

# Revisión de las metodologías computacionales y bioinformáticas para asistir al desarrollo de nuevos fármacos

**Grado en Farmacia**

Autor: Juana Maria Fajardo Benitez

Tutor: Guido Santos Rosales

Fecha de defensa: 22/09/2022

## Índice:

<b>Índice de Abreviatura</b>	<b>3</b>
<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>Resumen:</b>	<b>4</b>
<b>Hipótesis:</b>	<b>5</b>
<b>Objetivos:</b>	<b>5</b>
<b>Materiales y métodos:</b>	<b>5</b>
<b>Palabras claves:</b>	<b>5</b>
<b>Introducción</b>	<b>6</b>
<b>Resultados:</b>	<b>6</b>
Escala atómica	6
Relación cuantitativa estructura actividad (QSAR):	7
Molecular dynamics (MD):	8
Escala molecular	9
Docking:	9
SELEX:	10
Modelado de farmacóforo:	11
Coarse grain models:	11
Aplicable a escala atómica y molecular	12
<b>Discusión</b>	<b>13</b>
Sitio de unión identificado	15
Relación cuantitativa estructura actividad (QSAR):	15
Molecular dynamics (MD):	15
Docking:	16
SELEX:	16
Modelo de farmacóforo:	16
Coarse grain models:	16
<b>Conclusión</b>	<b>17</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>18</b>

## Índice de Abreviatura

Abreviatura	Significado
3D	Tridimensional
AI	Inteligenci Artificial
BOE	Boletín Oficial del Estado
CADD	Métodos de fármacos asistido por computadora
CG	Coarse Grain
DL	Deep Learning
HTS	Secuenciación de alto rendimiento
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
MD	Molecular Dynamic
ML	Machine Learning
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
QSAR	Relación cuantitativa estructura actividad
RD	Dependientes del receptor
RI	Independientes del receptor
SELEX	Sistemática de ligandos por enriquecimiento exponencial

## **Abstract**

This Final Degree Project shows a detailed review of the different computational and bioinformatic methodologies to assist drug development. Where it is narrated from the oldest to the most advanced. The work has been divided into three scales: a molecular scale, an atomic scale and a mixture of the two previous scales, that is, this methodology works for both the atomic and molecular scales.

At the atomic scale we will focus on the Molecular Dynamic simulator, since it is widely used today, especially in neuroscience. In this section we will comment on the QSARs, which are very important in the different stages of drug development and their role in these.

Regarding the molecular scale, we will focus on the methodology that is most used today, such as docking. We will also see other methodologies with their importance, such as SELEX, and the advances that it has left. They also highlight a reduced simulation that is the Grain Course, it is even gaining repercussions in recent years.

Finally, we will deal with the innovative Artificial Intelligence, and how two resurgent methods, such as Machine Learning and Deep Learning, are entering the pharmaceutical market, innovating and developing as one more methodology.

Likewise, we want to highlight with this review that any of these methodologies can be used for preventive medicine, that is why we give examples of different diseases or pathologies and thus find out if these techniques are useful in this area, which is increasingly leading our attention. modern medicine.

## **Resumen:**

Este Trabajo de Fin de Grado muestra una revisión detallada de las diferentes metodologías computacionales y bioinformáticas para asistir al desarrollo de fármacos. Donde se narra desde las más antiguas hasta las más avanzadas. Se ha dividido el trabajo en tres escalas: una escala molecular, atómica y una mezcla de las dos escalas anteriores, es decir, que esta metodología funciona tanto para la escala atómica como la molecular.

En la escala atómica nos centraremos en el simulador *Molecular Dynamic*, ya que se utiliza mucho actualmente, sobre todo en la neurociencia. En este apartado comentaremos sobre las *QSAR*, que son muy importante en las diferentes etapas en el desarrollo del fármaco y su papel en estas.

En cuanto a la escala molecular nos centraremos en la metodología que más se utiliza en la actualidad, como el docking, además veremos otras metodología con sus importancia, como es el *SELEX*, y los avances que ha dejado. Asimismo destacan una simulación reducida que es el *Course Grain* , incluso está cogiendo repercusión estos últimos años.

Por último, trataremos las innovadoras Inteligencia Artificial, y como dos resurgentes métodos, como el *Machine Learning* y *Deep Learning*, van entrando en el mercado farmacéutico, innovando y desarrollándose como una metodología más.

