

The Pharmaceutical Chemistry in the Digital Era: Transforming Drug Design with Computational Methods

LA QUÍMICA FARMACÉUTICA EN LA ERA DIGITAL: TRANSFORMANDO EL DISEÑO DE MEDICAMENTOS CON MÉTODOS COMPUTACIONALES

Jesús Valdiviezo*

El diseño de medicamentos se ha beneficiado significativamente de los avances en la química computacional y las redes neuronales. En este artículo, exploramos el papel fundamental que desempeñan técnicas de la química computacional como la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), el Docking Molecular y la Dinámica Molecular (MD) en la comprensión y optimización de interacciones a nivel atómico y molecular. Además, examinamos cómo la integración de redes neuronales ha impulsado la precisión y eficiencia en el diseño de fármacos. Presentamos ejemplos concretos de proyectos de investigación que demuestran la sinergia entre estos métodos y destacan avances significativos en la búsqueda de soluciones médicas efectivas. Asimismo, discutimos los desafíos y consideraciones clave para seguir avanzando en este campo multidisciplinario.

Palabras clave: Diseño de medicamentos, química computacional, inteligencia artificial, farmacología.

Drug design has significantly benefited from advancements in computational chemistry and neural networks. In this article, we explore the pivotal role played by computational chemistry techniques such as Density Functional Theory (DFT), Molecular Docking, and Molecular Dynamics (MD) in understanding and optimizing atomic and molecular-level interactions. Furthermore, we examine how the integration of neural networks has enhanced precision and efficiency in drug design. We present specific examples of research projects showcasing the synergy between these methods and highlighting substantial advances in the quest for effective medical solutions. Additionally, we discuss challenges and key considerations for continuing to progress in this multidisciplinary field.

Keywords: Drug design, computational chemistry, artificial intelligence, pharmacology.

Recibido: 12 de octubre de 2023

Aceptado en forma final: 14 de noviembre de 2023

Cómo citar este artículo:

Valdiviezo, J.: "La Química Farmacéutica en la Era Digital: Transformando el Diseño de Medicamentos con Métodos Computacionales". *Revista de Química*, 2023, 37 (2), 11-20.

DOI: <https://doi.org/10.18800/quimica.202302.002>

* Department of Cancer Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, 02215 USA. Department of Biological Chemistry and Molecular Pharmacology, Harvard Medical School, Boston, MA, 02115 USA.

 <https://orcid.org/0000-0002-8542-1247>



INTRODUCCIÓN

La química, como disciplina científica, ha brillado como un faro de descubrimiento y progreso a lo largo de la historia de la humanidad. Desde los albores de la civilización, los seres humanos han explorado y comprendido las propiedades de las sustancias que nos rodean, desvelando sus secretos y superando sus límites. En ningún otro campo, quizás, se ha manifestado la influencia y el poder de la química de manera más destacada que en el diseño de medicamentos. La historia de la química y la medicina se entrelaza en una narrativa rica en descubrimientos notables y avances significativos. Desde el uso de hierbas y minerales en las civilizaciones antiguas hasta el desarrollo de fármacos sintéticos en el siglo XIX, la química ha sido el motor impulsor de la farmacología.¹

Sin embargo, durante mucho tiempo, el proceso de diseño de medicamentos dependía en gran medida de la intuición y del ensayo y error. Los científicos exploraban compuestos en busca de propiedades terapéuticas sin tener una comprensión profunda de su estructura molecular o de cómo interactuaban con el cuerpo humano. Si bien se lograron avances notables,² el ritmo de la innovación estaba limitado por las técnicas tradicionales.

Pero todo cambió con la llegada de la era digital y las técnicas computacionales avanzadas en el campo de la química. La química computacional, respaldada por el poder de la informática y el procesamiento de datos, abrió una nueva dimensión en el diseño de medicamentos. Por medio de métodos como la Teoría del Funcional de la Densidad³ para comprender las propiedades moleculares, y en mayor medida el acoplamiento molecular⁴ y la simulación de dinámica molecular⁵ para modelar interacciones proteína-ligando a nivel atómico y molecular, los científicos lograron un avance significativo en la predicción y optimización de moléculas terapéuticas. Esto no solo aceleró drásticamente el proceso de descubrimiento de fármacos, sino que también permitió un enfoque más preciso y eficiente.

Ahora, en lugar de depender principalmente de experimentos en el laboratorio, los investigadores pueden realizar miles de simulaciones en cuestión de horas, lo que reduce drásticamente el tiempo y los costos asociados con el desarrollo de medicamentos.⁶ La química computacional ha llevado la precisión y la eficiencia del diseño de medicamentos a niveles sin precedentes, permitiendo a los químicos predecir cómo interactúan las moléculas con objetivos biológicos específicos y diseñar compuestos con propiedades terapéuticas óptimas.⁷

Esta revolución no se detiene aquí. Las redes neuronales, una rama de la inteligencia artificial, están emergiendo como una herramienta poderosa en el diseño

de fármacos.⁸ Estas redes pueden aprender patrones complejos en grandes conjuntos de datos, lo que las hace ideales para predecir propiedades moleculares y diseñar nuevos compuestos terapéuticos. A medida que continuamos explorando las fronteras de la ciencia, la colaboración entre la química computacional y las redes neuronales promete revolucionar aún más la forma en que diseñamos y desarrollamos medicamentos.⁹

En este contexto, el enfoque primordial de este artículo es adentrarse en el emocionante mundo del diseño de medicamentos con herramientas computacionales, centrándose en la química computacional y las redes neuronales. A lo largo de estas páginas, exploraremos la esencialidad de estas tecnologías, ilustrando su aplicación con algunos ejemplos. Además, destacaremos la continua necesidad de esfuerzos colaborativos para avanzar en esta área de investigación. Los químicos tienen un papel crucial en mantenerse al tanto de estas tendencias y liderar la vanguardia de la investigación, ya que poseen el potencial de acelerar significativamente el descubrimiento de medicamentos, mejorando así la calidad de vida y contribuyendo al avance del conocimiento científico en beneficio de toda la humanidad.

