LETopográfico.	El sistema debe permitir al especialista visualizar los nuevos índices.	Alta	Alta
FR5	Calcular índice del estado ERLtopográfico.	El sistema debe permitir al especialista calcular el nuevo índice haciendo uso de los índices electro, refracto y lipotopográfico.	Alta	Alta
RF6	Mostrar índice del estado ERLtopográfico.	El sistema debe permitir al especialista visualizar el nuevo índice.	Alta	Alta

RF7	Calcular índice del estado aERLtopográfico.	El sistema debe permitir al especialista calcular el nuevo índice haciendo uso de los índices electro, refracto y lipotopográfico.	Alta	Alta
RF8	Mostrar índice del estado aERLtopográfico.	El sistema debe permitir al especialista visualizar el nuevo índice.	Alta	Alta
RF9	Calcular índice del estado vERLtopográfico.	El sistema debe permitir al especialista calcular el nuevo índice haciendo uso de los índices electro, refracto y lipotopográfico.	Alta	Alta
RF10	Mostrar índice del estado vERLtopográfico.	El sistema debe permitir al especialista visualizar el nuevo índice.	Alta	Alta
RF11	Exportar índices del estado.	El sistema debe permitir al especialista exportar los	Alta	Alta

		nuevos índices a una hoja Excel		
--	--	---------------------------------	--	--

2.2.2 Requisitos no funcionales

Usabilidad

RnF1. El módulo será diseñado para aquellos usuarios que posean conocimientos básicos de química y para investigadores en el campo del diseño de fármacos.

Confiabilidad

RnF2. El módulo debe garantizar la funcionalidad independiente, aunque exista dependencia entre ellos.

Eficiencia

RnF3. Tiempo de respuesta: las acciones demoran a lo sumo 3 segundos.

Utilización de recursos: será menos 100 MB de Memoria RAM en las estaciones de trabajo.

Soporte

RnF4. El módulo estará bien documentado, para que se le pueda dar mantenimiento en el menor tiempo posible.

RnF5. El módulo integrado a la plataforma *Graph Mining* debe funcionar en cualquier sistema operativo.

RnF6. Instalación: La instalación del sistema debe caracterizarse por su facilidad, claridad y sencillez. Debe garantizar que el usuario instale el módulo que desee.

Restricciones de diseño y la implementación

Interfaz

RnF7. La interfaz externa debe ser fácil de usar, profesional, clara y sencilla. Debe garantizar una buena interacción persona-ordenador.

RnF8. Diseño sencillo con colores suaves y sin anuncios persuasivos

Software

RnF9. Una PC con Windows XP o superior.

RnF10. Una PC con Linux (Ubuntu).

RnF11. Máquina Virtual de Java 1.6.

Requisitos de hardware

RnF12. PC con Microprocesador Pentium IV a 2.41GHz o superior.

RnF13. Con 160 GB de Disco Duro.

RnF14. 512 MB de memoria RAM o superior.

2.2.3 Descripción de Historias de Usuario

Una historia de usuario es una forma rápida de administrar los requisitos de los usuarios sin tener que elaborar gran cantidad de documentos formales, comúnmente utilizada en las metodologías de desarrollo ágiles para la especificación de requisitos.

En el cuarto escenario de AUP, en su variante UCI los requisitos se administran en historias de usuarios por lo que para la solución propuesta se describieron un total de 11 Historias de usuario, de las cuales se presenta la correspondiente al RF1: Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico. Las historias de usuario restantes generadas se encuentran en el Anexo 1.

Tabla 2. Historia de usuario Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico

Número: 1	Nombre del requisito: Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.
Programador: Leyanet Mustelier Castillo	Iteración asignada: 1ra
Prioridad: Alta	Tiempo estimado: 4 días
Riesgo en desarrollo: N/A	Tiempo real: 5 días
<p>Descripción:</p> <p>1- Objetivo: Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.</p> <p>2- Acciones para lograr el objetivo (precondiciones y datos): Para calcular los índices hay que: - Seleccionar una molécula en la PC.</p> <p>3- Comportamientos válidos y no válidos (flujo central y alternos): El paso siguiente es obligatorio. Seleccionar molécula: botón del menú que abre una ventana para buscar la molécula en la PC.</p> <p>4- Flujo de la acción a realizar: - El sistema debe permitir calcular índices atómicos de estado, esta acción puede realizarse cargando una molécula. - Cuando el sistema carga la molécula el especialista selecciona la opción Calculation Vector. - Si el especialista no selecciona la molécula y oprime el botón Calculation Vector el sistema muestra un mensaje de error diciendo que no existe molécula activa, abra una previamente.</p>	
<p>Observaciones Esta acción puede ser realizada por cualquier especialista.</p>	
<p>Prototipo de interfaz: Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.</p>	

The screenshot shows a window titled "Graph Mining" with a menu bar containing "Open", "Close", "Export", and "Calculation Vecto". Below the menu bar is a table with the following data:

Fichero	Estructura	AreaER	AreaRL	AreaLE
11948738.mol	O	-21.8803	-0.2304	
11948738.mol	N	17.2644	-4.8195	
11948738.mol	N	1.9062	-1.6864	
11948738.mol	N	12.9211	-4.6624	
11948738.mol	N	11.8736	-4.4582	
11948738.mol	N	6.4622	-0.1297	
11948738.mol	N	10.7627	-4.2938	
11948738.mol	C	1.9144	0.6644	
11948738.mol	C	1.6913	0.5168	
11948738.mol	C	0.8153	0.7521	
11948738.mol	C	-1.1354	-1.3397	
11948738.mol	C	1.0155	0.8240	
11948738.mol	C	-0.1290	-0.3310	
11948738.mol	C	0.2620	0.2835	
11948738.mol	C	19.4050	3.7369	
11948738.mol	C	18.2921	3.4558	
11948738.mol	C	-0.3388	0.0793	
11948738.mol	C	22.3026	-5.5533	

2.3 Propuesta de solución

La propuesta de solución consiste en un módulo para la herramienta *Graph Mining* que permite la combinación de índices atómicos híbridos, con los que se pretende obtener una mejor descripción atómica de gran utilidad para el descubrimiento y desarrollo de fármacos. Para ello se calcula nuevamente los índices base, debido a que la forma en que estaba estructurada la herramienta no permitía obtener estos cálculos ya que no existía persistencias de los datos.

Índice de estado ERtopográfico y aERtopográfico. Estos se calculan con la combinación de los índices electrotopográfico y refractotopográfico mediante las fórmulas:

$$aERtopográfico = E * R$$

$$ER_{\text{topográfico}} = \sqrt{E^2 + R^2}$$

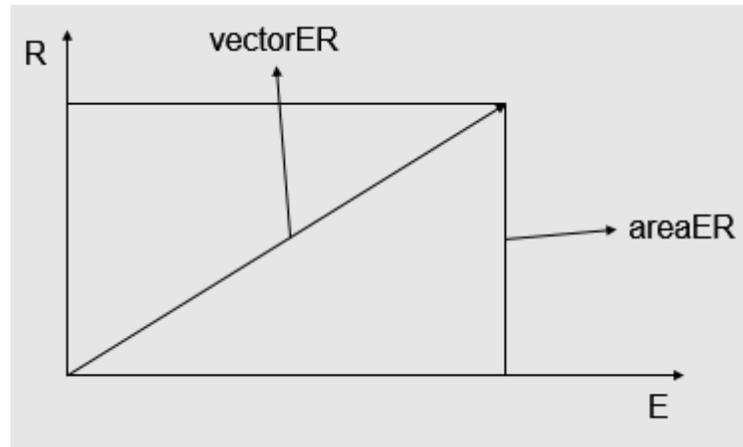


Figura 7. Índice de estado $ER_{\text{topográfico}}$ y $aER_{\text{topográfico}}$.

Índice de estado $RL_{\text{topográfico}}$ y $aRL_{\text{topográfico}}$. Estos se calculan con la combinación de los índices electrotopográfico y refractotopográfico mediante las fórmulas:

$$aRL_{\text{topográfico}} = R * L$$

$$RL_{\text{topográfico}} = \sqrt{R^2 + L^2}$$

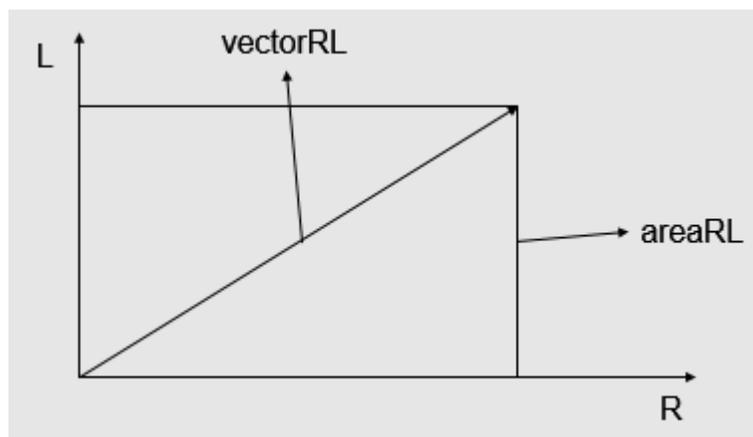


Figura 8. Índice de estado $RL_{\text{topográfico}}$ y $aRL_{\text{topográfico}}$.