Igualmente, queremos destacar con esta revisión, que cualquier de estas metodología, se puede utilizar para una medicina preventiva, por eso ponemos ejemplos de diferentes enfermedades o patologías y así, averiguar si estas técnicas son útiles en esta área, que cada vez está protagonizando nuestra medicina moderna.

## **Hipótesis:**

Los nuevos avances de las metodología computacionales y bioinformáticas asistido al desarrollo de fármacos aporta a la progresión de la medicina personalizada .

## **Objetivos:**

- Investigar el desarrollo de las metodología computacionales para el diseño de fármacos que puedan contribuir al avance de la medicina personalizada. .

## **Materiales y métodos:**

Se realizó una búsqueda bibliográfica previa mediante la selección de artículos científicos relacionados con el diseño de fármacos mediante diseño computacionales, inteligencia artificial, relación de actividad-estructura, diferentes metodología separada, como el docking, *QSAR*, Grain course etc.

Para ello se utilizó base de datos como puede ser *Pubmed*, *Annual review* y Google scholar, donde se utilizaron palabras como: *computacional design drugs*, *bioinformatics drugs*, *docking*, *Binding Site*, *Pharmacophore*, *Coarse Gain*, *Molecular Dynamic*, *Selex*, *In Silico*, *HTS*, entre otras. Recogimos 105 revisiones, donde el criterio de selección fue: fecha más recientes, artículos relacionados, número de citas y enfermedades con alguna metodología. Se recolectó 106 revisiones, de las cuales se eligieron 22.

## **Palabras claves:**

Bioinformática, fármacos, métodos computacionales, docking, estructura química, programa informático, AI, *Deep Learning*,

## **Introducción**

Históricamente, los productos naturales han sido la fuente original para la búsqueda de nuevos fármacos. Gracias a los nuevos avances tecnológicos, hemos podido llevarlos a un enfoque más racional, es decir, crear compuesto con una alta especificidad, potencial, eficacia y una farmacología favorable basado en el conocimiento de la estructura objetivo, propiedades funcionales y mecanismo que utiliza los métodos de fármacos asistido por computadora (*CADD*) (1).

En España, está regulado el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

- Desarrollar las disposiciones específicas para la aplicación en España del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de

abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE, relativas a los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano que se realicen en España.

- Regular los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos, así como el Registro español de estudios clínicos, conformado tanto por los ensayos clínicos como por los estudios posautorización observacionales que se realicen con medicamentos de uso humano (2).

Los *CADD* tienen cada vez más importancia en la investigación y desarrollo de medicamentos. Además, han conseguido disminuir el tiempo de simulación de los procesos biológicos, cálculo de propiedades y comparar estructuras químicas. Por ello, tiene un gran papel en la industria farmacéutica, que invierte una gran cantidad de dinero para la búsqueda de nuevos candidatos de fármacos, para enfermedades emergentes, enfermedades sin tratamiento adecuado (3).

Hemos dividido la revisión de diferentes escalas para ver que tan específicas pueden ser estos métodos y la surgente Inteligencia artificial. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es explorar los métodos más importantes en las diferentes escalas y ver su utilidad en una medicina personalizada

## **Resultados:**

### **Escala atómica**

La bioinformática se enfoca en la representación, almacenamiento, análisis y exposición de información estructural a las escalas atómica y subcelular. Se caracteriza por: la creación de métodos para manipular información acerca de macromoléculas biológicas, y la aplicación de estos métodos para resolver problemas en biología y generar nuevos conocimientos (4).

### Sitio de unión identificado:

Se basa en identificar fragmentos de moléculas pequeñas que se unen a una región objetiva de la proteína y luego, evolucionarlos o vincularlos para crear una molécula más grande de alta afinidad(1). Para comprender la estructura y explorar la función de

los sitios de unión a proteínas es la base para el diseño de fármacos basados en la estructura (5).

Hacerlo requiere el conocimiento tanto de la ubicación como de las propiedades físicas del sitio de unión. Además, la identificación de sitios de unión de pequeñas moléculas como moduladores de las interacciones proteína-proteína, incluso cuando se ha identificado un sitio de unión válido, es importante encontrar sitios de unión potenciales adicionales en los que la orientación adecuada podría dar como resultado diferentes efectos biológicos o nuevas clases de compuestos (5).

