

# LA BIOINFORMÁTICA Y LAS MOLÉCULAS DE LA VIDA

Pilar Vianey Garcia-Miranda

Escuela de Biología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

[miranda.pilarvianey@gmail.com](mailto:miranda.pilarvianey@gmail.com)

## RESUMEN

La bioinformática juega un rol tan fundamental en el mundo en el que vivimos que no solo impacta en la vida cotidiana sino también en los cuidados de la salud. En las últimas décadas, se ha experimentado un avance en el desarrollo de las ciencias biomédicas, biotecnológicas y la industria farmacéutica. Este crecimiento acelerado se debe en gran parte a la contribución de la bioinformática junto a nuevas tecnologías de secuenciamiento masivo. En el siguiente trabajo se muestra de una manera resumida como se está aplicando la bioinformática hoy en día, enfocado en el desarrollo de fármacos. Se muestran algunos visualizadores moleculares, cada uno tiene características específicas y en conjunto pueden funcionar de una mejor manera.

Palabras clave: Tecnología, Programas informáticos, Nuevos Fármacos, Biomoléculas, Visualizadores Moleculares.

## ABSTRACT

The bioinformatics plays a fundamental roll in today´s world because it affects not only at the daily life but also at the citizens health. In the last decades, there has been an extraordinary advance in the development of the biological sciences, biotechnologies and the pharmaceutical industry. This accelerated growth has become possible mostly by the bioinformatics participation next to the new technologies of the massive sequencing. The following article summarizes how the bioinformatics has been applied today, focused on the development of drugs. There are also some examples of molecular viewers, each one has specific characteristics and together can work in a complementary way.

Keywords: Technology, Bioinformatic Programs, New Drugs, Biomolecules, Molecular Viewers.

## INTRODUCCIÓN

Existen varios términos que son utilizados indistintamente por la comunidad científica para referirse al concepto de bioinformática, por ejemplo, biología computacional. Paulien Hogeweg acuñó el término bioinformática en 1970 para referirse al estudio del procesamiento de información en sistemas biológicos. El concepto de bioinformática fue replanteado para referirse a la creación de bases de datos biológicos como GenBank en 1982 (Oscar Antonio Casanella Saint-Blancard, 2015).

Las computadoras se hicieron esenciales en biología molecular cuando las secuencias de proteínas estuvieron disponibles después de que Frederick Sanger determinara la secuencia de la insulina en los años 50's. La comparación múltiple de secuencia de forma manual es impráctica. Una pionera en este campo fue Margaret Oakley Dayhoff, quien junto con David Lipman, director del Centro Nacional de Información Biotecnológica, son considerados los padres de la bioinformática. (Oscar Antonio Casanella Saint-Blancard, 2015)..

Dayhoff creó una de las primeras bases de datos de secuencias de proteínas (inicialmente publicada como un libro) y desarrolló métodos de alineamiento de secuencias y evolución molecular. Otro contribuidor temprano a la bioinformática fue Elvin A. Kabat, pionero del análisis de secuencias biológicas en los años setenta, con sus volúmenes completos de secuencias de anticuerpos publicados con Tai Te Wu entre 1980 y 1991. (Oscar Antonio Casanella Saint-Blancard, 2015).

Actualmente las computadoras son componentes esenciales de las investigaciones biológicas. Las manos humanas son sustituidas por «manos robóticas», las cuales ofrecen un sinnúmero de ventajas, entre las que se encuentran la disminución de errores aleatorios, aumento de la reproducibilidad, disminución de la probabilidad de contaminación, aumento de la precisión y el ahorro de tiempo. El hombre está cada vez más centrado en el diseño experimental, para luego enfrentar el análisis e interpretación de datos. Los experimentos dentro de las ramas de la ciencia llamadas «ómicas» (como la genómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica) son ejecutados de forma automática por equipos, que generan cientos de miles de datos. Para poder llegar a extraer información y conocimiento de ellos es imprescindible el uso de computadoras. «El desarrollo tecnológico está alterándolo todo, desde lo económico y lo político hasta lo psicosocial; la vida íntima de las personas, los patrones de consumo, la reproducción humana, la extensión de la vida y sus límites con la muerte. La tecnología lo invade todo en el mundo contemporáneo» (Jover, 2002).