QUÍMICA COMPUTACIONAL: APLICACIONES Y MÉTODOS

La química computacional es una disciplina que combina los principios de la química, la física y la informática para modelar y simular sistemas químicos y biológicos a nivel molecular. Su objetivo principal es comprender y predecir el comportamiento de las moléculas y las reacciones químicas mediante el uso de cálculos matemáticos y simulaciones por computadora. Esta técnica revolucionaria ha demostrado ser fundamental en el proceso de diseño de medicamentos, desbloqueando una puerta a la investigación farmacéutica de alta precisión.¹⁰

En el contexto del diseño de medicamentos, la química computacional se convierte en una herramienta esencial al permitir a los científicos analizar y comprender a nivel atómico cómo interactúan las moléculas con las proteínas y otros componentes biológicos en el cuerpo humano.¹¹ Esta comprensión detallada es esencial para identificar y desarrollar compuestos terapéuticos específicos que sean efectivos y seguros.

El papel de la química computacional en el diseño de medicamentos es multidimensional:

1. **Diseño Racional de Medicamentos:** A través de simulaciones computacionales, los científicos pueden explorar una amplia variedad de estructuras moleculares y predecir cómo estas interactuarán con las proteínas

objetivo. Esto permite el diseño de compuestos con propiedades farmacológicas deseadas, como una alta afinidad de unión.¹²

- Optimización de Fármacos Existentes:** La química computacional también se utiliza para mejorar los medicamentos ya existentes. Los científicos pueden modificar las estructuras moleculares para aumentar la eficacia terapéutica o reducir los efectos secundarios.¹³
- Ahorro de Tiempo y Recursos:** Antes de la química computacional, la búsqueda de nuevos medicamentos era un proceso largo y costoso que implicaba la síntesis y prueba de miles de compuestos en el laboratorio (Figura 1). La química computacional permite un cribado

virtual de compuestos, lo que ahorra tiempo y recursos significativos en el proceso de desarrollo de fármacos.¹⁴

- Predicción de Propiedades Farmacocinéticas:** La química computacional también se utiliza para predecir propiedades farmacocinéticas importantes, como la solubilidad, la absorción y la metabolización de un fármaco en el cuerpo, lo que es esencial para la formulación de dosis y la eficacia terapéutica.¹⁵

A continuación, exploraremos en detalle tres técnicas fundamentales en la química computacional que han transformado el diseño de medicamentos: la Teoría del Funcional de la Densidad, el Acoplamiento Molecular y la Dinámica Molecular (Figura 2). Estas herramientas ofrecen

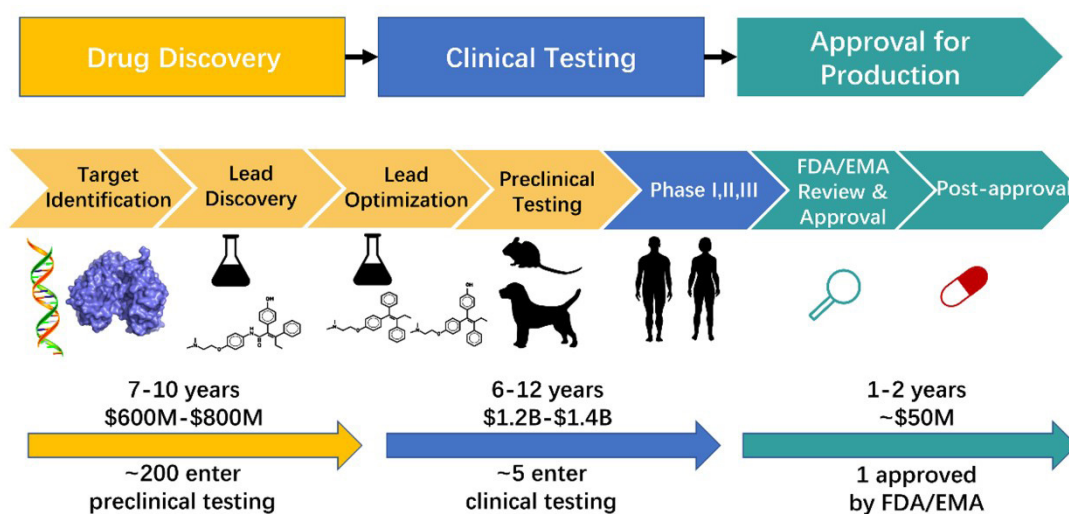


Figura 1. El proceso de descubrimiento y desarrollo de medicamentos. Reproducido de Zhang, Y.; Luo, M.; Wu, P.; Wu, S.; Lee, T.-Y.; Bai, C., *Application of computational biology and artificial intelligence in drug design. International journal of molecular sciences* **2022**, *23* (21), 13568. (CC BY).

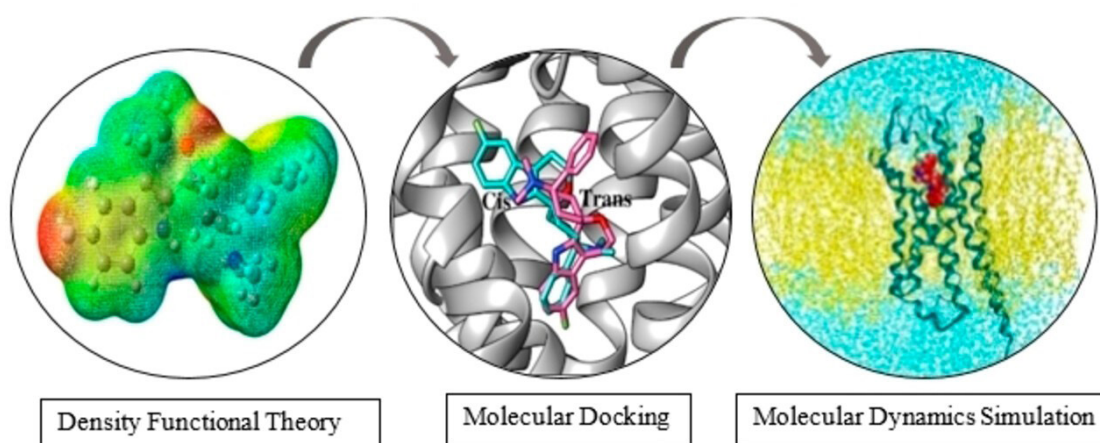


Figura 2. Secuencia de métodos computacionales empleados en el diseño de fármacos, ejemplificado en el caso de cebranopadol, un compuesto utilizado para reducir la adicción a la cocaína. En primer lugar, se utiliza la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) para obtener información sobre la reactividad y la estabilidad térmica del compuesto. A continuación, se aplican técnicas de acoplamiento molecular (docking) para evaluar las interacciones entre diferentes conformaciones, tanto cis como trans, con el sitio activo del receptor opioide μ (MOP). Finalmente, se recurre a la dinámica molecular para analizar el mecanismo de activación del receptor MOP. Adaptado con permiso de John Wiley and Sons de la referencia 11; Sanam, M.; Ashraf, S.; Saeed, M.; Khalid, A.; Abdalla, A. N.; Qureshi, U.; Ul-Haq, Z., *Cebranopadol: An Assessment for Its Biased Activation Potential at the Mu Opioid Receptor by DFT, Molecular Docking and Molecular Dynamic Simulation Studies. ChemistrySelect* **2023**, *8* (37), e202302090.

una visión profunda de las interacciones a nivel molecular y han allanado el camino para terapias más efectivas.