Aparte del descubrimiento de clientes potenciales, un análisis detallado del sitio de unión puede ayudar en la optimización de la ventaja al proporcionar una mejor comprensión del grado, en el que los ligandos alcanzan la complementariedad con el receptor. Esta comprensión de las propiedades físicas de un sitio activo puede ayudar en la evaluación y optimización, tanto de moléculas de unión conocidas como de cribado virtual(5).

#### Relación cuantitativa estructura actividad (QSAR):

Este método, se basa en el concepto de que las diferencias observadas en la actividad biológica de una serie de compuestos, que pueden correlacionarse cuantitativamente con las diferencias en su estructura molecular. Los métodos *QSAR* clásicos utilizan como descriptores parámetros moleculares derivados experimentalmente y los calculados a partir de la tabla de conexiones moleculares (6).

El origen del formalismo *QSAR* moderno se atribuye a los trabajos de Hansch y Fujita y Free y Wilson en 1964. Las *QSAR* desempeñan un papel fundamental en el diseño moderno de fármacos, debido a que es una alternativa más económica y rápida a los ensayos *in vitro* e *in vivo*, que limitan las etapas posteriores de la cascada de descubrimientos. Hoy no se desarrolla ningún fármaco sin análisis *QSAR* previos (6).

En analogía con el "directo" (basado en el receptor o basado en la estructura) e "indirecto" (basado en ligando) utilizados actualmente en el proceso *CADD*. Se pueden agrupar en dos grupos principales: análisis *QSAR* independientes del receptor (RI) y dependientes del receptor (RD). En el primer grupo, la geometría del receptor no está



disponible o se ignora en el análisis *QSAR*, debido a la incertidumbre en la geometría del receptor y/o el modo de unión del ligando (6).

En el análisis *RD-QSAR*, los modelos se derivan de la estructura 3D de las múltiples conformaciones del complejo ligando-receptor. Este enfoque proporciona una simulación explícita del proceso de ajuste inducido, utilizando la estructura del complejo ligando-receptor, donde tanto el ligando, como el receptor pueden ser completamente flexibles mediante el uso de simulación de dinámica molecular. *RD-QSAR* se utiliza para recopilar energías de interacción de enlace del encuentro entre las moléculas análogas y el receptor (6).

Se requieren varias restricciones para generar un modelo *QSAR* :

- Los datos de bioactividad deben ser suficientes y adquiridos de un protocolo experimental común de modo que los valores de potencia sean comparables
- Selección adecuada de compuestos para los conjuntos de prueba y entrenamiento.
- Los descriptores moleculares de los ligandos no deben tener autocorrelación para evitar el sobreajuste,
- El modelo debe validarse mediante validación interna y/o externa para determinar su aplicabilidad y predictibilidad (6).

#### *Molecular dynamics (MD):*

Dadas las posiciones de todos los átomos en un sistema biomolecular, se puede calcular la fuerza ejercida sobre cada átomo por todos los demás. Por tanto, se pueden utilizar las leyes del movimiento de Newton para predecir la posición espacial de cada uno en función del tiempo. En particular, uno avanza en el tiempo, calculando repetidamente las fuerzas en cada átomo y luego usando esas fuerzas para actualizar la posición y la velocidad. El resultado es una película tridimensional, que describe la configuración a nivel atómico del sistema en cada punto durante el intervalo de tiempo simulado (7).

Las primeras simulaciones *MD* de gases simples se realizaron a finales de la década de 1950 . La primera proteína se realizó a fines de la década de 1970. Aunque las simulaciones *MD* se han vuelto sustancialmente más populares y visibles en los últimos años, particularmente desde la perspectiva de los biólogos moleculares experimentales.

Además, posee un gran protagonismo en las simulaciones de la neurociencia, ya que muchos ejemplos son canales iónicos, transporte neurotransmisores y receptores acoplados a proteína G (7).

Quizás, la aplicación más básica e intuitiva de la simulación es evaluar la movilidad o flexibilidad de varias regiones de una biomolécula. Simplemente examinando una simulación de la estructura, se puede cuantificar cuánto se mueven las distintas regiones de la molécula en equilibrio y qué tipos de fluctuaciones estructurales experimentan. Estas simulaciones también pueden revelar el comportamiento dinámico de las moléculas de agua y los iones de sal, que suelen ser fundamentales para la función de las proteínas y la unión de ligandos. Además, las simulaciones *MD* se usan ampliamente para construir o refinar modelos estructurales basados en datos experimentales de biología estructural. Se ha demostrado que este enfoque supera los errores del modelo que la regresión de mínimos cuadrados no puede (7).