### **Las herramientas bioinformáticas clásicas y su evolución**

El mercado de la bioinformática a nivel mundial ha evolucionado con un crecimiento anual acumulado del 15% en los últimos años, su tasa de crecimiento aumentó hasta un 24%, del cual el mercado global fue 6,4 millones de euros en 2014 (gráfico 1).

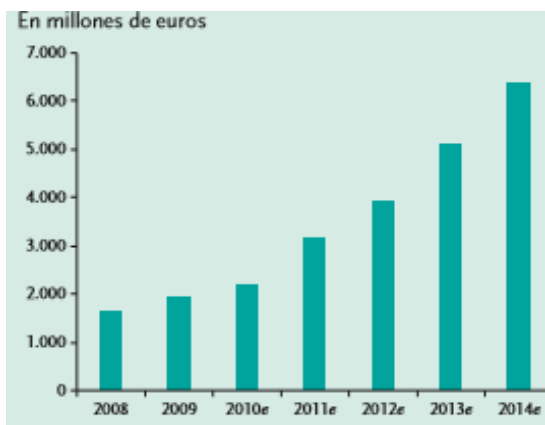


Gráfico 1. Facturación global del sector bioinformático, incluidos software, servicios, contenidos e infraestructura IT (Naval, 2014).

### Descubrimiento de fármacos y quimioinformática.

Se estima que la aplicación de métodos bioinformáticos en el descubrimiento de fármacos pueda reducir los costes de desarrollo de nuevos medicamentos en un 33%, y el tiempo de desarrollo en un 30%. Estos métodos están basados en la predicción del efecto de los compuestos sobre las redes biológicas humanas y en cómo estas modulaciones de la red están relacionadas con los efectos observables deseados (curación de las enfermedades) e indeseados (problemas de efectos adversos). En una primera etapa, las herramientas bioinformáticas permitirán el modelado de compuestos que inhiban específicamente las proteínas o mecanismos que deseamos, sin modificar o alterar el comportamiento de otras partes de la red. Desde otro enfoque, permitirán conocer exactamente cómo los compuestos actuales (o aquellos que se encuentren en productos naturales o se desarrollen por química sintética) interactúan con sus dianas terapéuticas. Adicionalmente, la tendencia futura de las agencias reguladoras EMA (European Medicines Agency) y FDA (Food and drug administration) es pedir una justificación del mecanismo de acción de los fármacos

basada en la predicción de eficacia y seguridad mediante métodos de biología de sistemas. Las agencias quieren optimizar los esfuerzos en investigación y discriminar los proyectos de desarrollo de nuevos medicamentos cada vez en etapas más iniciales, con el objetivo de optimizar esfuerzos económicos y no poner en peligro la salud de los pacientes con compuestos que tienen un potencial de efectos adversos elevado (Naval, 2014).

### Modelado molecular de compuestos con actividad biológica

Entender el modo de acción de moléculas activas a nivel molecular tiene gran interés científico y práctico. Una de las aplicaciones es proponer cambios específicos a las estructuras químicas para ayudar a incrementar su afinidad con la diana terapéutica y, en principio, aumentar su actividad biológica. Típicamente, los objetivos de esta línea de investigación son tres: 1) encontrar nuevos compuestos líder para su posterior optimización; 2) identificar compuestos selectivos; y 3) optimizar la actividad biológica de compuestos activos. Para alcanzar estos objetivos, y dependiendo de la información experimental disponible se emplea con frecuencia acoplamiento molecular automatizado (en inglés *molecular docking*), cribado o filtrado computacional de colecciones de compuestos (*virtual screening*) y modelado del farmacóforo (*pharmacophore modeling*). (J. L. Medina-Franco, Fernández-de Gortari, & Naveja, 2015)

