

## EL MODELADO MOLECULAR: UNA HERRAMIENTA PARA LA MEJORA Y OBTENCIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS

### *Molecular Modeling: a Tool for Improving and Obtaining New Drugs*

Dr. D. José Luis LÓPEZ PÉREZ

Universidad de Salamanca

El modelado molecular es un término general que engloba métodos teóricos y técnicas computacionales para modelar, imitar y predecir el comportamiento de las moléculas.

Esta herramienta es en la actualidad un procedimiento imprescindible en los procesos de descubrimiento y desarrollo de los fármacos. En función del nivel de conocimiento del problema planteado se utilizan dos estrategias, el diseño basado en ligandos y el diseño basado en la diana. El primero se aplica cuando se dispone de una serie de ligandos que poseen afinidad por la misma diana terapéutica y se unen en el mismo sitio, mientras que el segundo se utiliza cuando se dispone de la estructura tridimensional de la diana. La posibilidad de cuantificar la energía de interacción de un ligando con su diana en un ordenador ha hecho

posible llevar a cabo chequeos virtuales preliminares de millones de compuestos y, de esta manera, seleccionar aquellos que presenten mejores perspectivas para realizar ensayos biológicos con un número mucho más reducido de sustancias.

La necesidad de desarrollar fármacos innovadores en el menor tiempo posible, junto a la reducción de costos, ha hecho que las compañías farmacéuticas presten una mayor atención a la primera fase del descubrimiento, la identificación y optimización de líderes. Mientras que el cribado de alta eficacia («High Throughput Screening», HTS) de grandes quimiotecas sigue siendo la principal estrategia de la industria farmacéutica, el cribado virtual va teniendo un impacto cada vez mayor y se ha convertido en una tecnología

computacional establecida en el descubrimiento de nuevos fármacos.

Inicialmente el cribado virtual se realizaba sobre la base de datos que contenía las colecciones de compuestos propiedad de la propia compañía farmacéutica. La existencia de quimiotecas de libre acceso en la red ha abierto la posibilidad de llevar a cabo esta metodología sobre compuestos procedentes de otras fuentes, como casas comerciales de reactivos o bases de datos públicas. La reciente generación de quimiotecas virtuales que comprenden tanto moléculas reales como moléculas generadas de forma sistematizada que todavía no han sido sintetizadas ha conducido

al desarrollo del concepto de espacio químico-medicinal, en el que a imitación del espacio cósmico, cada molécula ocupa una posición espacial que viene determinada por sus propiedades. De esta manera, se generan cantidades astronómicas de compuestos que han de ser cribadas descartando aquellos compuestos que no poseen propiedades «druglikeness». Se puede afirmar que el espacio químico ha abierto una puerta sin precedentes sobre la diversidad estructural que puede conducir al descubrimiento de nuevos fármacos que resulten innovadores desde el punto de vista estructural.