Índice de estado $EL_{\text{topográfico}}$ y $aEL_{\text{topográfico}}$. Estos se calculan con la combinación de los índices electrotopográfico y refractotopográfico mediante las fórmulas:

$$aEL_{topográfico} = L * E$$

$$EL_{topográfico} = \sqrt{(L^2 + E^2)}$$

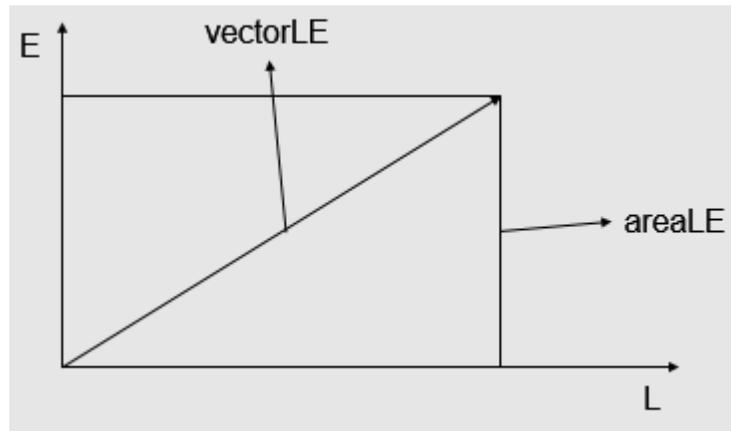


Figura 9. Índice de estado $EL_{topográfico}$ y $aEL_{topográfico}$.

Índice de estado $ERL_{topográfico}$, $aERL_{topográfico}$ y $vERL_{topográfico}$. Estos se calculan con la combinación de los índices electrotopográfico y refractotopográfico mediante las fórmulas:

$$ERL_{topográfico} = L * E$$

$$vERL_{topográfico} = \sqrt{(E^2 + R^2 + L^2)}$$

$$aERL_{topográfico} = E * R * L$$

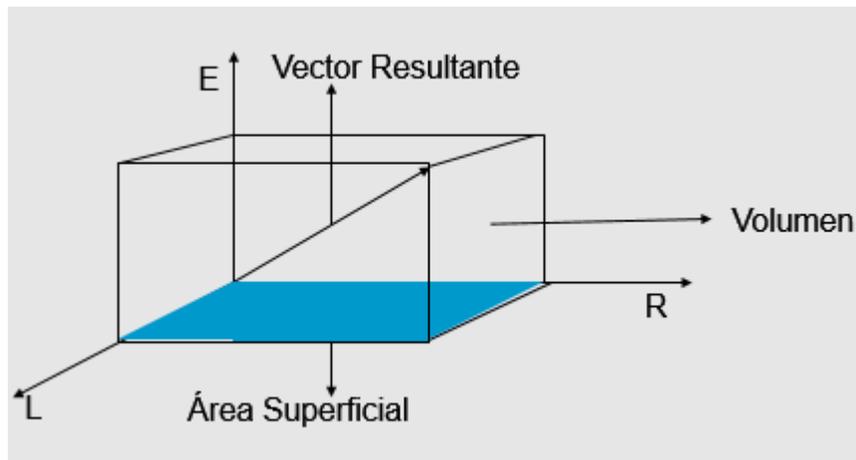


Figura 10. Índice de estado $ERL_{topográfico}$, $aERL_{topográfico}$ y $vERL_{topográfico}$.

2.3.1 Algoritmos implementados

Cálculo de índices híbridos de estado de orden 2 y 3.

El objetivo de este algoritmo es realizar cálculos para la obtención de índices de orden 2 y 3 a partir de índices topográficos híbridos previamente calculados a los átomos de una molécula. El algoritmo se basa en la combinación de los índices híbridos de estado (electrotopográfico, refractotopográfico y lipotopográfico) en pares o ternas, partiendo de la definición de que ellos pueden ser representados en cada uno de los ejes cartesianos.

Primer paso: Se crea una instancia de la clase que guarda los índices calculados.

Segundo paso: Se toman los tres valores de los índices y se realizan combinan por pares (calculando las áreas y los vectores que forman estos índices al ubicarlos en el eje de coordenadas), obteniendo los índices híbridos de orden 2.

Tercer paso: Se toman los tres valores de los índices pre-calculados y utilizando algunos de los índices de orden 2 (los vectores), se realizan combinaciones (con los vectores se halla un vector resultante y con los otros índices al volumen y área superficial), obteniendo los índices híbridos de orden 3.

2.3.2 Arquitectura de la aplicación

Para la construcción del módulo propuesto se define el patrón Modelo-Vista-Controlador (MVC). Este patrón es un paradigma que divide las partes que conforman una aplicación en el modelo, las vistas y los controladores, permitiendo la implementación por separado de cada elemento, garantizando así la actualización y mantenimiento del software de forma sencilla y en un reducido espacio de tiempo. A partir del uso de frameworks basados en el patrón MVC se puede lograr una mejor organización del trabajo y mayor especialización de los desarrolladores y diseñadores (14).

En la figura 11 se presenta un ejemplo de cómo se aplica este patrón en el módulo desarrollado.

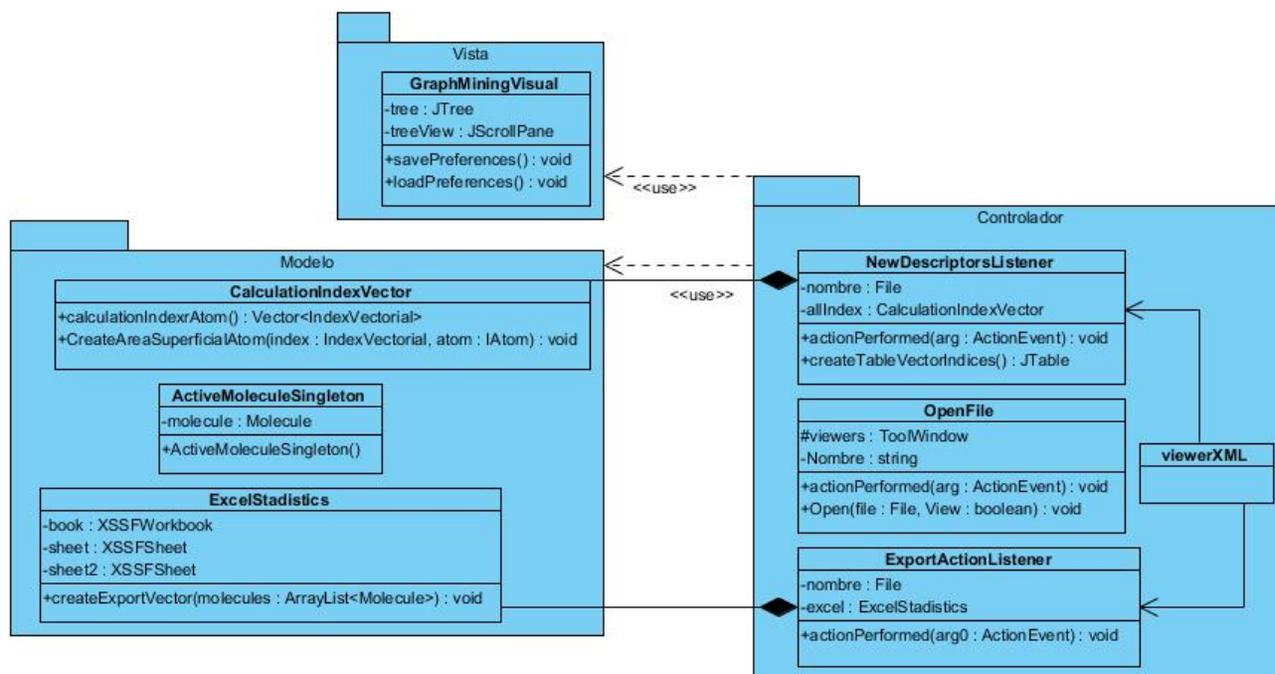


Figura 11. Ejemplo de aplicación de patrón MVC.

2.3.3 Patrones de diseño

Un patrón es un par problema/solución con nombre que se puede aplicar en nuevos contextos, con consejos acerca de cómo aplicarlo en nuevas situaciones y discusiones sobre sus compromisos (18).

Los patrones GRASP (Patrones Generales de Software para Asignar Responsabilidades) describen los principios fundamentales del diseño de objetos y la asignación de responsabilidades, expresados como patrones (18).

Bajo acoplamiento: posibilita que una clase no dependa mucho de otras clases. Este patrón se empleará en las clases “CalculationIndexVector”, “viewerXML”, pues son las encargadas de realizar las combinaciones de índices y de invocar a las acciones realizadas en el visual respectivamente.

Alta cohesión: este patrón caracteriza a las clases que posean responsabilidades estrechamente relacionadas, es decir, que no realicen un trabajo enorme. Con el objetivo

de que la clase “ExportActionListener” no realizaran un trabajo enorme y poder saber cuál es la molécula activa para luego exportarlos índices de esta.

Experto: mediante su uso, se asignan responsabilidades a la clase que cuenta con la información necesaria. Se evidenciará en las clases “NewDescriptorsListener”, “OpenFile” y “ExcelStadistics” pues estas poseerán un objeto de otras clases que poseen la información para crearlos.

El patrón *Gang of four* (GOF), en español Pandilla de cuatro definido es:

Singleton: (Instancia única): Garantiza la existencia de una única instancia para una clase y la creación de un mecanismo de acceso global a dicha instancia. Este patrón se evidencia en la clase “ActiveMoleculeSingleton”.

2.4 Diagrama de despliegue

El diagrama de despliegue modela la arquitectura en tiempo de ejecución y muestra la disposición física de los nodos que componen el sistema. El mismo presenta la configuración de los elementos de hardware y muestra como los elementos y artefactos del software se trazan en esos nodos y se encuentran conectados por enlaces de comunicación (19). A continuación, se muestra el referente al módulo de la aplicación *Graph Mining* y se describe su componente.