Un estudio reciente calcula que se necesitan entre 500 y 2.000 millones de dólares (entre 367 y 1.470 millones de euros) para sacar un nuevo medicamento al mercado (Paiardini-Alessandro, 2010). El gigante farmacéutico Pfizer, por

ejemplo, invirtió más de 1.000 millones de dólares (735 millones de euros) en la investigación y el desarrollo de su fármaco estrella contra el colesterol, Lipitor. Además, un fármaco prometedor puede acabar desechado incluso después de llegar a las pruebas clínicas con voluntarios humanos, con un coste inmenso para la compañía farmacéutica que lo ha desarrollado. Por eso, las empresas están tratando de reducir el riesgo de bancarota mediante el uso de modelos teóricos de ordenador para el desarrollo de fármacos en vez de malgastar recursos y dinero en el mundo real.

Intelligent Pharma fue fundada como una empresa de desarrollo de soluciones computacionales a medida para empresas farmacéuticas o biotecnológicas. Sin embargo, en el último año, ésta ha desarrollado cuatro paquetes informáticos, estandarizados, especializados en diferentes ámbitos del diseño molecular, como son: el virtual *screening* basado en ligando, el virtual screening basado en receptor, química combinatoria virtual y data mining. Por esto, en la actualidad, Intelligent Pharma ofrece estas cuatro soluciones a sus clientes, además de continuar ofreciendo desarrollos a medida (BiotechMagazine, 2009).

### **Diseño de fármacos basados en la diana biológica**

Estas técnicas se utilizan cuando se conoce la estructura diana biológica con la cual va a interactuar el futuro fármaco, conocida también como acoplamiento molecular o docking. El acoplamiento molecular considera a la diana biológica como una entidad rígida, por lo que los modelos derivados de esta metodología serán limitados por esta consideración; sin embargo, actualmente hay programas que

permiten considerar residuos móviles dentro del cálculo (Mancillas, 2014).

### **Diseño de fármacos basados en ligando**

Estas técnicas se utilizan cuando no se conoce la estructura de la diana biológica con la cual va a interactuar el futuro fármaco y a su vez se cuenta con una batería de compuestos que presentan la misma actividad bajo posiblemente, el mismo mecanismo. Dentro de estas técnicas contamos con el análisis farmacofórico y las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR).

El análisis farmacofórico se realiza para identificar las características estructurales que le confieren la actividad farmacológica a un grupo de compuestos. (Mancillas, 2014).

### **Visualizadores moleculares**

UCSF Chimera es un programa altamente extensible para la visualización interactiva y el análisis de estructuras moleculares (Figura 1), incluyendo mapas de densidad, ensambles supramoleculares, alineación de secuencias, resultados de acoplamiento, trayectorias y conjuntos de conformación. Se pueden generar animaciones e imágenes de alta calidad.. Chimera es desarrollado por el Recurso de Biocomputación, Visualización e Informática (RBVI, por sus siglas en inglés), fundado por el Instituto Nacional de Salud (INH) (National Institutes of Health, 2004).

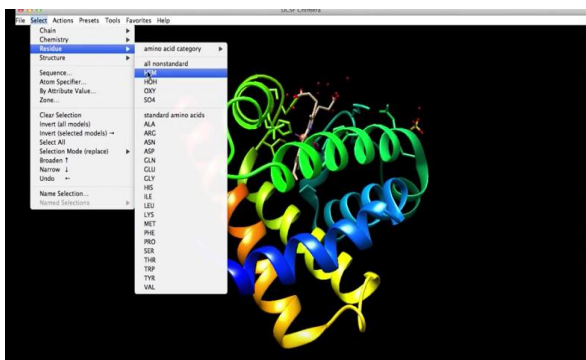


Figura 1. Visualización a través de Chimera Estructura de Oximioglobina (código PDB:1MBO).