Teoría del funcional de la Densidad (DFT) – La mecánica cuántica a nuestro servicio

En el mundo de la química computacional, la Teoría del Funcional de la Densidad, conocida como DFT por sus siglas en inglés (Density Functional Theory), es una de las herramientas más poderosas y versátiles utilizadas para entender y predecir las propiedades de las moléculas y los materiales a nivel cuántico. La DFT, distinguida con el Premio Nobel de Química en 1998,¹⁶ se basa en el principio fundamental de que la densidad electrónica de un sistema determina completamente su energía y estructura,¹⁷ lo que la convierte en una técnica altamente efectiva para el estudio de sistemas moleculares.

En términos simples, la DFT considera que los electrones se comportan como una nube de densidad en lugar de partículas individuales, y esta nube de densidad es la que se usa para calcular la energía total del sistema. La ventaja de la DFT radica en su capacidad para proporcionar una descripción precisa de la distribución de electrones y, por lo tanto, de las propiedades electrónicas de las moléculas. Esto incluye parámetros cruciales como la energía de enlace, la geometría molecular, las vibraciones moleculares y los momentos dipolares.¹⁸

La aplicación de la DFT en el diseño de medicamentos es relevante. Permite a los científicos estimar cómo interactuarán las moléculas de un fármaco con sus objetivos biológicos, como proteínas específicas en el cuerpo humano. Al calcular las energías de interacción, la DFT ayuda a identificar cuáles compuestos tienen el potencial de ser fármacos eficaces. Además, la DFT se utiliza para comprender la reactividad química de los compuestos,¹⁹ lo que es esencial para prever cómo se metabolizarán en el cuerpo y cómo interactuarán con otros fármacos. La DFT ha sido útil para estudiar las propiedades de los fármacos previo a su unión con proteínas, pero se ha visto limitado por el tiempo que requiere modelar interacciones proteína-fármaco,²⁰ por lo que se ha utilizado principalmente para la generación de datos que alimenten las redes neuronales.²¹ Gracias al desarrollo de redes neuronales en el ámbito de la química, es factible que la DFT pueda emplearse de manera eficaz en la modelización de los sitios activos de las enzimas. Actualmente, simular las interacciones entre enzimas y sustratos implica recurrir a métodos híbridos que combinan la DFT con la dinámica molecular (conocidos como métodos QM/MM por sus siglas en inglés).²²

Acoplamiento Molecular – Simulando uniones proteína-ligando

En el ámbito de la química computacional, el acoplamiento molecular, también conocido como docking molecular, emerge como una herramienta esencial y poderosa para comprender y predecir las interacciones entre moléculas, en particular, los fármacos con sus objetivos biológicos a nivel atómico.

El acoplamiento molecular se basa en la idea fundamental de que las moléculas se unen a las proteínas través de interacciones específicas, como puentes de hidrógeno o interacciones hidrofóbicas.²³ Esta técnica modela y simula cómo los fármacos encajan en los sitios activos de las proteínas, permitiendo a los científicos predecir cómo se unirán y cuán fuertes serán esas uniones. En términos sencillos, el docking molecular considera múltiples conformaciones de las moléculas de fármacos y evalúa cómo se ajustan mejor a sus objetivos. Esto no solo ayuda a identificar compuestos con el potencial de ser fármacos efectivos, sino que también permite comprender cómo las modificaciones en la estructura molecular pueden mejorar o disminuir la afinidad de unión.

El acoplamiento molecular ha sido un pilar en el diseño de medicamentos, permitiendo a los científicos optimizar las propiedades de las moléculas para una mayor eficacia terapéutica. A medida que avanzamos en la era digital de la química computacional, esta técnica se beneficia aún más con el uso de redes neuronales, lo que promete mejorar su poder predictivo,²⁴ acelerando así el desarrollo de terapias innovadoras.

Dinámica Molecular (MD) – Leyes de Newton en Química

La Dinámica Molecular (MD por sus siglas en inglés) es una de las técnicas más poderosas y sofisticadas en el campo de la química computacional. Los investigadores que desarrollaron esta técnica fueron distinguidos con el Premio Nobel de Química en 2013.²⁵ Su capacidad para simular el movimiento de las moléculas a nivel atómico ha revolucionado la comprensión de los procesos químicos y ha tenido un impacto significativo en el diseño de medicamentos. En su esencia, la Dinámica Molecular es una técnica de simulación computacional basada en las leyes de la mecánica newtoniana que permite a los científicos rastrear el movimiento de átomos y moléculas a lo largo del tiempo. El objetivo es modelar cómo las partículas individuales, como átomos y moléculas, se mueven y cambian de posición en respuesta a fuerzas y energías que actúan sobre ellas.

La simulación de la Dinámica Molecular comienza con una descripción detallada de la estructura y la energía del sistema en un momento inicial. Esto incluye las coordenadas tridimensionales de todos los átomos y moléculas en el sistema, así como información sobre las fuerzas que actúan entre ellos. Con esta información, las ecuaciones de movimiento de Newton se utilizan para predecir las posiciones y velocidades de las partículas en incrementos de tiempo muy pequeños, generalmente en el orden de femtosegundos, hasta obtener trayectorias que representan los cambios conformacionales de los sistemas como respuesta a los efectos de la temperatura e interacciones moleculares.²⁶

La capacidad de la MD para simular sistemas biológicos es especialmente relevante en el diseño de medicamentos. Por ejemplo, los científicos pueden utilizar la MD para estudiar cómo un fármaco interactúa con una proteína específica en el cuerpo. A medida que la simulación avanza en el tiempo, se puede observar cómo el fármaco se une a la proteína, cómo cambian las conformaciones moleculares y cómo se desarrolla la dinámica de interacción.²⁷ Esto proporciona información valiosa sobre la afinidad de unión, los mecanismos de acción y las interacciones moleculares clave.