Estas simulaciones son poderosas por dos razones:

- Capturan la posición y el movimiento de cada átomo en cada momento, lo cual es muy complicado con cualquier técnica experimental.
- Las condiciones de simulación se conocen con precisión y se pueden controlar cuidadosamente: la conformación inicial de una proteína, qué ligandos están unidos a ella, si tiene mutaciones o modificaciones postraduccionales, etc (7).

Las simulaciones *MD* también se han utilizado para recuperar conjuntos de conformaciones a partir de datos de *RMN*. En cada uno de estos casos, el campo de fuerza de la mecánica molecular se complementa con términos que dependen de los datos experimentales y que dan como resultado una energía más baja para las estructuras (o conjuntos estructurales) que concuerdan mejor con los datos experimentales. Una aplicación particularmente es determinar cómo responderá un sistema biomolecular a alguna perturbación. Generalmente se deben realizar varias simulaciones de los sistemas alterados y sin alterar para identificar diferencias consistentes en los resultados (7).

## **Escala molecular**

El diseño de nuevos fármacos supone nuevos retos que las técnicas experimentales y computacionales deben resolver debido al entorno cambiante . Ello nos proporciona la oportunidad de desarrollar estrategias de cálculo más realistas durante el diseño racional de fármacos basado en estructura, que pueden explorar una parte importante del espacio químico en un tiempo razonable (8).

### Docking:

Actualmente es el método más usado en el diseño de fármacos basado en la estructura, por su capacidad de predecir la conformación de los ligandos de moléculas pequeñas con el sitio de unión objetivo. Los algoritmos de docking molecular pueden realizar predicciones cuantitativas de la energía de unión, obteniendo clasificaciones de compuesto acoplados en función de la afinidad de unión de los complejos ligando-receptor (9).

Los programas de *docking* utilizan funciones de puntuación para estimar la energía de unión de los complejos ligando-receptor predichos. La variación de energía, debida a la formación de la estructura ligando-receptor, viene dada por la constante de unión y la energía libre de Gibbs. La predicción de la energía de unión se realiza evaluando los fenómenos físico-químicos más importantes involucrados en la unión ligando-receptor, incluidas las interacciones intermoleculares, la desolvatación y los efectos entrópicos. Idealmente, las funciones de puntuación eficiente deberían ofrecer un equilibrio entre precisión y velocidad, que es un aspecto crítico cuando se trabaja con grandes conjuntos de ligando (9).

Las funciones objetivo se clasifican en tres grupos:

- Las funciones de puntuación basadas en campos de fuerza estiman la energía de enlace sumando las contribuciones de los terminales enlazados y no enlazados en una función maestra general. La única limitación de esta función es su inexactitud al estimar las contribuciones entrópicas (9).
- Las funciones de puntuación empíricas: Cada término de la función describe un tipo de evento físico involucrado en la formación del complejo ligando-receptor. Se utiliza una serie de complejos proteínas-ligando con afinidad de unión

conocidas como conjunto de entrenamiento para realizar un análisis de regresión lineal múltiple. Un inconveniente es la dependencia de la precisión de los datos utilizados para el desarrollo del modelo (9).

- Las funciones de puntuación basadas en el conocimiento: Este método utiliza los potenciales de energía por los pares extraídos de complejos ligando-receptor conocidos para conseguir una función general. Los potenciales se construyen teniendo en cuenta la frecuencia con la se encuentran dos átomos diferentes dentro de una distancia determinada en el conjunto de datos estructurales. Con la suma de todas las interacciones individuales se consigue la puntuación final (9).

La identificación de la conformación para la unión requiere:

- Exploración de un gran espacio conformacional que representa varios modos de unión potenciales
- Predicción precisa de la energía de la interacción asociada con cada una de las conformaciones de unión predichas (9).

#### SELEX:

Los aptámeros, moléculas cortas de ADN o ARN monocatenario capaces de unirse específicamente a un objetivo de interés, están ganando peso en la investigación debido a su potencial de aplicación versátil como agentes analíticos, diagnósticos y terapéuticos. Los aptámeros se obtienen mediante el proceso de evolución sistemática de ligandos por enriquecimiento exponencial (*SELEX*) (10).