VMD está diseñado para el modelado, la visualización y el análisis de sistemas biológicos tales como proteínas, ácidos nucleicos, conjuntos de bicapa de lípidos, etc. Se puede utilizar para ver moléculas más generales. VMD ofrece una amplia variedad de métodos para la representación y configuración gráfica de coloreado de una molécula y una amplia gama de representaciones moleculares: puntos y líneas simples, esferas y cilindros de CPK, bonos de regaliz, tubos columna vertebral y cintas, dibujos animados, y otros. VMD se puede utilizar para animar y analizar la trayectoria de una simulación de dinámica molecular (Figura 2). En particular, VMD puede actuar como interfaz gráfica para un programa de MD externo mostrando y animando una simulación de una molecula desde un equipo remoto (The National Institute of General Medical Sciences Of the National Institutes of Healt, 2014).

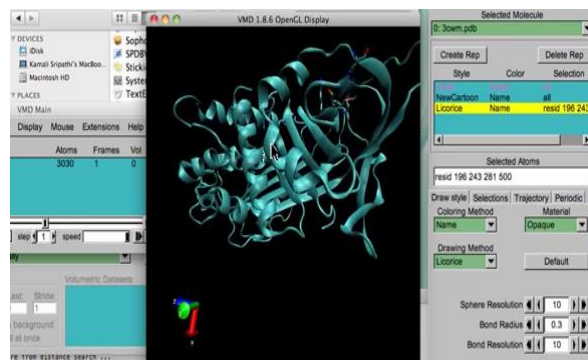


Figura 2. Visualización a través de VMD Estructura de alfa-1-antitripsina (código PDB: 3CWM).

Swiss-PdbViewer (también conocido como DeepView) es una aplicación que proporciona una interfaz fácil de usar que permite analizar varias proteínas al mismo tiempo. Las proteínas se pueden superponer con el fin de deducir las alineaciones estructurales y comparar sus sitios activos o cualquier parte relevante. Se puede obtener mutaciones de aminoácidos, enlaces de hidrógeno, ángulos y distancias entre los átomos, gracias a la interfaz gráfica y un menú interactivo.

DeepView ha sido desarrollado desde 1994 por Nicolas Guex, y está estrechamente vinculada a SWISS-MODEL, un servidor de modelado de homología automatizado desarrollado en el Instituto Suizo de Bioinformática (SIB) en el Grupo de Bioinformática Estructural en el Biozentrum en Basilea (Guex, N. and Peitsch, M.C., 1997).

AutoDock es un conjunto de programas diseñados para predecir la forma en que pequeñas moléculas, como sustratos o candidatas a fármacos, se unen a un receptor biológico de estructura tridimensional conocida (figura 3). Además de utilizarlos para el acoplamiento, se pueden visualizar las

cuadrículas de afinidad atómica. Esto puede ayudar, por ejemplo, a guiar a los químicos sintéticos orgánicos a diseñar mejores aglutinantes (AutoDock, 1989).

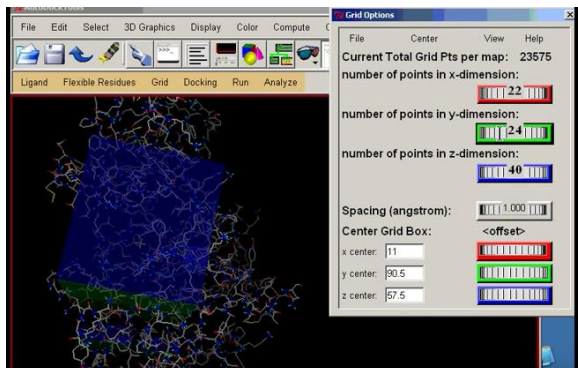


Figura 3. Predicción de la proteína IIEP, acoplada con el fármaco Imatinib.

### Diseño de fármacos asistidos por computadora

El diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC) tiene como objetivos el diseño, optimización y selección de compuestos con actividad biológica. El DIFAC forma parte de un esfuerzo multidisciplinario y tiene numerosas aplicaciones específicas durante el proceso de desarrollo de fármacos. A la fecha ha tenido contribuciones significativas en el diseño de fármacos que se encuentran en uso clínico. Es por eso que DIFAC cobra cada vez mayor importancia en la investigación que se hace en la industria farmacéutica, en universidades y centros de investigación. (J. L. Medina-Franco et al., 2015).