REDES NEURONALES EN EL DISEÑO DE MEDICAMENTOS

Las redes neuronales, una rama de la inteligencia artificial inspirada en el funcionamiento del cerebro humano, han emergido como una herramienta revolucionaria en la química computacional y, en particular, en el diseño de medicamentos.²⁸ En esta sección, exploraremos en profundidad qué son las redes neuronales y cómo están transformando la forma en que abordamos la búsqueda y el desarrollo de terapias farmacéuticas.

En esencia, una red neuronal es un modelo matemático y computacional que imita el funcionamiento de las redes de neuronas en el cerebro humano. Está compuesta por capas de nodos interconectados, que realizan operaciones matemáticas en los datos de entrada para producir resultados específicos. Estos nodos, o neuronas artificiales, están organizados en capas: una capa de entrada, una o más capas ocultas y una capa de salida. Cada conexión entre neuronas tiene un peso asociado que determina la importancia de la información que fluye a través de ella.²⁹

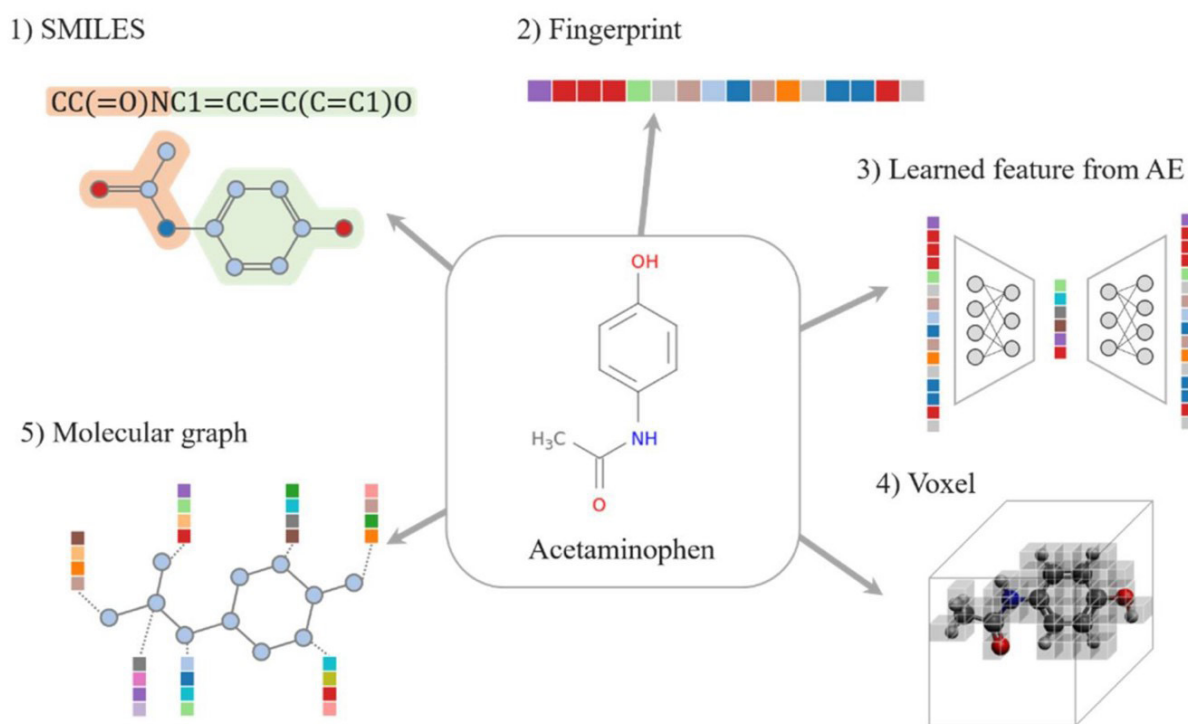


Figura 3. Diferentes tipos de representaciones de fármacos utilizados en el descubrimiento de medicamentos empleando redes neuronales. Esta figura muestra las representaciones del fármaco paracetamol (acetaminofén), que se utiliza ampliamente para tratar el dolor leve a moderado. (1) SMILES: cadena de caracteres que expresan características estructurales, incluyendo el grupo fenol y el grupo amida. (2) Huella digital: un vector que indica la presencia o ausencia de ambientes moleculares (3) Representaciones aprendidas: las redes neuronales pueden aprender cómo representar moléculas en su procesamiento interno (4) Vóxel: elementos de volumen binarios con átomos asignados a un cubo con un tamaño de rejilla fijo. (5) Grafo molecular: cada nodo codifica información de red del grafo molecular. Reproducido de la referencia 30; Kim, J.; Park, S.; Min, D.; Kim, W., *Comprehensive survey of recent drug discovery using deep learning*. *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, *22* (18), 9983. Artículo publicado en acceso abierto bajo licencia Creative Commons CC BY. No es necesario permiso para su reproducción.

La red neuronal se entrena utilizando un conjunto de datos que contiene información sobre múltiples moléculas y sus propiedades. Dichas moléculas pueden ser representadas de diferentes formas (**Figura 3**)³⁰ A medida que la red aprende de estos datos, desarrolla la capacidad de generalizar y hacer predicciones precisas sobre propiedades moleculares para compuestos que no estaban en el conjunto de entrenamiento. Este proceso de predicción se basa en la identificación de patrones sutiles en la estructura molecular que pueden influir en las propiedades deseadas.³¹

En la química computacional, las redes neuronales se utilizan principalmente para abordar problemas complejos de modelado molecular y predicción de propiedades químicas.³² Su capacidad para aprender patrones y relaciones en grandes conjuntos de datos los hace especialmente valiosos en el diseño de medicamentos.³³ Aquí hay un análisis más detallado de su papel:

- 1. Predicción de Propiedades Moleculares:** Las redes neuronales pueden aprender a relacionar estructuras moleculares con diversas propiedades, como la solubilidad o la toxicidad.^{34, 35} Este enfoque resulta esencial en el diseño de medicamentos, ya que permite anticipar cómo se comportarán los compuestos a nivel molecular. Al alimentar una red neuronal con información de bases de datos, como la popular ZINC,³⁶ se pueden obtener datos precisos sobre las propiedades de interés.
- 2. Descubrimiento de Nuevos Compuestos:** Las redes neuronales pueden generar moléculas virtuales que tienen características específicas de interés farmacológico. Al entrenar una red neuronal en una amplia variedad de compuestos y sus propiedades, puede generar compuestos novedosos que cumplen con ciertos criterios, lo que acelera la búsqueda de nuevos fármacos. Por ejemplo, si se busca un nuevo antibiótico,

la red neuronal puede generar una serie de moléculas que tienen similitudes estructurales con antibióticos conocidos, pero con algunas modificaciones para evitar la resistencia bacteriana. Estos compuestos virtuales pueden ser evaluados posteriormente en experimentos de laboratorio para validar su efectividad.³⁷