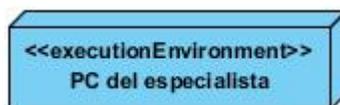


Figura 12. Diagrama de despliegue.

PC del especialista: dispositivo donde se instala la aplicación y el especialista selecciona el archivo .mol.

2.5 Diagrama de componentes

El diagrama de componentes muestra los elementos de diseño de un sistema de software. Permite visualizar con más facilidad la estructura general del sistema y el comportamiento de los servicios que estos componentes proporcionan y utilizan a través de las interfaces

(18). A continuación, se muestran los diagramas de componentes asociado al módulo desarrollado.

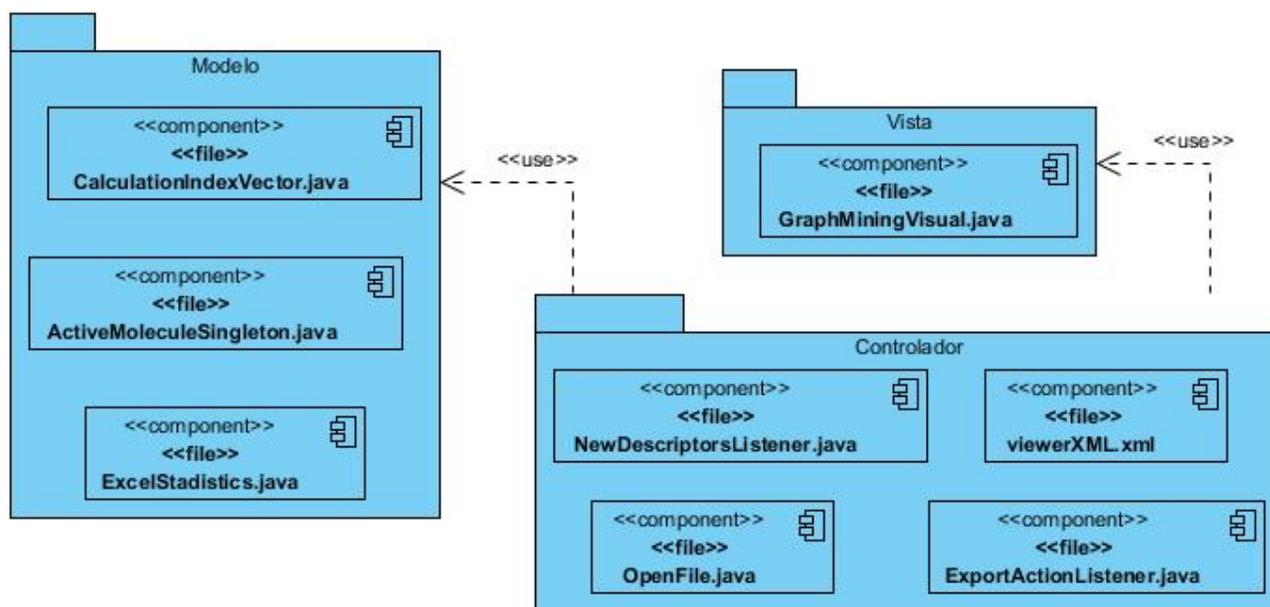


Figura 13. Diagrama de componente para la aplicación del profesor

2.6 Consideraciones del capítulo

En este capítulo definió la metodología adecuada para el módulo desarrollado según la propuesta para el desarrollo de la aplicación *Graph Mining*. Se especificaron los requisitos y herramientas a utilizar para el desarrollo del módulo. Finalmente se implementó un conjunto de descriptores vectoriales híbridos de orden 2 y orden 3, logrando así la combinación de los descriptores atómicos híbridos que les dan origen para incrementar el contenido de información.

Capítulo 3: Resultados y discusión

Se muestran los resultados obtenidos de la aplicación de las métricas y técnicas empleadas para validar los requisitos y el diseño del sistema; además de los resultados alcanzados luego de la realización las pruebas funcionales.

3.1 Estándares de código

Los estándares o convenciones de programación empleados en el desarrollo del módulo sobre la plataforma *Graph Mining*, están basados en los estándares recomendados por Sun Microsystems. Estos han sido difundidos y aceptados ampliamente por toda la comunidad Java, y que terminaron por consolidarse como un modelo estándar de programación de facto (20).

Estas normas son muy útiles por muchas razones, entre las que destacan:

- Facilitan el mantenimiento de una aplicación. Dicho mantenimiento constituye el 80% del coste del ciclo de vida de la aplicación.
- Permite que cualquier programador entienda y pueda mantener la aplicación. En muy raras ocasiones una misma aplicación es mantenida por su autor original.
- Los estándares de programación mejoran la legibilidad del código, al mismo tiempo que permiten su compresión rápida.

Clases: Para todo nombre de clase, la primera letra debe de ser Mayúscula, si son varias palabras se debe de intercalar entre mayúsculas y minúsculas, este mecanismo de nombre es llamado camelCase (Por ejemplo: NombreDeClase, Animal, Factura).

Métodos: Para los métodos de clases, la primera letra debe ser minúscula, si son varias palabras se debe de intercalar entre minúsculas y mayúsculas, para el caso de los métodos de clases aplica el mecanismo del camelCase (Por ejemplo, getNombre, setEdad, buscarPorIdPersona).

Variables: Para las variables, se aplica el caso de los métodos, donde la primera letra es minúscula, y las demás se deben de guiar por el mecanismo de camelCase, lo que es

importante de destacar, es que los nombres de las variables, además de cumplir lo anterior, deben ser cortos y descriptivos en sí mismo. (Por ejemplo: nombre, edad, id Persona).

Espacios en blanco: Para separar un operador binario de sus operandos, excepto en el caso del operador ("."). Nunca se utilizarán espacios entre los operadores unarios (p.e., "++" o "--") y sus operandos.

Constantes: Todos los nombres de constantes tendrán que escribirse en mayúsculas.

Paréntesis: Es una buena práctica el uso de paréntesis en expresiones que incluyan distintos tipos de operadores para evitar problemas de precedencia de operadores.

3.2 Pruebas

Las pruebas son un instrumento adecuado para verificar el estado de la calidad de un producto en las cuales un sistema o componente es ejecutado bajo condiciones o requisitos especificados. Para que el módulo se considere listo debe someterse previamente a una etapa de pruebas rigurosa, con el fin de analizar si cumple con las funcionalidades requeridas.

3.2.1 Pruebas funcionales

Los tipos de pruebas son diferentes formas de verificar y validar un producto de software. Es un proceso que conlleva la realización de un conjunto de tareas a lo largo del ciclo de vida del sistema.

De acuerdo con el estándar IEEE 1012-1986 el conjunto mínimo de pruebas que se deben realizar son (19):

- Prueba del sistema
- Prueba de aceptación
- Prueba modular, prueba unitaria o prueba de componentes
- Prueba de integración

A continuación, se plantean las pruebas realizadas al módulo desarrollado al software *Graph Mining* para mostrar la calidad del mismo.

Prueba de sistema: son las pruebas que verifican el comportamiento del sistema en su conjunto. Funcionan para verificar que los elementos del sistema se hayan integrado de manera adecuada y que se realicen las funciones asignadas (19). De manera general este nivel de prueba es preparado y ejecutado por un grupo independiente al desarrollador, y consiste en validar que el software cumpla con los requisitos especificados por el cliente.

Prueba de aceptación: se realiza una vez que el sistema se ha implantado en su entorno real de funcionamiento, y su objetivo es demostrar al usuario que el sistema satisface sus necesidades (19).

3.2.2 Métodos de pruebas

Un método de prueba es un procedimiento definitivo que produce un resultado de prueba. Se puede probar cualquier producto de ingeniería en dos formas: conociendo la función específica para la cual fue diseñado el mismo y conociendo el funcionamiento del producto. Al primer enfoque se le denomina prueba de caja negra y al segundo, prueba de caja blanca (19).

Pruebas de caja blanca: Es donde se comprueban los componentes internos. Según Pressman, se basan en un examen detallado de los procedimientos y caminos lógicos del sistema para determinar si el estado real coincide con el esperado (19).

Pruebas de caja negra: Son nominadas pruebas funcionales o de comportamiento y se centran en los requisitos funcionales del software. Se llevan a cabo sobre la interfaz del software buscando errores en cada una de las funcionalidades (19).

Para validar la propuesta de solución se empleó el método de caja blanca que permitió determinar si el estado real coincide con el esperado, y el de caja negra teniendo en cuenta el método de partición equivalente para comprobar la validez en las respuestas de las funcionalidades, antes las acciones del usuario y la calidad de las salidas en dependencia de las entradas.

3.3 Diseño de casos de prueba

El diseño de caso de prueba es una parte de las pruebas de componentes y sistemas en las que se diseñan los casos de pruebas (entradas y salidas esperadas) para probar el sistema (17).

A continuación, se presenta el diseño del caso de prueba perteneciente a la historia de usuario Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico, el resto de los artefactos de este tipo se encuentran en el Anexo 2.

Tabla 3. Caso de prueba Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.

Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Flujo Central
EC1.1: Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.	El usuario selecciona en el menú Molecule la opción Open y le aparece una ventana donde se escoge la ruta donde se encuentra la molécula, la selecciona y presiona el botón Abrir. Selecciona el menú NewDescriptor la opción Calculation Vector.	El sistema debe permitir cargar la molécula y realizar el cálculo de los índices.	Selecciona la opción Calculation Vector presente en el menú New Descriptor.
Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Flujo Central
EC2.1: Mostrar índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.	El usuario selecciona en el menú Molecule la opción Open y le aparece una ventana donde se escoge la ruta donde se encuentra la molécula, la	El sistema debe mostrar los cálculos de los índices.	Selecciona la opción Calculation Vector presente en el menú New Descriptor y se

	selecciona y presiona el botón Abrir. Selecciona el menú New Descriptor la opción Calculation Vector y se muestra una tabla con los índices calculados.		muestra una tabla con los índices calculados.
Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Flujo Central
EC3.1: Calcular índice del estado ERtopográfico, RLtopográfico, LETopográfico.	El usuario selecciona en el menú Molecule la opción Open y le aparece una ventana donde se escoge la ruta donde se encuentra la molécula, la selecciona y presiona el botón Abrir. Selecciona el menú New Descriptor la opción Calculation Vector.	El sistema debe permitir cargar la molécula y realizar el cálculo de los índices.	Selecciona la opción Calculation Vector presente en el menú New Descriptor.
Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Flujo Central
EC4.1: Mostrar índice del estado ERtopográfico, RLtopográfico, LETopográfico.	El usuario selecciona en el menú Molecule la opción Open y le aparece una ventana donde se escoge la ruta donde se encuentra la molécula, la selecciona y presiona el botón Abrir. Selecciona el menú New Descriptor la opción Calculation Vector	El sistema debe permitir visualizar los índices calculados.	Selecciona la opción Calculation Vector presente en el menú New Descriptor y se muestra una tabla con los índices calculados.

	y se muestra una tabla con los índices calculados.		
Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Flujo Central
EC5.1: Calcular índice del estado ERLtopográfico	El usuario selecciona en el menú Molecule la opción Open y le aparece una ventana donde se escoge la ruta donde se encuentra la molécula, la selecciona y presiona el botón Abrir. Selecciona el menú New Descriptor la opción Calculation Vector.	El sistema debe permitir cargar la molécula y realizar el cálculo de los índices.	Selecciona la opción Calculation Vector presente en el menú New Descriptor.
Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Flujo Central
EC6.1: Mostrar índice del estado ERLtopográfico.	El usuario selecciona en el menú Molecule la opción Open y le aparece una ventana donde se escoge la ruta donde se encuentra la molécula, la selecciona y presiona el botón Abrir. Selecciona el menú New Descriptor la opción Calculation Vector y se muestra una tabla con los índices calculados.	El sistema debe permitir visualizar los índices calculados.	Selecciona la opción Calculation Vector presente en el menú New Descriptor y se muestra una tabla con los índices calculados.

Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Flujo Central
EC7.1: Calcular índice del estado aERLtopográfico	El usuario selecciona en el menú Molecule la opción Open y le aparece una ventana donde se escoge la ruta donde se encuentra la molécula, la selecciona y presiona el botón Abrir. Selecciona el menú New Descriptor la opción Calculation Vector.	El sistema debe permitir cargar la molécula y realizar el cálculo de los índices.	Selecciona la opción Calculation Vector presente en el menú New Descriptor.
Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Flujo Central
EC8.1: Mostrar índice del estado aERLtopográfico	El usuario selecciona en el menú Molecule la opción Open y le aparece una ventana donde se escoge la ruta donde se encuentra la molécula, la selecciona y presiona el botón Abrir. Selecciona el menú New Descriptor la opción Calculation Vector y se muestra una tabla con los índices calculados.	El sistema debe permitir visualizar los índices calculados.	Selecciona la opción Calculation Vector presente en el menú New Descriptor y se muestra una tabla con los índices calculados.
Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Flujo Central

EC9.1: Calcular índice del estado vERLtopográfico	El usuario selecciona en el menú Molecule la opción Open y le aparece una ventana donde se escoge la ruta donde se encuentra la molécula, la selecciona y presiona el botón Abrir. Selecciona el menú New Descriptor la opción Calculation Vector.	El sistema debe permitir cargar la molécula y realizar el cálculo de los índices.	Selecciona la opción Calculation Vector presente en el menú New Descriptor.
Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Flujo Central
EC10.1: Mostrar índice del estado aERLtopográfico.	El usuario selecciona en el menú Molecule la opción Open y le aparece una ventana donde se escoge la ruta donde se encuentra la molécula, la selecciona y presiona el botón Abrir. Selecciona el menú New Descriptor la opción Calculation Vector y se muestra una tabla con los índices calculados.	El sistema debe permitir visualizar los índices calculados.	Selecciona la opción Calculation Vector presente en el menú New Descriptor y se muestra una tabla con los índices calculados.

Tabla 4. Caso de prueba Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.

Escenarios de la sección	Descripción de la Molécula funcionalidad	Respuesta del sistema	Flujo Central
--------------------------	--	-----------------------	---------------

<p>EC1.1: Exportar de índices de estado.</p>	<p>El usuario selecciona en el menú Molecule la opción Export y de esta la opción VectorialIndex, aparece una ventana que permite buscar el lugar donde se quiere exportar el fichero.</p>	<p>V</p>	<p>El sistema debe permitir exportar los índices a Excel.</p>	<p>Escoge la opción Export y de esta la opción VectorialIndex en el menú Molecule.</p>
---	--	----------	---	--

3.3.1 Resultados de las pruebas de sistema

Para la aplicación de este tipo de prueba se empleó el método de caja negra. Este se ejecutó sobre las interfaces del sistema haciendo uso de los casos de pruebas, donde se muestran los resultados obtenidos con la ejecución de las mismas

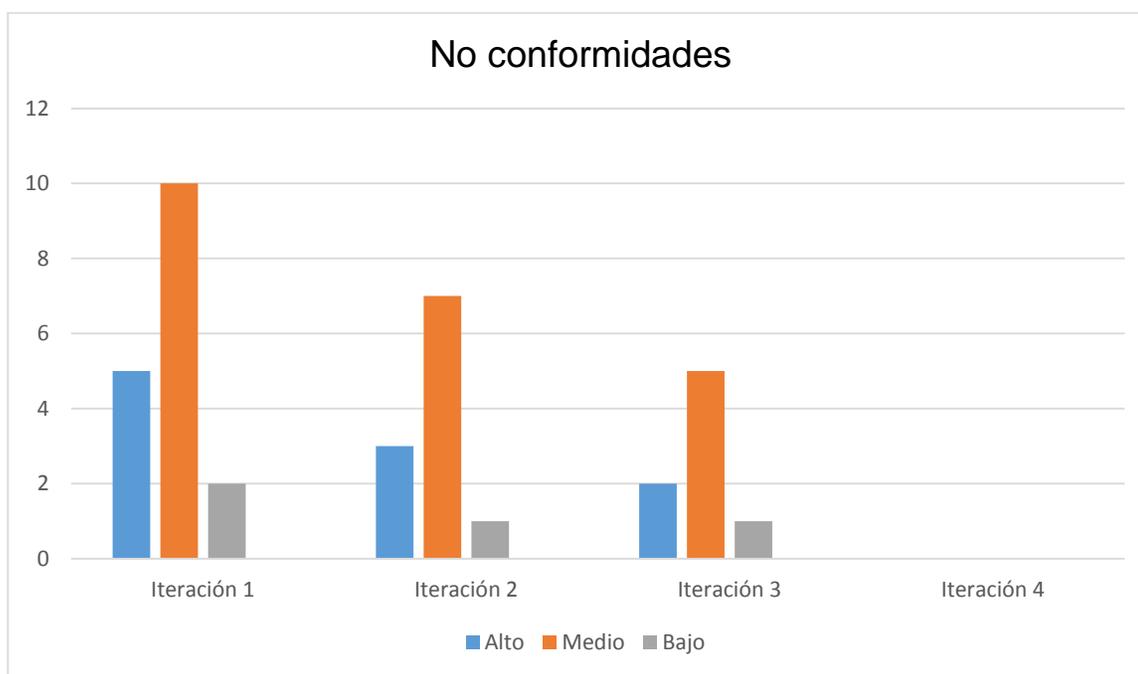


Figura 14. Resultados de las pruebas de sistema

En la ilustración anterior se muestra la ejecución de cuatro iteraciones, donde en cada iteración fueron resueltas cada una de las no conformidades identificadas, hasta llegar a la

corrección total de las misma; con el objetivo de obtener un producto de calidad libre de errores y satisfacer las necesidades del cliente.

3.4 Caracterización de los índices

La caracterización de los índices es el método adecuado para verificar la independencia entre los índices básicos y los calculados haciendo uso de estos (21).

Tabla 5. Independencia lineal de los vectores.