Entre los programas informáticos basados en el diseño de fármacos se encuentran

GRID: Programa basado en el diseño *de novo*, valioso para encontrar posibles sitios de unión de una macromolécula. Actualmente, se está trabajando en

proyectos que explotan el potencial del procesador 'Cell' (Sony-Toshiba-IBM) de la videoconsola Playstation 3 (PS3), que permite desarrollar computación GRID (González, 2013).

HELIOS: Plataforma web creada por la empresa Intelligent Pharma, en la cual el usuario puede introducir una molécula con cierta actividad biológica y este software retorna una lista de moléculas que se comportan igual biológicamente, pero que son completamente diferentes a nivel de su estructura química, es decir, análogos no estructurales. También es capaz de buscar moléculas alternativas a productos naturales difíciles de sintetizar (González, 2013).

SELENE, CHIRON y BIOMOL-HTCM entre muchos otros, son también programas empleados en el diseño de fármacos (González, 2013).

### Aplicaciones exitosas del diseño de fármacos asistido por computadora.

Para muchas enfermedades se conocen estructuras tridimensionales de potenciales sitios de acción de fármacos. En diversas ocasiones los cálculos computacionales han tenido un papel muy importante en la investigación de moléculas que se unen a estos blancos y que actualmente se encuentran en uso clínico. Por ejemplo, el diseño de fármacos asistido por computadora ya ha tenido contribuciones notables en el tratamiento del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en infecciones por el virus de la influenza y en el tratamiento del glaucoma. (J.-L. Medina-Franco, 2007).

Fármacos contra el sida.

El mayor número de aplicaciones exitosas del diseño basado en la estructura del receptor con la ayuda de métodos computacionales ha ocurrido hasta ahora en el campo del tratamiento del SIDA. Poco después de que se detectaran los primeros casos a principios de la década de los ochenta, se encontró que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el causante de esta enfermedad. Hay diversos blancos moleculares sobre los cuales pueden interactuar fármacos para detener la infección causada por este virus. Uno de ellos es la enzima proteasa del VIH, que interviene en la maduración de las partículas virales. La estructura tridimensional de esta enzima se dio a conocer a finales de la década de los ochenta (J.-L. Medina-Franco, 2007).

#### Saquinavir

Hacia 1990 se reportó una de las primeras aplicaciones del diseño basado en la estructura de esta enzima con el desarrollo del compuesto entonces llamado Ro 31-8959. Este diseño culminó cinco años después con la aprobación del saquinavir como el primer inhibidor de la proteasa del VIH utilizado en el tratamiento del sida (Figura 4).

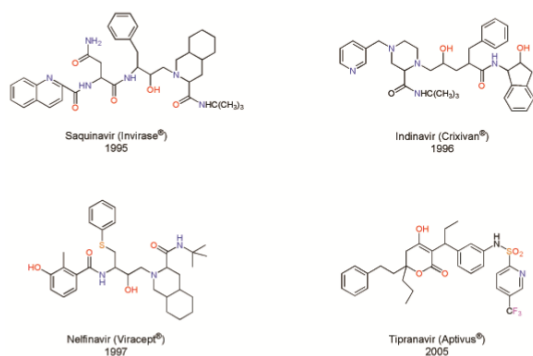


Figura 4. Ejemplos de fármacos empleados en el tratamiento del sida que inhiben a la proteasa del

VIH. Se muestra el nombre comercial entre paréntesis y el año de aprobación.