- 3. Análisis de Interacciones Moleculares:** Las redes neuronales también se aplican en el estudio de interacciones fármaco-proteína.³⁸ Pueden predecir cómo un fármaco específico se unirá y afectará a su proteína objetivo, proporcionando información valiosa sobre los mecanismos de acción y la eficacia de un fármaco. Por ejemplo, si se busca diseñar un nuevo fármaco con una alta afinidad por una proteína específica, una red neuronal puede analizar miles de estructuras moleculares conocidas que se unen fuertemente a esa proteína. Al aprender de estos ejemplos, la red neuronal puede sugerir modificaciones químicas para mejorar la afinidad de unión, lo que acelera el proceso de diseño de fármacos.

Ejemplos de medicamentos obtenidos con redes neuronales

La efectiva colaboración entre los métodos de química computacional antes descritos y las redes neuronales ha demostrado ser exitosa en proyectos de investigación recientes que están transformando el campo del diseño de medicamentos,³⁹ aunque es importante destacar que no en todos los casos es necesario combinar todas las técnicas. A continuación, presentaremos ejemplos concretos que ilustran cómo el uso de redes neuronales ha impulsado avances notables en la investigación farmacéutica (**Figura 4**).

- 1. Descubrimiento de inhibidores de enzimas para SARS-CoV-2:** Empleando una red neuronal LSTM, se logró

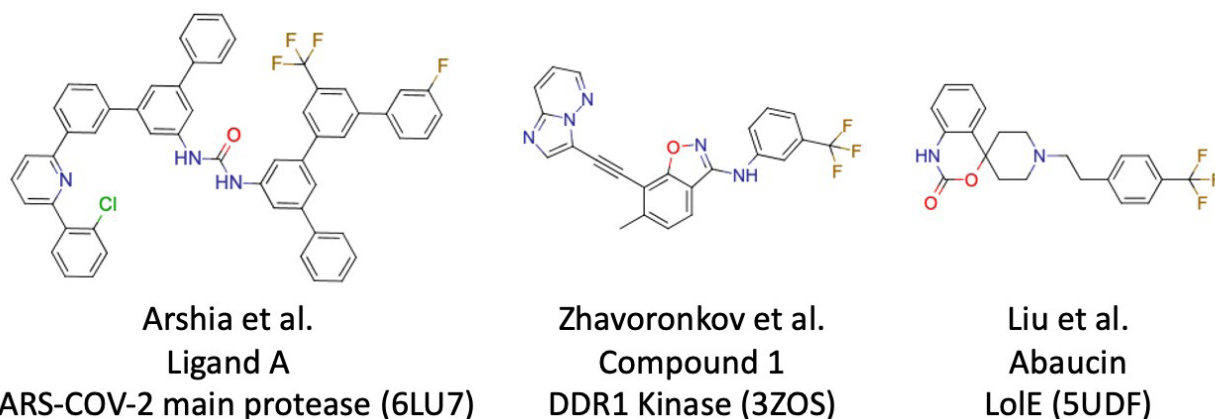


Figura 4. Ejemplos de fármacos descubiertos empleando redes neuronales. Se incluye el artículo en el que se reportó (referencias 40, 37 y 41, respectivamente), el nombre dado al compuesto en el artículo y la enzima sobre la cual actúa. Entre paréntesis se indica el código PDB de una estructura representativa.

identificar cuatro candidatos altamente efectivos para inhibir la proteasa principal del SARS-CoV-2 a partir de una búsqueda exhaustiva de 2.5 millones de compuestos. Posteriormente, se llevaron a cabo simulaciones de acoplamiento molecular para predecir sus interacciones con la proteasa, respaldadas por dinámicas moleculares para validar estos hallazgos. Los resultados sugieren que estos compuestos poseen una alta afinidad por la proteasa y tienen un potencial significativo como inhibidores para el SARS-CoV-2. Sin embargo, se requieren ensayos *in vitro*, *in vivo* y clínicos para corroborar estos hallazgos computacionales.⁴⁰

2. **Generación de nuevos fármacos efectivos para tratamiento de fibrosis:** Utilizando un modelo generativo basado en redes neuronales, se logró el descubrimiento de potentes inhibidores del receptor DDR1, una quinasa implicada en enfermedades como la fibrosis. Este proceso se llevó a cabo en un lapso de 21 días, donde cuatro compuestos destacaron en ensayos bioquímicos y dos se validaron en ensayos celulares. De manera promisoria, uno de los principales candidatos demostró tener una farmacocinética favorable en estudios con ratones.³⁷
3. **Diseño de Antibióticos contra bacterias Gramnegativas:** Mediante el análisis con redes neuronales de alrededor de 7,500 moléculas, se logró la identificación de inhibidores de crecimiento de *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), una bacteria Gram-negativa con alta resistencia a los antibióticos. Este proyecto culminó con el descubrimiento de abaucin, un compuesto antibacteriano dirigido específicamente contra *A. baumannii*. Abaucin actúa perturbando el tráfico de lipoproteínas en las membranas bacterianas, un proceso que involucra a la proteína LolE. Asimismo, se demostró la eficacia de abaucin en la contención de infecciones por *A. baumannii* en un modelo de herida en ratones.⁴¹

Estos ejemplos muestran cómo la fusión de la química computacional y las redes neuronales ha reforzado el diseño de fármacos. Esta colaboración permite un enfoque integral que abarca desde la predicción de propiedades moleculares hasta la creación de compuestos específicos y efectivos, respaldados por validación experimental. Estos avances están acelerando la identificación de medicamentos eficaces, lo que repercute de manera significativa en la mejora de la salud y el bienestar de las personas.

DESAFÍOS EN EL DISEÑO DE MEDICAMENTOS CON TÉCNICAS COMPUTACIONALES

A pesar de los avances notables en el diseño de medicamentos habilitados por la combinación de los métodos

de química computacional con las Redes Neuronales, la comunidad científica se enfrenta a una serie de desafíos significativos en este campo. Estos desafíos son cruciales para comprender y abordar a medida que avanzamos hacia terapias farmacéuticas más efectivas.