Tipo	Índices Calculados	Linealidad	Índices Básicos
Áreas	-2.47968 , 22.12423 , - 0.32795	Linealmente independiente	-0.19172, 12.93381, 1.71057
Vectores	12.93523 , 13.04644 , 1.72128	Linealmente independiente	-0.19172, 12.93381, 1.71057
3D	27.70295 , -0.32795 , - 4.24168	Linealmente independiente	-0.19172, 12.93381, 1.71057
Áreas	-22.25876 , 0.44366 , - 0.56242	Linealmente independiente	5.31194 , -4.19033 , - 0.10588
Vector	6.76576 , 4.19167 , 5.31299	Linealmente independiente	5.31194 , -4.19033 , - 0.10588
3D	16.27042 , -0.56242 , 2.35671	Linealmente independiente	5.31194 , -4.19033 , - 0.10588
Áreas	-22.25876 , 0.44366 , - 0.56242	Linealmente independiente	5.31194 , -4.19033 , - 0.10588
Vector	6.76576 , 4.19167 , 5.31299	Linealmente independiente	5.31194 , -4.19033 , - 0.10588

3D	16.27042 , -0.56242 , 2.35671	Linealmente independiente	5.31194 , -4.19033 , - 0.10588
Áreas	2.65772 , 4.65951 , 3.67359	Linealmente independiente	-1.44754 , -1.83603 , - 2.53782
Vector	2.33802 , 3.13234 , 2.92163	Linealmente independiente	-1.44754 , -1.83603 , - 2.53782
3D	8.39199 , 3.67359 , 6.74482	Linealmente independiente	-1.44754 , -1.83603 , - 2.53782
Áreas	1.72229 , 0.24146 , - 0.69972	Linealmente independiente	-2.23403,- 0.77094,0.31321
Vector	2.36331 , 0.83213 , 2.25587	Linealmente independiente	-2.23403,- 0.77094,0.31321
3D	5.45131 , 0.69971 , 0.53944	Linealmente independiente	-2.23403,- 0.77094,0.31321
Áreas	9.04274 , 4.89076 , 1.20512	Linealmente independiente	1.49271 , 6.05792 , - 0.80733
Vector	6.23912 , 6.11148 , 1.69705	Linealmente independiente	1.49271 , 6.05792 , - 0.80733
3D	14.04765 , 1.20512 , 7.30050	Linealmente independiente	1.49271 , 6.05792 , - 0.80733

3.5 Consideraciones del capítulo

Se realizó la caracterización de los índices y quedado demostrado que son linealmente independiente (21), esto da la confianza de que se pueden utilizar para estudios moleculares y hacer trasformaciones con estas moléculas porque no existe redundancia de información entre ellas ni solapamiento, lo cual es un paso inicial para futuras investigaciones.

Conclusiones generales

1. Se definieron un total de nueve descriptores topográficos de orden 2 y 3 a partir de los descriptores atómicos híbridos, que fueron implementados en un módulo de la plataforma *GraMin* el cual permite salvar los cálculos.
2. Se demostró el diferente contenido de información estructural y de propiedad químico-física entre los nuevos descriptores, dada la independencia lineal existente entre ellos.

Recomendaciones

Se recomienda desarrollar modelos matemáticos de relación estructura-propiedad basados en los índices desarrollados en la investigación, de forma cuantitativa y/o cualitativamente.

Referencias bibliográficas

1. **Escalona, Julio. C., Carrasco, Ramón y Padrón, Juan A.** *Introducción al diseño racional de fármacos*. La Habana : Editorial Universitaria,, 2008. p. 4. ISBN 978-959-16-0647-1.
2. **Hernández Govea, María Cecilia, Paneque Pérez, Juan Luis.** *Búsqueda de fragmentos similares pertenecientes a grafos moleculares utilizando índices topográficos e híbridos*. La Habana : Universidad de las Ciencias Informáticas Facultad 2, 2015.
3. **Carrasco Velar, R., y otros.** *Hybrid reduced graph for SAR studies*. s.l. : Taylor y Francis, 2013.
4. **Carrasco-Velar, Ramón.** *Nuevos descriptores atómicos y moleculares para estudios de estructura-actividad. Aplicaciones*. La Habana : Editorial Universitaria, 2007. 978-959-16-0646-4..
5. **DRAGON., R. Todeschini et y. TALETE s.r.l. TALETE s.r.l.** [Online] 2013. [Cited: abril 9, 2015.] <http://www.talete.mi.it/>.
6. **Todeschini, R. y otros.** *Molecular Descriptors for Chemoinformatics*. [ed.] G. Folkers R. Mannhold. Germany: Wiley-VCH H. Kubinyi. 2009. Vol. 41.
7. **Rodríguez-Blancas, J. L.** Un paseo por la topología en la Web. [Online] [Cited: abril 8, 2015.] <http://www.ual.es/~jlrodri/Topgen5/introduccion.html>..
8. **Todeschini, R y Consonni, V.** *Handbook of Molecular Descriptors*. 2000.
9. **Costales Leiva, Lien y Guirola González, Asnay. Tutores: R: Carrasco-Velar y A. Antelo-Collado.** *Predicción de actividad anticancerígena de compuestos orgánicos partiendo de descriptores, utilizando programación genética*. La Habana : UCI, 2007.
10. **Ivanciuc, Ovidiu.** *Representing Two Dimensional (2D) Chemical Structures with Molecular Graphs. Handbook of Chemoinformatics Algorithms*. [ed.] Chapman y Hall/CRC Taylor y Francis. Boca Raton, Fl : s.n., 2010. pp. 1-36.
11. *Aplicación de un algoritmo de reducción de grafos al Método de los Grafos Dicromáticos. 2.* **Rodríguez Puente, Rafael, Marrero Osorio, Sergio A. y Lazo Cortés, Manuel S.** La Habana : s.n., mayo-agosto 2012, Vol. 15, pp. 158-168. ISSN 1815-5944.
12. **Menéndez-Velázquez, Amador.** *Una breve introducción a la teoría de grafos*. Oviedo : Universidad de Oviedo, 1998. pp. 11-26.

13. **Rico Martínez, José María.** *Algebra Lineal VII: Independencia Lineal.* Departamento de Ingeniería Mecánica División de Ingenierías. [ed.] Universidad de Guanajuato. Campus Irapuato-Salamanca : s.n.
14. *Patrón Modelo-Vista-Controlador.* **Fernández Romero, Yenisleidy, Díaz González, Yanette.** s.l. : Revista Telem@tica., enero-abril 1, 2012, Vol. 11 No. 1, pp. 47-57.
15. **Eclipse.** *The Eclipse Foundation.* [Online] noviembre 7, 2014. [https://eclipse.org/..](https://eclipse.org/)
16. **Steinbeck, Christoph, y otros.** *The Chemistry Development Kit (CDK): an open-source Java library for Chemo-and Bioinformatics.* [ed.] American Chemical Society. s.l. : Journal of Chemical Information and Computer Science, 2003. pp. 493-500.
17. **Sommerville, Ian.** *Ingeniería del software.* 7ma. Madrid : s.n., 2005.
18. **Larman, C.** *UML y Patrones. Una introducción al análisis y diseño orientado a objetos y al proceso unificado.* 2da.
19. **S.PRESSMAN., ROGER.** *Ingeniería del Software: Un enfoque práctico.* 5ta. 2002.
20. **Java Foundations.** *Java Foundations.* [Online] <http://javafoundations.blogspot.com/2010/07.html>.
21. **WIMS.** *WIMS.* [Online] http://wims.unice.fr/wims/es_tool~linear~vector.es.html .
22. **Ivanciuc, Ovidiu y Balaban, Alexandru T. .** *Graph Theory in Chemistry.* Romania : The Encyclopedia of Computational Chemistry, 1998. pp. 1169-1190.
23. **JMOL.** *JMOL.* [Online] noviembre 9, 2014. [http://jmol.sourceforge.net/..](http://jmol.sourceforge.net/)

Glosario de términos

- **Actividad biológica:** Capacidad inherente de una sustancia, tal como un fármaco o una toxina, para alterar una o más funciones químicas o fisiológicas de una célula.
- **Algoritmo:** Es una lista que, dado un estado inicial y una entrada, propone pasos sucesivos para arribar a un estado final obteniendo una solución.
- **Átomo:** Partícula más pequeña de un elemento químico que retiene las propiedades asociadas con ese elemento.
- **Bioinformática:** El uso de las matemáticas aplicadas, la estadística y la ciencia de la informática para estudiar sistemas biológicos.
- **Descriptor:** Número que describe la estructura química o una propiedad de la molécula o fragmento de ésta.
- **Fármacos:** Término farmacológico para cualquier compuesto biológicamente activo, capaz de modificar el metabolismo de las células sobre las que hace efecto.
- **Índice topológico:** Número que se calcula generalmente a partir de la matriz de adyacencia o de distancias de los elementos de un grafo molecular.
- **Índice topográfico:** Número que se calcula generalmente a partir de la matriz de adyacencia o de distancias entre los elementos de un grafo que han sido ponderados por un valor numérico que contiene información tridimensional del grafo molecular.
- **Grafo:** Conjunto de objetos llamados vértices o nodos unidos por enlaces llamados aristas o arcos, que permiten representar relaciones entre elementos de un conjunto.
- **Grafo molecular:** Representación pictórica de la topología molecular.
- **Molécula:** Es la partícula de una sustancia que retiene todas las propiedades de la misma y está compuesta por uno o más átomos.
- **Química computacional:** Es una rama de la química que utiliza computadores para ayudar a resolver problemas químicos. La química computacional es ampliamente utilizada en el diseño de nuevas drogas y materiales.
- **Sintetizar:** Proceso de obtención de un compuesto a partir de sustancias más sencillas.
- **Topografía molecular:** Es la información que puede obtenerse de la distribución espacial de los átomos de una molécula.

Anexo 1

Tabla 6. Historia de usuario Mostrar índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.

Número: 1	Nombre del requisito: Mostrar índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.
Programador: Leyanet Mustelier Castillo	Iteración asignada: 1ra
Prioridad: Alta	Tiempo estimado: 3 días
Riesgo en desarrollo: N/A	Tiempo real: 5 días
<p>Descripción:</p> <p>1- Objetivo: Mostrar índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.</p> <p>2- Acciones para lograr el objetivo (precondiciones y datos): Para mostrar los índices hay que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seleccionar una molécula en la PC. - Presionar el botón Calculation Vector. <p>3- Comportamientos válidos y no válidos (flujo central y alternos): El paso siguiente es obligatorio. Seleccionar molécula: botón del menú que abre una ventana para buscar la molécula en la PC.</p> <p>4- Flujo de la acción a realizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El sistema debe permitir mostrar los índices atómicos de estado, esta acción puede realizarse cargando una molécula. - Cuando el sistema carga la molécula el especialista selecciona la opción Calculation Vector. - El sistema muestra una tabla con los valores de los índices. - Si el especialista no selecciona la molécula y oprime el botón Calculation Vector el sistema muestra un mensaje de error diciendo que no existe molécula activa, abra una 	

previamente.