*SELEX* es un procedimiento iterativo de selección de especies de unión a diana de una amplia biblioteca de oligonucleótidos aleatorios. A continuación, las especies unidas al objetivo se separan del resto de la biblioteca no unida y se amplifican por PCR. La selección continúa hasta que la biblioteca se enriquezca lo suficiente (10).

Las secuencias se pueden seleccionar en base a los criterios de máxima abundancia, puntuación del enriquecimiento ciclo a ciclo, análisis de conglomerados, y acumulación de secuencias y motivos estructurales. El enorme progreso en las tecnologías de secuenciación de ADN, que permiten la secuenciación de alto rendimiento (*HTS*) de moléculas de ADN y ARN de diferentes longitudes (10).

El principal inconveniente de HTS es la generación de una enorme cantidad de datos para ser analizados. El potencial de los datos HTS a menudo no se aprovecha debido a la complejidad del procesamiento de datos, la necesidad de una gran experiencia en bioinformática y la falta de software fácil de usar (10).

#### Modelado de farmacóforo:

Según la *IUPAC*, se define farmacóforo como “el conjunto de características estéricas y electrónicas que son necesarias para asegurar las interacciones supramoleculares óptimas con una estructura diana biológica específica y para desencadenar o “bloquear” su respuesta biológica”. Por lo tanto, se basa en los patrones de interacción de las moléculas bioactivas con sus objetivos se representan a través de una disposición tridimensional de características abstractas que definen tipos de interacción en lugar de grupos funcionales específicos (11).

Los modelos de farmacóforos se pueden generar usando dos enfoques diferentes:

- Enfoque basado en la estructura, el patrón de interacción de una molécula y sus objetivos se extraen directamente de los complejos ligando-diana determinados experimentalmente(10)
- Enfoque basado en ligandos, se alinean las estructuras tridimensionales de dos o más moléculas activas conocidas y se identifican las características comunes del farmacóforo compartidas entre estas moléculas del conjunto de entrenamiento (11).

El objetivo de la detección virtual basada en farmacóforos es enriquecer las moléculas activas en una base de datos de detección en la lista virtual de aciertos y aplica ampliamente en diferentes pasos del proceso de descubrimiento de fármacos y facilita la selección inicial de clases de compuestos, así como la optimización de las propiedades. El objetivo final es la identificación de compuestos líderes novedosos para un objetivo específico relacionado con una enfermedad, que pueden convertirse en candidatos a fármacos para el tratamiento de esta (11).

#### Coarse grain models:

Los modelos de *Coarse Grain* (CG) son una representación reducida de los modelos de todos los átomos que conservan los aspectos moleculares esenciales para el sistema de

interés, que permite la simulación de sistemas biológicos a gran escala. Además de un muestreo más rápido debido a la reducción de los grados de libertad (12)

En principio, el desarrollo de modelos CG requiere

- La definición de sitios de pseudoátomos que representan el grupo de múltiples átomos
- Derivación de la función de energía para los modelos que define la interacción entre pseudoátomos. Debe reproducir las propiedades termodinámicas del sistema referido.
- Definir ecuaciones dinámicas para estudiar la evolución basada en el tiempo del sistema CG (12).

La derivación de la función de energía, para definir efectivamente la interacción entre los sitios reducidos de CG, ha ganado mucha atención y se ha clasificado ampliamente en métodos basados en la estructura, en el conocimiento y en la física. Los enfoques basados en la estructura utilizan datos experimentales de conformación nativa para definir el sitio CG. Estos modelos, se utilizan para la predicción de la estructura de proteínas (12).

Los modelos de CG se han utilizado ampliamente para estudiar el mecanismo de plegamiento de proteínas, la predicción de estructuras, los sistemas de proteínas y membranas y la agregación. El desarrollo del modelo de proteína de CG está en constante evolución y sus aplicaciones se utilizan ampliamente (12).

Los modelos de CG tienen sus propias limitaciones.

- Son representaciones simplificadas de sistemas bajo investigación mediante la eliminación de detalles atómicos, lo que puede ejercer efectos significativos en predicciones precisas de propiedades importantes de los sistemas estudiados.
- Dificultades para predecir las propiedades cinéticas y termodinámicas correctas (12).

### **Aplicable a escala atómica y molecular**

El enfoque de inteligencia artificial (AI) ha permitido el desarrollo de candidatos a fármacos de una manera más estructurada y económica en un período de tiempo

considerablemente más corto. AI puede explorar y clasificar los datos disponibles, reconocer y aprender patrones de los datos estructurados/ no estructurados de entrada para extraer información valiosa de los datos de entrada (13).