1. **Complejidad de los Sistemas Biomoleculares:** Los sistemas biomoleculares, como las proteínas y los receptores, son extremadamente complejos y dinámicos. La simulación precisa de su comportamiento a nivel atómico mediante la MD puede requerir una gran potencia computacional y tiempo. Además, capturar todas las interacciones relevantes puede ser un desafío.⁴²
2. **Precisión de las Predicciones:** Si bien los métodos computacionales pueden proporcionar predicciones de propiedades moleculares altamente precisas, persisten algunas limitaciones en la exactitud.⁴³ Para abordar esta cuestión, es fundamental la mejora constante de los métodos y la validación experimental.
3. **Interpretación de Resultados:** La obtención de grandes cantidades de datos moleculares a través de simulaciones y cálculos puede ser abrumadora. La interpretación adecuada de estos resultados y su aplicación en el diseño de medicamentos es un desafío en sí mismo.³³
4. **Acceso a Recursos Computacionales:** La ejecución de simulaciones de la MD y el entrenamiento de redes neuronales a gran escala puede requerir recursos computacionales considerables, lo que puede limitar el acceso para algunos investigadores y equipos.⁴⁴
5. **Validación Experimental:** Aunque las técnicas computacionales son poderosas, la validación experimental sigue siendo esencial. La síntesis y prueba de nuevos compuestos es costosa y requiere tiempo, lo que puede retrasar el desarrollo de fármacos.³⁷

La investigación en el diseño de medicamentos con DFT, docking, MD y redes neuronales está avanzando rápidamente, pero los desafíos siguen siendo significativos.⁴⁵ La superación de estos obstáculos requerirá esfuerzos continuos en investigación, innovación tecnológica y colaboración interdisciplinaria.^{46,47} Las siguientes vías pueden acelerar el progreso en la creación de terapias farmacéuticas más efectivas y personalizadas:

1. **Colaboración Interdisciplinaria:** Fomentar la colaboración entre científicos de diferentes disciplinas, como químicos, biólogos, informáticos y expertos en ética, es fundamental. La investigación interdisciplinaria puede abordar problemas complejos desde múltiples perspectivas y generar soluciones más completas.⁴⁸

2. **Compartir Datos y Recursos:** La compartición de datos moleculares, modelos de redes neuronales entrenados y recursos computacionales puede acelerar la investigación. La creación de repositorios accesibles a nivel mundial fomentaría la colaboración y el avance científico.
3. **Estándares y Protocolos Comunes:** El establecimiento de estándares y protocolos comunes para la simulación de la MD y la validación de los modelos de redes neuronales promovería la consistencia y la reproducibilidad de los resultados.⁴⁹
4. **Investigación Abierta:** La investigación abierta, en la que los hallazgos y los métodos se comparten públicamente, puede impulsar la innovación y la transparencia en el diseño de medicamentos.⁵⁰
5. **Cooperación Global:** La cooperación internacional en proyectos de investigación puede aprovechar la diversidad de talentos y recursos en todo el mundo. Esto es especialmente importante en la lucha contra enfermedades globales como el cáncer y las enfermedades infecciosas.⁵¹
6. **Énfasis en la Ética:** La investigación en ética relacionada con el diseño de medicamentos debe estar en el centro de las colaboraciones internacionales. Esto garantizará que las terapias sean seguras, equitativas y éticas en su aplicación.
7. **Educación y Formación Continua:** Invertir en la formación y educación continua de científicos en el uso de métodos computacionales para el diseño de medicamentos es esencial para garantizar que la próxima generación esté equipada para abordar los desafíos futuros.

Estas vías de colaboración e investigación pueden unir a la comunidad científica a nivel global en la búsqueda de soluciones innovadoras en el diseño de medicamentos. Al aprovechar la experiencia y los recursos de diferentes regiones y disciplinas, estamos mejor posicionados para enfrentar los desafíos y avanzar hacia terapias farmacéuticas más efectivas y personalizadas que beneficiarán a la humanidad en su conjunto.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Mientras contemplamos el horizonte del diseño de medicamentos en la era de la química computacional y las redes neuronales, se abre ante nosotros un emocionante camino hacia un futuro repleto de avances y oportunidades. A medida que avanzamos en esta revolución científica, es imperativo mantener una mirada hacia el futuro y entender

cómo estas innovaciones remodelarán la atención médica y la salud pública.

La lucha contra enfermedades globales, como el cáncer y las enfermedades infecciosas están en una posición más fuerte que nunca. Las herramientas computacionales están acelerando el descubrimiento de terapias revolucionarias que pueden cambiar el rumbo de la atención médica a nivel mundial. Sin embargo, enfrentamos desafíos importantes. La complejidad de los sistemas biomoleculares y la necesidad de una validación experimental siguen siendo obstáculos a superar. La ética y la equidad en el acceso a estas terapias son consideraciones cruciales que no podemos pasar por alto.

En el horizonte, vemos una colaboración global más sólida que nunca. Los científicos de diferentes países y disciplinas están uniendo fuerzas para abordar los problemas de salud más apremiantes de nuestro tiempo.⁵¹ La investigación abierta, la compartición de datos y la creación de estándares comunes impulsarán aún más esta colaboración. La formación y la educación en estas nuevas técnicas también son fundamentales para empoderar a la próxima generación de científicos y profesionales de la salud. Estamos forjando un camino hacia una atención médica más inteligente y personalizada, y es esencial que la comunidad científica se mantenga comprometida con la investigación y la innovación.

En última instancia, estamos en medio de una revolución que transformará la atención médica tal como la conocemos. El futuro promete tratamientos más efectivos, una atención más personalizada y la capacidad de abordar desafíos de salud global de manera más efectiva. A medida que avanzamos hacia este futuro, recordemos que la ciencia es una fuerza poderosa para el bienestar humano, y es nuestra responsabilidad continuar explorando los límites de lo posible en el diseño de medicamentos.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Gabriel J. Fuente-Gómez por nuestra extensa colaboración divulgando algunos de los conceptos mencionados en el artículo.