Observaciones

Esta acción puede ser realizada por cualquier especialista.

Prototipo de interfaz: Mostrar índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.

The screenshot shows a window titled 'Graph Mining' with a toolbar containing 'Open', 'Close', 'Export', and 'Calculacion Vecto' buttons. Below the toolbar is a table with the following data:

Fichero	Estructura	AreaER	AreaRL	AreaLE
11948738.mol	O		-21.8803	-0.2304
11948738.mol	N		17.2644	-4.8195
11948738.mol	N		1.9062	-1.6864
11948738.mol	N		12.9211	-4.6624
11948738.mol	N		11.8736	-4.4582
11948738.mol	N		6.4622	-0.1297
11948738.mol	N		10.7627	-4.2938
11948738.mol	C		1.9144	0.6644
11948738.mol	C		1.6913	0.5168
11948738.mol	C		0.8153	0.7521
11948738.mol	C		-1.1354	-1.3397
11948738.mol	C		1.0155	0.8240
11948738.mol	C		-0.1290	-0.3310
11948738.mol	C		0.2620	0.2835
11948738.mol	C		19.4050	3.7369
11948738.mol	C		18.2921	3.4558
11948738.mol	C		-0.3388	0.0793
11948738.mol	C		22.3026	-5.5533

Tabla 7. Historia de usuario Calcular índice del estado ERtopográfico, RLtopográfico, LEtopográfico.

Número: 1	Nombre del requisito: Calcular índice del estado ERtopográfico, RLtopográfico, LEtopográfico.
Programador: Leyanet Mustelier Castillo	Iteración asignada: 1ra
	Tiempo estimado: 4 días

Prioridad: Alta	
Riesgo en desarrollo: N/A	Tiempo real: 5 días
Descripción: 1- Objetivo: Calcular índice del estado ERTopográfico, RLtopográfico, LETopográfico. 2- Acciones para lograr el objetivo (precondiciones y datos): Para calcular los índices hay que: - Seleccionar una molécula en la PC. 3- Comportamientos válidos y no válidos (flujo central y alternos): El paso siguiente es obligatorio. Seleccionar molécula: botón del menú que abre una ventana para buscar la molécula en la PC. 4- Flujo de la acción a realizar: - El sistema debe permitir calcular índices atómicos de estado, esta acción puede realizarse cargando una molécula. - Cuando el sistema carga la molécula el especialista selecciona la opción Calculation Vector. - Si el especialista no selecciona la molécula y oprime el botón Calculation Vector el sistema muestra un mensaje de error diciendo que no existe molécula activa, abra una previamente.	
Observaciones Esta acción puede ser realizada por cualquier especialista.	
Prototipo de interfaz: Calcular índice del estado ERTopográfico, RLtopográfico, LETopográfico.	

The screenshot shows a window titled "Graph Mining" with buttons for "Open", "Close", "Export", and "Calculation Vecto". Below these buttons is a table with the following data:

Fichero	Estructura	AreaER	AreaRL	AreaLE
11948738.mol	O	-21.8803	-0.2304	
11948738.mol	N	17.2644	-4.8195	
11948738.mol	N	1.9062	-1.6864	
11948738.mol	N	12.9211	-4.6624	
11948738.mol	N	11.8736	-4.4582	
11948738.mol	N	6.4622	-0.1297	
11948738.mol	N	10.7627	-4.2938	
11948738.mol	C	1.9144	0.6644	
11948738.mol	C	1.6913	0.5168	
11948738.mol	C	0.8153	0.7521	
11948738.mol	C	-1.1354	-1.3397	
11948738.mol	C	1.0155	0.8240	
11948738.mol	C	-0.1290	-0.3310	
11948738.mol	C	0.2620	0.2835	
11948738.mol	C	19.4050	3.7369	
11948738.mol	C	18.2921	3.4558	
11948738.mol	C	-0.3388	0.0793	
11948738.mol	C	22.3026	-5.5533	

Tabla 8. Historia de usuario Mostrar índice del estado ERtopográfico, RLtopográfico, Ltopográfico.

Número: 1	Nombre del requisito: Mostrar índice del estado ERtopográfico, RLtopográfico, Ltopográfico.
Programador: Leyanet Mustelier Castillo	Iteración asignada: 1ra
Prioridad: Alta	Tiempo estimado: 3 días
Riesgo en desarrollo: N/A	Tiempo real: 5 días
Descripción:	
1- Objetivo:	
Mostrar índice del estado ERtopográfico, RLtopográfico, Ltopográfico.	

2- Acciones para lograr el objetivo (precondiciones y datos):

Para mostrar los índices hay que:

- Seleccionar una molécula en la PC.
- Presionar el botón Calculation Vector.

3- Comportamientos válidos y no válidos (flujo central y alternos):

El paso siguiente es obligatorio.

Seleccionar molécula: botón del menú que abre una ventana para buscar la molécula en la PC.

4- Flujo de la acción a realizar:

- El sistema debe permitir mostrar los índices atómicos de estado, esta acción puede realizarse cargando una molécula.
- Cuando el sistema carga la molécula el especialista selecciona la opción Calculation Vector.
- El sistema muestra una tabla con los valores de los índices.
- Si el especialista no selecciona la molécula y oprime el botón Calculation Vector el sistema muestra un mensaje de error diciendo que no existe molécula activa, abra una previamente.

Observaciones

Esta acción puede ser realizada por cualquier especialista.

Prototipo de interfaz: Mostrar índice del estado ERTopográfico, RLtopográfico, LETopográfico.

The screenshot shows a window titled "Graph Mining" with buttons for "Open", "Close", "Export", and "Calculation Vecto". Below these buttons is a table with the following data:

Fichero	Estructura	AreaER	AreaRL	AreaLE
11948738.mol	O		-21.8803	-0.2304
11948738.mol	N		17.2644	-4.8195
11948738.mol	N		1.9062	-1.6864
11948738.mol	N		12.9211	-4.6624
11948738.mol	N		11.8736	-4.4582
11948738.mol	N		6.4622	-0.1297
11948738.mol	N		10.7627	-4.2938
11948738.mol	C		1.9144	0.6644
11948738.mol	C		1.6913	0.5168
11948738.mol	C		0.8153	0.7521
11948738.mol	C		-1.1354	-1.3397
11948738.mol	C		1.0155	0.8240
11948738.mol	C		-0.1290	-0.3310
11948738.mol	C		0.2620	0.2835
11948738.mol	C		19.4050	3.7369
11948738.mol	C		18.2921	3.4558
11948738.mol	C		-0.3388	0.0793
11948738.mol	C		22.3026	-5.5533

Tabla 9. Historia de usuario Calcular índice del estado ERLtopográfico.

Número: 1	Nombre del requisito: Calcular índice del estado ERLtopográfico.
Programador: Leyanet Mustelier Castillo	Iteración asignada: 1ra
Prioridad: Alta	Tiempo estimado: 4 días
Riesgo en desarrollo: N/A	Tiempo real: 5 días
Descripción:	
1- Objetivo:	
Calcular índice del estado ERLtopográfico.	
2- Acciones para lograr el objetivo (precondiciones y datos):	
Para calcular los índices hay que:	

- Seleccionar una molécula en la PC.

3- Comportamientos válidos y no válidos (flujo central y alternos):

El paso siguiente es obligatorio.

Seleccionar molécula: botón del menú que abre una ventana para buscar la molécula en la PC.

4- Flujo de la acción a realizar:

- El sistema debe permitir calcular índices atómicos de estado, esta acción puede realizarse cargando una molécula.
- Cuando el sistema carga la molécula el especialista selecciona la opción Calculation Vector.
- Si el especialista no selecciona la molécula y oprime el botón Calculation Vector el sistema muestra un mensaje de error diciendo que no existe molécula activa, abra una previamente.

Observaciones

Esta acción puede ser realizada por cualquier especialista.

Prototipo de interfaz: Calcular índice del estado ERLtopográfico

The screenshot shows a window titled "Graph Mining" with buttons for "Open", "Close", "Export", and "Calculation Vecto". Below these buttons is a table with the following data:

Fichero	Estructura	AreaER	AreaRL	AreaLE
11948738.mol	O		-21.8803	-0.2304
11948738.mol	N		17.2644	-4.8195
11948738.mol	N		1.9062	-1.6864
11948738.mol	N		12.9211	-4.6624
11948738.mol	N		11.8736	-4.4582
11948738.mol	N		6.4622	-0.1297
11948738.mol	N		10.7627	-4.2938
11948738.mol	C		1.9144	0.6644
11948738.mol	C		1.6913	0.5168
11948738.mol	C		0.8153	0.7521
11948738.mol	C		-1.1354	-1.3397
11948738.mol	C		1.0155	0.8240
11948738.mol	C		-0.1290	-0.3310
11948738.mol	C		0.2620	0.2835
11948738.mol	C		19.4050	3.7369
11948738.mol	C		18.2921	3.4558
11948738.mol	C		-0.3388	0.0793
11948738.mol	C		22.3026	-5.5533

Tabla 10. Historia de usuario Mostrar índice del estado ERLtopográfico.

Número: 1	Nombre del requisito: Mostrar índice del estado ERLtopográfico.
Programador: Leyanet Mustelier Castillo	Iteración asignada: 1ra
Prioridad: Alta	Tiempo estimado: 3 días
Riesgo en desarrollo: N/A	Tiempo real: 5 días
Descripción:	
1- Objetivo:	
Mostrar índice del estado ERLtopográfico.	
2- Acciones para lograr el objetivo (precondiciones y datos):	
Para mostrar los índices hay que:	

- Seleccionar una molécula en la PC.
- Presionar el botón Calculation Vector.