El avance en la tecnología de AI y su incorporación ha beneficiado las diversas fases del descubrimiento de fármacos y la industria farmacéutica. Esta tecnología proporciona soluciones innovadoras en todos los aspectos del proceso multifacético de descubrimiento de fármacos, como la identificación de objetivos farmacológicos, la detección de compuestos principales a partir de bibliotecas de datos, la reutilización de fármacos, la predicción de la toxicidad de los compuestos entre otros (13).

Por otro lado, introduciendo en los métodos de *Machine Learning* (ML) se pueden definir como un conjunto de algoritmos que no requieren intervención humana e instrucciones explícitas para el aprendizaje. Los algoritmos de ML se emplean generalmente para tareas de clasificación y regresión. En el primer caso, el objetivo es discriminar entre dos o más clases. Por el contrario, el problema de la regresión implica predecir una cantidad o variable de valor real. Los pasos para la predicción basados en el ML consisten en el preprocesamiento de datos, el aprendizaje de modelos y la evaluación. Los pasos de preprocesamiento de datos comprenden la preparación de los datos adecuados para los diversos algoritmos de ML- La fase de aprendizaje del modelo constituye la implementación real de los algoritmos de aprendizaje automático (13).

Por otra parte, la base de la mayoría de los modelos modernos de *Deep Learning* (DL) son las redes neuronales artificiales. Están compuestos por múltiples capas interconectadas, cada una de las cuales consiste en unidades computacionales simples separadas llamadas neuronas. La información de entrada fluye a través de la red de la siguiente manera: cada capa recibe datos de entrada para cada una de sus neuronas, cada neurona luego ejecuta una función simple definida por el usuario, y luego la salida de la neurona se transmite como entrada a las neuronas en la siguiente capa (13).

En la actualidad los algoritmos de ML se utilizan para la detección virtual y la viabilidad sintética de la molécula del fármaco. El cribado de fármacos basado en ML se ha aplicado con éxito para identificar moléculas similares a fármacos contra diversas enfermedades como el cáncer y los trastornos neurodegenerativos. La incorporación de

la IA ha abierto nuevos caminos y ha transformado el proceso de descubrimiento de fármacos. La implementación de AI y ML ha guiado la exploración de compuestos de bajo peso molecular por su potencial terapéutico (13).

Un ejemplo de ML es cuando para descubrir nuevos inhibidores de una enzima, la quinasa DDR1 y se empleó modelos ML para identificar nuevas moléculas pequeñas similares a fármacos contra tres proteínas diferentes. Se predijeron moléculas pequeñas contra la artritis reumatoide utilizando un enfoque integrado de ML y DL (13).

Después, de identificar las moléculas clave o exitosas se ejecutarán estudios de evaluación para evaluar las propiedades fisicoquímicas y de toxicidad de la molécula de fármaco candidato. Por lo tanto, la identificación temprana y la eliminación de candidatos a fármacos con malas propiedades físicas y químicas reducen la tasa de fallas durante el proceso de descubrimiento de fármacos (13).

## **Discusión**

A partir de esta revisión bibliográfica, nos hemos dado cuenta que hay una gran cantidad de metodologías computacionales asistidas al desarrollo de fármacos. Aunque en la revisión no se menciona, quería resaltar que no son metodologías independientes, es decir, a veces se combina entre ellas.

En mi opinión creemos que la más útil de todas es el docking. Aparte de que es la metodología más usada, creo que también es la más fácil de utilizar. La metodología SELEX se ha visto que posee tanta cantidad de datos, que hace difícil el manejo de esos. En cuanto a los farmacológicos me parece una técnica útil, pero no innovadora, es decir, no “inventa” una molécula nueva desde cero, si es a partir de una base de datos. A parte de guardar información no hace que haya un programa es si para buscar una molécula innovadora. (9)(10).

En cuanto a las otras metodologías, nos parece sorprendente la metodología del QSAR ya que correlaciona la diferente actividad, aunque tiene que tener una validación interna y externa. *Molecular Dynamic* me parece una apuesta segura ya que te deja observar cada movimiento del átomo y ver cuando está alterado o no. (6)(7).