REFERENCIAS

1. Dias, D. A.; Urban, S.; Roessner, U., *A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites* 2012, 2 (2), 303-336.*
2. Rubin, R. P., *A brief history of great discoveries in pharmacology: in celebration of the centennial anniversary of the founding of the American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics. *Pharmacol. Rev.* 2007, 59 (4), 289-359.*
3. Baseden, K. A.; Tye, J. W., *Introduction to density functional*

- theory: Calculations by hand on the helium atom. *J. Chem. Educ.* **2014**, *91* (12), 2116-2123.
- Prieto-Martínez, F. D.; Arciniega, M.; Medina-Franco, J. L., Molecular docking: current advances and challenges. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas* **2018**, *21*.
 - Lamberti, V. E.; Fosdick, L. D.; Jessup, E. R.; Schauble, C. J., A hands-on introduction to molecular dynamics. *J. Chem. Educ.* **2002**, *79* (5), 601.
 - Schlender, M.; Hernandez-Villafuerte, K.; Cheng, C.-Y.; Mestre-Ferrandiz, J.; Baumann, M., How much does it cost to research and develop a new drug? A systematic review and assessment. *Pharmacoeconomics* **2021**, *39*, 1243-1269.
 - Shaker, B.; Ahmad, S.; Lee, J.; Jung, C.; Na, D., In silico methods and tools for drug discovery. *Comput. Biol. Med.* **2021**, *137*, 104851.
 - Chan, H. S.; Shan, H.; Dahoun, T.; Vogel, H.; Yuan, S., Advancing drug discovery via artificial intelligence. *Trends Pharm. Sci.* **2019**, *40* (8), 592-604.
 - Zhang, Y.; Luo, M.; Wu, P.; Wu, S.; Lee, T.-Y.; Bai, C., Application of computational biology and artificial intelligence in drug design. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23* (21), 13568.
 - Keith, J. A.; Vassilev-Galindo, V.; Cheng, B.; Chmiela, S.; Gastegger, M.; Müller, K.-R.; Tkatchenko, A., Combining machine learning and computational chemistry for predictive insights into chemical systems. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (16), 9816-9872.
 - Sanam, M.; Ashraf, S.; Saeed, M.; Khalid, A.; Abdalla, A. N.; Qureshi, U.; Ul-Haq, Z., Cebranopadol: An Assessment for Its Biased Activation Potential at the Mu Opioid Receptor by DFT, Molecular Docking and Molecular Dynamic Simulation Studies. *ChemistrySelect* **2023**, *8* (37), e202302090.
 - Cavalli, A.; Carloni, P.; Recanatini, M., Target-related applications of first principles quantum chemical methods in drug design. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (9), 3497-3519.
 - Kashyap, J.; Datta, D., Drug repurposing for SARS-CoV-2: a high-throughput molecular docking, molecular dynamics, machine learning, and DFT study. *J. Mater Science* **2022**, *57* (23), 10780-10802.
 - Murugan, N. A.; Podobas, A.; Gadioli, D.; Vitali, E.; Palermo, G.; Markidis, S., A review on parallel virtual screening softwares for high-performance computers. *Pharmaceuticals* **2022**, *15* (1), 63.
 - El Fadili, M.; Er-Rajji, M.; Kara, M.; Assouguem, A.; Belhassan, A.; Alotaibi, A.; Mrabti, N. N.; Fidan, H.; Ullah, R.; Ercisli, S., QSAR, ADMET In silico pharmacokinetics, molecular docking and molecular dynamics studies of novel bicyclo (aryl methyl) benzamides as potent GlyT1 inhibitors for the treatment of schizophrenia. *Pharmaceuticals* **2022**, *15* (6), 670.
 - Van Houten, J., A century of chemical dynamics traced through the nobel prizes. 1998: Walter kohn and john pople. *J. Chem. Educ.* **2002**, *79* (11), 1297.
 - Medvedev, M. G.; Bushmarinov, I. S.; Sun, J.; Perdew, J. P.; Lyssenko, K. A., Density functional theory is straying from the path toward the exact functional. *Science* **2017**, *355* (6320), 49-52.
 - Mardirossian, N.; Head-Gordon, M., Thirty years of density functional theory in computational chemistry: an overview and extensive assessment of 200 density functionals. *Mol. Phys.* **2017**, *115* (19), 2315-2372.
 - Domingo, L. R.; Ríos-Gutiérrez, M.; Pérez, P., Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity. *Molecules* **2016**, *21* (6), 748.
 - Vennelakanti, V.; Nazemi, A.; Mehmood, R.; Steeves, A. H.; Kulik, H. J., Harder, better, faster, stronger: Large-scale QM and QM/MM for predictive modeling in enzymes and proteins. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2022**, *72*, 9-17.
 - Huang, B.; Von Lilienfeld, O. A., Ab initio machine learning in chemical compound space. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (16), 10001-10036.
 - Kar, R. K., Benefits of hybrid QM/MM over traditional classical mechanics in Pharmaceutical systems. *Drug Discovery Today* **2023**, *28* (1), 103374.
 - Anighoro, A. (2020). Underappreciated Chemical Interactions in Protein-Ligand Complexes. In: Heifetz, A. (eds) Quantum Mechanics in Drug Discovery. Methods in Molecular Biology, vol 2114. Humana, New York, NY.
 - Yang, C.; Chen, E. A.; Zhang, Y., Protein-ligand docking in the machine-learning era. *Molecules* **2022**, *27* (14), 4568.
 - André, J.-M., The Nobel Prize in Chemistry 2013: The Alliance of Newton's Apple and Schrödinger's Cat. *Chem. Int.* **2014**, *36* (2), 2-7.
 - Salo-Ahen, O. M.; Alanko, I.; Bhadane, R.; Bonvin, A. M.; Honorato, R. V.; Hossain, S.; Juffer, A. H.; Kabelev, A.; Lahtela-Kakkonen, M.; Larsen, A. S., Molecular dynamics simulations in drug discovery and pharmaceutical development. *Processes* **2020**, *9* (1), 71.
 - Durrant, J. D.; McCammon, J. A., Molecular dynamics simulations and drug discovery. *BMC biology* **2011**, *9* (1), 1-9.
 - Yang, X.; Wang, Y.; Byrne, R.; Schneider, G.; Yang, S., Concepts of artificial intelligence for computer-assisted drug discovery. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (18), 10520-10594.
 - Walczak, S., Artificial neural networks. In *Advanced methodologies and technologies in artificial intelligence, computer simulation, and human-computer interaction*, IGI global: 2019; pp 40-53.
 - Kim, J.; Park, S.; Min, D.; Kim, W., Comprehensive survey of recent drug discovery using deep learning. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22* (18), 9983.
 - Mater, A. C.; Coote, M. L., Deep learning in chemistry. *J. Chem. Inf. Model.* **2019**, *59* (6), 2545-2559.
 - Kulichenko, M.; Smith, J. S.; Nebgen, B.; Li, Y. W.; Fedik, N.; Boldyrev, A. I.; Lubbers, N.; Barros, K.; Tretiak, S., The rise of neural networks for materials and chemical dynamics. *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, *12* (26), 6227-6243.
 - Jiménez-Luna, J.; Grisoni, F.; Schneider, G., Drug discovery with explainable artificial intelligence. *Nat. Mach. Intell.* **2020**, *2* (10), 573-584.
 - Deng, T.; Jia, G.-z., Prediction of aqueous solubility of compounds based on neural network. *Mol. Phys.* **2020**, *118* (2), e1600754.
 - Pu, L.; Naderi, M.; Liu, T.; Wu, H.-C.; Mukhopadhyay, S.; Brylinski, M., e toxpred: A machine learning-based approach to estimate the toxicity of drug candidates. *BMC Pharmacol. Toxicol.* **2019**, *20*, 1-15.
 - Irwin, J. J.; Sterling, T.; Mysinger, M. M.; Bolstad, E. S.; Coleman, R. G., ZINC: a free tool to discover chemistry for biology. *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52* (7), 1757-1768.
 - Zhavoronkov, A.; Ivanenkov, Y. A.; Aliper, A.; Veselov, M. S.; Aladinskiy, V. A.; Aladinskaya, A. V.; Terentiev, V. A.; Polykovskiy, D. A.; Kuznetsov, M. D.; Asadulaev, A., Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nat. biotechnol.* **2019**, *37* (9), 1038-1040.
 - Wang, H.; Liu, H.; Ning, S.; Zeng, C.; Zhao, Y., DLSSAffinity: protein-ligand binding affinity prediction via a deep learning model. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2022**, *24* (17), 10124-10133.
 - Sabe, V. T.; Ntombela, T.; Jhamba, L. A.; Maguire, G. E.; Govender, T.; Naicker, T.; Kruger, H. G., Current trends in computer aided drug design and a highlight of drugs discovered via computational techniques: A review. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *224*, 113705.
 - Arshia, A. H.; Shadravan, S.; Solhjoo, A.; Sakhteman, A.; Sami, A., De novo design of novel protease inhibitor candidates in the treatment of SARS-CoV-2 using deep learning, docking, and molecular dynamic simulations. *Comput. Biol. Med.* **2021**, *139*, 104967.
 - Liu, G.; Catacutan, D. B.; Rathod, K.; Swanson, K.; Jin, W.;