3- Comportamientos válidos y no válidos (flujo central y alternos):

El paso siguiente es obligatorio.

Seleccionar molécula: botón del menú que abre una ventana para buscar la molécula en la PC.

4- Flujo de la acción a realizar:

- El sistema debe permitir mostrar los índices atómicos de estado, esta acción puede realizarse cargando una molécula.
- Cuando el sistema carga la molécula el especialista selecciona la opción Calculation Vector.
- El sistema muestra una tabla con los valores de los índices.
- Si el especialista no selecciona la molécula y oprime el botón Calculation Vector el sistema muestra un mensaje de error diciendo que no existe molécula activa, abra una previamente.

Observaciones

Esta acción puede ser realizada por cualquier especialista.

Prototipo de interfaz: Mostrar índice del estado ERLtopográfico.

The screenshot shows a window titled "Graph Mining" with buttons for "Open", "Close", "Export", and "Calculation Vecto". Below these buttons is a table with the following data:

Fichero	Estructura	AreaER	AreaRL	AreaLE
11948738.mol	O		-21.8803	-0.2304
11948738.mol	N		17.2644	-4.8195
11948738.mol	N		1.9062	-1.6864
11948738.mol	N		12.9211	-4.6624
11948738.mol	N		11.8736	-4.4582
11948738.mol	N		6.4622	-0.1297
11948738.mol	N		10.7627	-4.2938
11948738.mol	C		1.9144	0.6644
11948738.mol	C		1.6913	0.5168
11948738.mol	C		0.8153	0.7521
11948738.mol	C		-1.1354	-1.3397
11948738.mol	C		1.0155	0.8240
11948738.mol	C		-0.1290	-0.3310
11948738.mol	C		0.2620	0.2835
11948738.mol	C		19.4050	3.7369
11948738.mol	C		18.2921	3.4558
11948738.mol	C		-0.3388	0.0793
11948738.mol	C		22.3026	-5.5533

Tabla 11. Historia de usuario Mostrar índice del estado aERLtopográfico.

Número: 1	Nombre del requisito: Mostrar índice del estado aERLtopográfico.
Programador: Leyanet Mustelier Castillo	Iteración asignada: 1ra
Prioridad: Alta	Tiempo estimado: 3 días
Riesgo en desarrollo: N/A	Tiempo real: 5 días
Descripción:	
1- Objetivo:	
Mostrar índice del estado aERLtopográfico.	
2- Acciones para lograr el objetivo (precondiciones y datos):	

Para mostrar los índices hay que:

- Seleccionar una molécula en la PC.
- Presionar el botón Calculation Vector.

3- Comportamientos válidos y no válidos (flujo central y alternos):

El paso siguiente es obligatorio.

Seleccionar molécula: botón del menú que abre una ventana para buscar la molécula en la PC.

4- Flujo de la acción a realizar:

- El sistema debe permitir mostrar los índices atómicos de estado, esta acción puede realizarse cargando una molécula.
- Cuando el sistema carga la molécula el especialista selecciona la opción Calculation Vector.
- El sistema muestra una tabla con los valores de los índices.
- Si el especialista no selecciona la molécula y oprime el botón Calculation Vector el sistema muestra un mensaje de error diciendo que no existe molécula activa, abra una previamente.

Observaciones

Esta acción puede ser realizada por cualquier especialista.

Prototipo de interfaz: Mostrar índice del estado aERLtopográfico.

The screenshot shows a window titled "Graph Mining" with buttons for "Open", "Close", "Export", and "Calculation Vecto". Below these buttons is a table with the following data:

Fichero	Estructura	AreaER	AreaRL	AreaLE
11948738.mol	O		-21.8803	-0.2304
11948738.mol	N		17.2644	-4.8195
11948738.mol	N		1.9062	-1.6864
11948738.mol	N		12.9211	-4.6624
11948738.mol	N		11.8736	-4.4582
11948738.mol	N		6.4622	-0.1297
11948738.mol	N		10.7627	-4.2938
11948738.mol	C		1.9144	0.6644
11948738.mol	C		1.6913	0.5168
11948738.mol	C		0.8153	0.7521
11948738.mol	C		-1.1354	-1.3397
11948738.mol	C		1.0155	0.8240
11948738.mol	C		-0.1290	-0.3310
11948738.mol	C		0.2620	0.2835
11948738.mol	C		19.4050	3.7369
11948738.mol	C		18.2921	3.4558
11948738.mol	C		-0.3388	0.0793
11948738.mol	C		22.3026	-5.5533

Tabla 12. Historia de usuario Mostrar índice del estado aERLtopográfico.

Número: 1	Nombre del requisito: Mostrar índice del estado aERLtopográfico.
Programador: Leyanet Mustelier Castillo	Iteración asignada: 1ra
Prioridad: Alta	Tiempo estimado: 3 días
Riesgo en desarrollo: N/A	Tiempo real: 5 días
Descripción:	
1- Objetivo:	
Mostrar índice del estado aERLtopográfico.	
2- Acciones para lograr el objetivo (precondiciones y datos):	

Para mostrar los índices hay que:

- Seleccionar una molécula en la PC.
- Presionar el botón Calculation Vector.

3- Comportamientos válidos y no válidos (flujo central y alternos):

El paso siguiente es obligatorio.

Seleccionar molécula: botón del menú que abre una ventana para buscar la molécula en la PC.

4- Flujo de la acción a realizar:

- El sistema debe permitir mostrar los índices atómicos de estado, esta acción puede realizarse cargando una molécula.
- Cuando el sistema carga la molécula el especialista selecciona la opción Calculation Vector.
- El sistema muestra una tabla con los valores de los índices.
- Si el especialista no selecciona la molécula y oprime el botón Calculation Vector el sistema muestra un mensaje de error diciendo que no existe molécula activa, abra una previamente.

Observaciones

Esta acción puede ser realizada por cualquier especialista.

Prototipo de interfaz: Mostrar índice del estado aERLtopográfico.

The screenshot shows a window titled "Graph Mining" with buttons for "Open", "Close", "Export", and "Calculation Vecto". Below these buttons is a table with the following data:

Fichero	Estructura	AreaER	AreaRL	AreaLE
11948738.mol	O		-21.8803	-0.2304
11948738.mol	N		17.2644	-4.8195
11948738.mol	N		1.9062	-1.6864
11948738.mol	N		12.9211	-4.6624
11948738.mol	N		11.8736	-4.4582
11948738.mol	N		6.4622	-0.1297
11948738.mol	N		10.7627	-4.2938
11948738.mol	C		1.9144	0.6644
11948738.mol	C		1.6913	0.5168
11948738.mol	C		0.8153	0.7521
11948738.mol	C		-1.1354	-1.3397
11948738.mol	C		1.0155	0.8240
11948738.mol	C		-0.1290	-0.3310
11948738.mol	C		0.2620	0.2835
11948738.mol	C		19.4050	3.7369
11948738.mol	C		18.2921	3.4558
11948738.mol	C		-0.3388	0.0793
11948738.mol	C		22.3026	-5.5533

Tabla 13. Historia de usuario Mostrar índice del estado vERLtopográfico.

Número: 1	Nombre del requisito: Mostrar índice del estado vERLtopográfico.
Programador: Leyanet Mustelier Castillo	Iteración asignada: 1ra
Prioridad: Alta	Tiempo estimado: 3 días
Riesgo en desarrollo: N/A	Tiempo real: 5 días
Descripción:	
1- Objetivo:	
Mostrar índice del estado vERLtopográfico.	
2- Acciones para lograr el objetivo (precondiciones y datos):	

Para mostrar los índices hay que:

- Seleccionar una molécula en la PC.
- Presionar el botón Calculation Vector.

3- Comportamientos válidos y no válidos (flujo central y alternos):

El paso siguiente es obligatorio.

Seleccionar molécula: botón del menú que abre una ventana para buscar la molécula en la PC.

4- Flujo de la acción a realizar:

- El sistema debe permitir mostrar los índices atómicos de estado, esta acción puede realizarse cargando una molécula.
- Cuando el sistema carga la molécula el especialista selecciona la opción Calculation Vector.
- El sistema muestra una tabla con los valores de los índices.
- Si el especialista no selecciona la molécula y oprime el botón Calculation Vector el sistema muestra un mensaje de error diciendo que no existe molécula activa, abra una previamente.

Observaciones

Esta acción puede ser realizada por cualquier especialista.

Prototipo de interfaz: Mostrar índice del estado vERLtopográfico.

The screenshot shows a window titled "Graph Mining" with buttons for "Open", "Close", "Export", and "Calculation Vecto". Below these buttons is a table with the following data:

Fichero	Estructura	AreaER	AreaRL	AreaLE
11948738.mol	O		-21.8803	-0.2304
11948738.mol	N		17.2644	-4.8195
11948738.mol	N		1.9062	-1.6864
11948738.mol	N		12.9211	-4.6624
11948738.mol	N		11.8736	-4.4582
11948738.mol	N		6.4622	-0.1297
11948738.mol	N		10.7627	-4.2938
11948738.mol	C		1.9144	0.6644
11948738.mol	C		1.6913	0.5168
11948738.mol	C		0.8153	0.7521
11948738.mol	C		-1.1354	-1.3397
11948738.mol	C		1.0155	0.8240
11948738.mol	C		-0.1290	-0.3310
11948738.mol	C		0.2620	0.2835
11948738.mol	C		19.4050	3.7369
11948738.mol	C		18.2921	3.4558
11948738.mol	C		-0.3388	0.0793
11948738.mol	C		22.3026	-5.5533

Tabla 14. Mostrar índice del estado vERLtopográfico.