En cuanto al futuro yo apostaría por las emergentes Ai, aunque no se esté utilizando tanto como las otras técnicas, creo que tanto ML como LD podrían ofrecernos un servicio más eficaz y rápido, aunque aún estaríamos lejos de tener esa “bala mágica” tan deseada,

Escala	Métodos	Características	Ventajas	Desventajas	Ejemplos
Atómica	Sitio de unión identificado	Identificar fragmentos de moléculas pequeñas que se unen a una región objetiva (5).	Cientes potenciales Optimización (5).	No puede discriminar entre los residuos (14).	$\beta$ -lactamasa AmpC de clase C, se identificaron los "puntos calientes" (14).
	Relación cuantitativa estructura actividad (QSAR):	Diferencias observadas en la actividad biológica de una serie de compuestos que pueden correlacionarse cuantitativamente con las diferencias en su estructura molecular (6).	Simulación explícita Estructura del complejo ligando-receptor (6).	Datos de bioactividad experimental común Descriptores no autocorrelación Validación interna y/o externa (6).	Mediante la utilización de 4D-QSAR. se consiguió compuesto: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteasa del VIH-1</li> <li>- Integrasa del VIH-1</li> <li>- Proteína quinasa activada por mitógeno p38 (6).</li> </ul>
	Molecular dynamics (MD):	Calcular la fuerza ejercida sobre cada átomo por todos los demás (7).	Posición y el movimiento de cada átomo. Precisión y se pueden controlar (7).	Se complementa con términos que dependen de los datos experimentales (7).	Investigar en el proceso de inhibición de fibrilación B (7). Investigar las cargas de las ciclosporinas a por NP basada en lípidos de ácidos grasos de cadena media y moléculas de poli en varias composiciones (7).

Molecular	Docking:	Predecir la conformación de los ligandos de moléculas pequeñas con el sitio de unión objetivo (9).	Programas de puntuación de la afinidad de un ligando que permite flexibilidad en el complejo para predecir el modo de unión (15).	Gran espacio conformacional  Precisa de la energía de la interacción asociado (9).	Simulación con las proteínas de SARS.COV-2 (16).  Docking serie de peptidomimético PG (17).  Docking con Candida sp. enzimas (18).
	SELEX:	Procedimiento iterativo de selección de especies de unión a diana de una amplia biblioteca de oligonucleótidos aleatorios (10)	ADN y ARN de diferentes longitudes  Seccionar en base a los criterio (10).	Enorme cantidad de datos.  Falta de software fácil de usar (10)	SELEX serie de pesticidas denominados diclorvos (19).  Buscar aptámero N-butanoil-l-homoserina lactona (20)
	Modelo de farmacóforo:	Patrones de interacción de las moléculas bioactivas con sus objetivos se representan a través de una disposición tridimensional (11).	Ajusta filtros para excluir moléculas no deseadas  No tiene que existir la molécula físicamente (21).	Normalmente, o se tiene en cuenta la flexibilidad de la proteína objetivo  Tiene que haber un conocimiento previo (21) .	Se hizo un cribado virtual basado en farmacóforo del gen 11 $\beta$ -HSD2 (10).  Estudio de toxicidad gen humano éter-a-go-go (10).  El gen 17 $\beta$ -HSD3 se encuentra en los testículos (10).
	<i>Coarse grain</i> models:	Representación reducida de los modelos de todos los átomos (12).	Muestreo más rápido (12).	No predecir las propiedades cinéticas y termodinámicas (12).	Simulaciones de sistemas multiproteicos en escalas de tiempo de microsegundo (22).

## **Conclusión**

Como hemos visto en esta revisión, todas las metodologías pueden desarrollar un fármaco para enfermedades, sin importar el origen ( vírico, bacteriano, genético, entre otros). Por lo tanto, estas metodologías son útiles en la medicina personalizada y se están utilizando para ello. En un futuro, estas metodologías reducirán el tiempo y el costo de los fármacos y por consiguiente habrá una cobertura universal de medicamentos.