- Mohammed, J. C.; Chiappino-Pepe, A.; Syed, S. A.; Fragis, M.; Rachwalski, K., [Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting *Acinetobacter baumannii*](#). *Nat. Chem. Biol.* **2023**, 1-9.
42. Copeland, M. M.; Do, H. N.; Votapka, L.; Joshi, K.; Wang, J.; Amaro, R. E.; Miao, Y., [Gaussian accelerated molecular dynamics in OpenMM](#). *J. Phys. Chem. B* **2022**, *126* (31), 5810-5820.
43. Thomas, M., Boardman, A., Garcia-Ortegon, M., Yang, H., de Graaf, C., Bender, A. (2022). [Applications of Artificial Intelligence in Drug Design: Opportunities and Challenges](#). In: Heifetz, A. (eds) *Artificial Intelligence in Drug Design*. Methods in Molecular Biology, vol 2390. Humana, New York, NY.
44. Arantes, P. R.; Polêto, M. D.; Pedebos, C.; Ligabue-Braun, R., [Making it rain: cloud-based molecular simulations for everyone](#). *J. Chem. Inf. Model.* **2021**, *61* (10), 4852-4856.
45. Hosny, A.; Aerts, H. J., [Artificial intelligence for global health](#). *Science* **2019**, *366* (6468), 955-956.
46. Blanco-Gonzalez, A.; Cabezon, A.; Seco-Gonzalez, A.; Conde-Torres, D.; Antelo-Riveiro, P.; Pineiro, A.; Garcia-Fandino, R., [The role of ai in drug discovery: challenges, opportunities, and strategies](#). *Pharmaceuticals* **2023**, *16* (6), 891.
47. Yver, A., [Osimertinib \(AZD9291\)—a science-driven, collaborative approach to rapid drug design and development](#). *Annals of Oncology* **2016**, *27* (6), 1165-1170.
48. Yazdanpanah, N.; Rezaei, N., [Interdisciplinary Approaches in Cancer Research](#). Springer: 2022.
49. Artrith, N.; Butler, K. T.; Coudert, F.-X.; Han, S.; Isayev, O.; Jain, A.; Walsh, A., [Best practices in machine learning for chemistry](#). *Nat. Chem.* **2021**, *13* (6), 505-508.
50. Walters, W. P.; Murcko, M., [Assessing the impact of generative AI on medicinal chemistry](#). *Nat. biotechnol.* **2020**, *38* (2), 143-145.
51. Melissa, L. B.; Daren, F.; Matteo, F.; Mihajlo, F.; Lizb , K.; Matthew, C. R.; The, C. M. C.; John, D. C.; Alpha, A. L.; Nir, L.; Annette von, D.; Frank von, D., [Open Science Discovery of Potent Non-Covalent SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors](#). *bioRxiv* **2023**, 2020.10.29.339317.

BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

De Vivo, M.; Masetti, M.; Bottegoni, G.; Cavalli, A., [Role of molecular dynamics and related methods in drug discovery](#). *Journal of medicinal chemistry* **2016**, *59* (9), 4035-4061.

Schneider, P.; Walters, W. P.; Plowright, A. T.; Sieroka, N.; Listgarten, J.; Goodnow Jr, R. A.; Fisher, J.; Jansen, J. M.; Duca, J. S.; Rush, T. S., [Rethinking drug design in the artificial intelligence era](#). *Nature Reviews Drug Discovery* **2020**, *19* (5), 353-364.

Doytchinova, I., [Drug Design—Past, Present, Future](#). *Molecules* **2022**, *27* (5), 1496.

Askr, H.; Elgeldawi, E.; Aboul Ella, H.; Elshaier, Y. A.; Gomaa, M. M.; Hassanien, A. E., [Deep learning in drug discovery: an integrative review and future challenges](#). *Artificial Intelligence Review* **2023**, *56* (7), 5975-6037.

Sadybekov, A. V.; Katritch, V., [Computational approaches streamlining drug discovery](#). *Nature* **2023**, *616* (7958), 673-685.