Número: 1		Nombre del requisito: Mostrar índice del estado vERLtopográfico.	
Programador: Leyanet Mustelier Castillo		Iteración asignada: 1ra	
Prioridad: Alta		Tiempo estimado: 3 días	
Riesgo en desarrollo: N/A		Tiempo real: 5 días	
Descripción:			
1- Objetivo:			
Mostrar índice del estado vERLtopográfico.			
2- Acciones para lograr el objetivo (precondiciones y datos):			

Para mostrar los índices hay que:

- Seleccionar una molécula en la PC.
- Presionar el botón Calculation Vector.

3- Comportamientos válidos y no válidos (flujo central y alternos):

El paso siguiente es obligatorio.

Seleccionar molécula: botón del menú que abre una ventana para buscar la molécula en la PC.

4- Flujo de la acción a realizar:

- El sistema debe permitir mostrar los índices atómicos de estado, esta acción puede realizarse cargando una molécula.
- Cuando el sistema carga la molécula el especialista selecciona la opción Calculation Vector.
- El sistema muestra una tabla con los valores de los índices.
- Si el especialista no selecciona la molécula y oprime el botón Calculation Vector el sistema muestra un mensaje de error diciendo que no existe molécula activa, abra una previamente.

Observaciones

Esta acción puede ser realizada por cualquier especialista.

Prototipo de interfaz: Mostrar índice del estado vERLtopográfico.

The screenshot shows a window titled "Graph Mining" with buttons for "Open", "Close", "Export", and "Calculation Vecto". Below the buttons is a table with the following data:

Fichero	Estructura	AreaER	AreaRL	AreaLE
11948738.mol	O		-21.8803	-0.2304
11948738.mol	N		17.2644	-4.8195
11948738.mol	N		1.9062	-1.6864
11948738.mol	N		12.9211	-4.6624
11948738.mol	N		11.8736	-4.4582
11948738.mol	N		6.4622	-0.1297
11948738.mol	N		10.7627	-4.2938
11948738.mol	C		1.9144	0.6644
11948738.mol	C		1.6913	0.5168
11948738.mol	C		0.8153	0.7521
11948738.mol	C		-1.1354	-1.3397
11948738.mol	C		1.0155	0.8240
11948738.mol	C		-0.1290	-0.3310
11948738.mol	C		0.2620	0.2835
11948738.mol	C		19.4050	3.7369
11948738.mol	C		18.2921	3.4558
11948738.mol	C		-0.3388	0.0793
11948738.mol	C		22.3026	-5.5533

Tabla 15. Historia de usuario Exportar índice del estado.

Número: 1		Nombre del requisito: Exportar índice del estado.	
Programador: Leyanet Mustelier Castillo		Iteración asignada: 1ra	
Prioridad: Alta		Tiempo estimado: 6 días	
Riesgo en desarrollo: N/A		Tiempo real: 7 días	
Descripción:			
1- Objetivo:			
Exportar los índices del estado en formato Excel.			
2- Acciones para lograr el objetivo (precondiciones y datos):			

Para calcular los índices hay que:

- Seleccionar una molécula en la PC.

3- Comportamientos válidos y no válidos (flujo central y alternos):

El paso siguiente es obligatorio.

Seleccionar botón Open: botón del menú que abre una ventana para buscar la molécula en la PC.

Seleccionar botón Export: botón del menú que abre una ventana para seleccionar donde exportar los índices en la PC.

4- Flujo de la acción a realizar:

- El sistema debe permitir exportar los índices atómicos de estado, esta acción puede realizarse cargando una molécula.
- Cuando el sistema carga la molécula el especialista selecciona la opción Export.
- El sistema muestra una ventana para selecciona hacia donde se desea exportar.

Observaciones

Esta acción puede ser realizada por cualquier especialista.

Prototipo de interfaz: Exportar índice del estado.

The screenshot shows a window titled "Graph Mining" with buttons for "Open", "Close", "Export", and "Calculation Vecto". Below these buttons is a table with the following data:

Fichero	Estructura	AreaER	AreaRL	AreaLE
11948738.mol	O	-21.8803	-0.2304	
11948738.mol	N	17.2644	-4.8195	
11948738.mol	N	1.9062	-1.6864	
11948738.mol	N	12.9211	-4.6624	
11948738.mol	N	11.8736	-4.4582	
11948738.mol	N	6.4622	-0.1297	
11948738.mol	N	10.7627	-4.2938	
11948738.mol	C	1.9144	0.6644	
11948738.mol	C	1.6913	0.5168	
11948738.mol	C	0.8153	0.7521	
11948738.mol	C	-1.1354	-1.3397	
11948738.mol	C	1.0155	0.8240	
11948738.mol	C	-0.1290	-0.3310	
11948738.mol	C	0.2620	0.2835	
11948738.mol	C	19.4050	3.7369	
11948738.mol	C	18.2921	3.4558	
11948738.mol	C	-0.3388	0.0793	
11948738.mol	C	22.3026	-5.5533	

Anexo 2

Tabla 16. Diseño de las pruebas para las historias de usuarios del cálculo de índices atómicos de estado de orden 2 y 3.

Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Resultado de la Prueba
EC 1.1.	Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.	El sistema carga la molécula seleccionada y calcula los índices.	Se calculan los índices de estado.

EC 1.1.	Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.	El sistema muestra el mensaje de error: "No hay moléculas activas. Debe abrir una molécula previamente".	Se calculan los índices de estado.
Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Resultado de la Prueba
EC2.1	Mostrar índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico..	El sistema carga la molécula seleccionada, calcula los índices y visualiza los cálculos.	Se visualizan los índices de estado.
EC2.1	Mostrar índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.	El sistema muestra el mensaje de error: "No hay moléculas activas. Debe abrir una molécula previamente".	Se visualizan los índices de estado.
Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Resultado de la Prueba
EC3.1	Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.	El sistema carga la molécula seleccionada, calcula los índices.	Se calculan los índices de estado.
EC3.1	Calcular índice del estado aERtopográfico, aRLtopográfico, aLEtopográfico.	El sistema muestra el mensaje de error: "No hay moléculas activas. Debe abrir una molécula previamente".	Se calculan los índices de estado.

Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Resultado de la Prueba
EC4.1	Mostrar índice del estado ERLtopográfico, RLtopográfico, LERtopográfico.	El sistema carga la molécula seleccionada, calcula los índices y visualiza los cálculos.	Se visualizan los índices de estado.
EC4.1	Mostrar índice del estado ERLtopográfico, RLtopográfico, LERtopográfico.	El sistema muestra el mensaje de error: "No hay moléculas activas. Debe abrir una molécula previamente".	Se visualizan los índices de estado.
Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Resultado de la Prueba
EC5.1	Calcular índice del estado ERLtopográfico.	El sistema carga la molécula seleccionada, calcula los índices.	Se calculan los índices de estado.
EC5.1	Calcular índice del estado ERLtopográfico.	El sistema muestra el mensaje de error: "No hay moléculas activas. Debe abrir una molécula previamente".	Se calculan los índices de estado.
Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Resultado de la Prueba

EC6.1	Mostrar índice del estado ERLtopográfico.	El sistema carga la molécula seleccionada, calcula los índices y visualiza los cálculos.	Se visualizan los índices de estado.
EC6.1	Mostrar índice del estado ERLtopográfico.	El sistema muestra el mensaje de error: "No hay moléculas activas. Debe abrir una molécula previamente".	Se visualizan los índices de estado.
Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Resultado de la Prueba
EC7.1	Calcular índice del estado aERLtopográfico.	El sistema carga la molécula seleccionada, calcula los índices.	Se calculan los índices de estado.
EC7.1	Calcular índice del estado aERLtopográfico.	El sistema muestra el mensaje de error: "No hay moléculas activas. Debe abrir una molécula previamente".	Se calculan los índices de estado.
Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Resultado de la Prueba
EC8.1	Mostrar índice del estado aERLtopográfico.	El sistema carga la molécula seleccionada, calcula los índices y visualiza los cálculos.	Se visualizan los índices de estado.

EC8.1	Mostrar índice del estado aERLtopográfico.	El sistema muestra el mensaje de error: "No hay moléculas activas. Debe abrir una molécula previamente".	Se visualizan los índices de estado.
Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Resultado de la Prueba
EC9.1	EC5.1: Calcular índice del estado vERLtopográfico.	El sistema carga la molécula seleccionada, calcula los índices.	Se calculan los índices de estado.
EC9.1	Calcular índice del estado vERLtopográfico.	El sistema muestra el mensaje de error: "No hay moléculas activas. Debe abrir una molécula previamente".	Se calculan los índices de estado.
Escenarios de la sección	Descripción de la funcionalidad	Respuesta del sistema	Resultado de la Prueba
EC10.1	Mostrar índice del estado aERLtopográfico.	El sistema carga la molécula seleccionada, calcula los índices y visualiza los cálculos.	Se visualizan los índices de estado.
EC10.1	Mostrar índice del estado aERLtopográfico.	El sistema muestra el mensaje de error: "No hay moléculas activas. Debe abrir una molécula previamente".	Se visualizan los índices de estado.

Tabla 17. Diseño de las pruebas para las historias de usuarios Exportar índice del estado.

Id del Escenario	Escenario	Respuesta del Sistema	Resultado de la Prueba
EC1.1	Exportar índices de estado.	El sistema guarda el fichero en el destino indicado, con el nombre y extensión especificada.	Se exporta a xlsx el fichero seleccionado.