## Bibliografía

1. Hung CL, Chen CC. Computational approaches for drug discovery. *Drug Dev Res.* septiembre de 2014;75(6):412-8.
2. BOE-A-2015-14082.pdf [Internet]. [citado 12 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/12/24/pdfs/BOE-A-2015-14082.pdf>
3. Prieto-Martínez FD. Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran. 2018;21(2):11.
4. Caballero Gallardo K, Viola Rhenals M, Álvarez Ortega N. ENSAYOS DE BIOQUÍMICA APLICADOS A PROGRAMAS DEL ÁREA DE LA SALUD. Cartagena de Indias: Universitaria,; 2016. 218 p.
5. Guvench O, MacKerell AD. Computational Fragment-Based Binding Site Identification by Ligand Competitive Saturation. Jacobson MP, editor. *PLoS Comput Biol.* 2009;5(7):e1000435
6. Andrade CH, Pasqualoto KFM, Ferreira EI, Hopfinger AJ. 4D-QSAR: Perspectives in Drug Design. *Molecules.*2010;15(5):3281-94.
7. Hollingsworth SA, Dror RO. Molecular Dynamics Simulation for All. *Neuron.* septiembre de 2018;99(6):1129-43
8. Santos HIG dos. Hacia una visión más dinámica de la bioinformática estructural en el diseño de fármacos y avances en la terapia personalizada: desarrollo y aplicaciones. 2013 [citado 9 de junio de 2022]; Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/660211>
9. Ferreira LG, Dos Santos RN, Oliva G, Andricopulo AD. Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Mol Basel Switz.*2015;20(7):13384-421.
10. Komarova N, Barkova D, Kuznetsov A. Implementation of High-Throughput Sequencing (HTS) in Aptamer Selection Technology. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):E8774
11. Kaserer T, Beck K, Akram M, Odermatt A, Schuster D. Pharmacophore Models and Pharmacophore-Based Virtual Screening: Concepts and Applications Exemplified on Hydroxysteroid Dehydrogenases. *Molecules.* 2015;20(12):22799-832.
12. Singh N, Li W. Recent Advances in Coarse-Grained Models for Biomolecules and Their Applications. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3774.
13. Tripathi, M. K., Nath, A., Singh, T. P., Ethayathulla, A. S., & Kaur, P. (2021). Evolving scenario of big data and Artificial Intelligence (AI) in drug discovery. *Molecular diversity*, 25(3), 1439–1460. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10256-w>

14. Powers RA, Shoichet BK. Structure-Based Approach for Binding Site Identification on AmpC  $\beta$ -Lactamase. *J Med Chem.* 2002;45(15):3222-34.
15. Agudelo GA, Sanz MV. TRABAJO FIN DE GRADO DISEÑO DE FÁRMACOS BASADO EN LA ESTRUCTURA. :17
16. Schuller, M., Correy, G. J., Gahbauer, S., Fearon, D., Wu, T., Díaz, R. E., Young, I. D., Carvalho Martins, L., Smith, D. H., Schulze-Gahmen, U., Owens, T. W., Deshpande, I., Merz, G. E., Thwin, A. C., Biel, J. T., Peters, J. K., Moritz, M., Herrera, N., Kratochvil, H. T., QCRG Structural Biology Consortium, ... Ahel, I. (2021). Fragment binding to the Nsp3 macrodomain of SARS-CoV-2 identified through crystallographic screening and computational docking. *Science advances*, 7(16), eabf8711. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf8711>
17. Ferreira da Costa J, Silva D, Caamaño O, Brea JM, Loza MI, Munteanu CR, et al. Perturbation Theory/Machine Learning Model of ChEMBL Data for Dopamine Targets: Docking, Synthesis, and Assay of New l-Prolyl-l-leucyl-glycinamide Peptidomimetics. *ACS Chem Neurosci.* 21 de noviembre de 2018;9(11):2572-87
18. Bastos GTL, Barbosa TWL, de Souza TB, Coelho LFL, Dias ALT, et al. Synthesis, activity, and docking studies of eugenol-based glucosides as new agents against *Candida* sp. *Chem Biol Drug Des.* 2018;92(2):1514-24
19. Chatterjee B, Kalyani N, Anand A, Khan E, Das S, Bansal V, et al. GOLD SELEX: a novel SELEX approach for the development of high-affinity aptamers against small molecules without residual activity. *Microchim Acta.* noviembre de 2020;187(11):618.
20. Boşgelmez-Tinaz, G., & Ulusoy, S. (2008). Characterization of N-butanoyl-L-homoserine lactone (C4-HSL) deficient clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbial pathogenesis*, 44(1), 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2007.06.005>
21. Sun H. Pharmacophore-Based Virtual Screening. *Curr Med Chem.* 1 de abril de 2008;15(10):1018-24
22. Khalid S, Piggot TJ, Samsudin F. Atomistic and Coarse Grain Simulations of the Cell Envelope of Gram-Negative Bacteria: What Have We Learned? *Acc Chem Res.* 15 de enero de 2019;52(1):180-8.