A partir de la estructura tridimensional de esta enzima se han diseñado y aprobado para su uso clínico ocho inhibidores de la proteasa de VIH. El inhibidor de más reciente aprobación es el tipranavir (Aptivus®), cuyo uso clínico se autorizó en Estados Unidos el 22 de junio de 2005 (Figura 5). El uso de métodos computacionales, aunado al análisis estructural y síntesis química, ha participado en forma muy importante en la investigación que produjo estos fármacos. Los estudios computacionales han involucrado, generalmente, análisis gráficos de las estructuras tridimensionales y cálculos de energía. Resulta muy interesante el desarrollo del indinavir, que involucró la predicción correcta de la actividad biológica de diversas moléculas utilizando cálculos teóricos (J.-L. Medina-Franco, 2007)

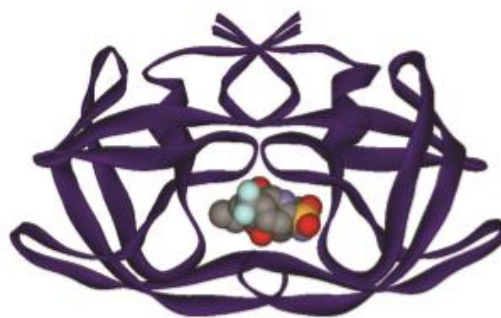


Figura 5. Estructura de la proteasa del VIH unida al tipranavir (Aptivus®) (código PDB: 1D4S).

#### Situación actual y Tendencias futuras del diseño de fármacos.

El avance sostenido que ha experimentado la bioquímica y la biología molecular en

cuanto a la identificación de macromoléculas dianas, la identificación de secuencias de nucleótidos y aminoácidos, llegando en algunos casos, a la elucidación a nivel atómico de su estructura y del complejo fármaco-receptor; unido a los poderosos sistemas computacionales, que haciendo uso de esta información pueden crear modelos tridimensionales del ligando y del receptor; hacen posible en la actualidad, el estudio de preferencias configuracionales, de la naturaleza y las magnitudes de las fuerzas interatómicas que gobiernan su interacción, así como el comportamiento dinámico de este complejo. Estos procedimientos ayudan al mejor entendimiento del comportamiento de estos sistemas a nivel subcelular, permitiendo establecer comparaciones entre los datos teóricos y los experimentales, e incluso realizar predicciones cuantitativas. Teniendo en cuenta los avances que promete tener la farmacología molecular, es de suponer que el futuro del diseño de fármacos no esté destinado como hasta el presente, a la obtención de sustancias que puedan ser reconocidas por los receptores o que modulen la síntesis, metabolismo o recaptación de los neurotransmisores, sino que estará orientado a obtener sustancias que actúen sobre los sistemas enzimáticos activadores de la cascada de eventos que lleva consigo una respuesta farmacológica. Entiéndase por sistemas enzimáticos activadores de la cascada de eventos a las proteínas G o cualquiera de sus subunidades, las enzimas formadoras de mensajeros secundarios, las proteínas quinasas entre otras. El influir mediante estos fármacos sobre estos mecanismos intermediarios entre el receptor y el

efector, pueden dar origen a sustancias muy selectivas que operen selectivamente sobre las células que padezcan la disfunción. El hecho de que no siempre es mejor actuar sobre los receptores lo sugiere el hecho de que frente a una exposición continua del agonista o del antagonista, se produzcan fenómenos de desensibilización o súper sensibilidad, que pueden ser responsables de nuevas alteraciones fisiológicas. (Escalona, Carrasco, & Padrón, 2010).

Otras aplicaciones de la bioinformática.

- Análisis de secuencias.
- Anotación de genomas.
- Biología evolutiva computacional.
- Medición de la biodiversidad.
- Análisis de expresión génica.
- Análisis de la regulación.
- Análisis de la expresión de proteínas.
- Análisis de mutaciones en el cáncer.
- Predicción de la estructura de las proteínas.
- Genómica comparativa.
- Modelado de sistemas biológicos.
- Análisis de imagen de alto rendimiento.
- Acoplamiento proteína-proteína.

¿Qué beneficios puede producir el estudio del genoma?

Todas las enfermedades tienen un componente genético, puede ser hereditario o como resultado de la respuesta del organismo a los estímulos del medio como las toxinas o los virus. El valor del proyecto para descifrar el genoma humano consiste en posibilitar a los investigadores localizar, con precisión, los errores en los genes que producen o



contribuyen a la aparición de las enfermedades en los seres humanos.

Su objetivo final es utilizar esta información para desarrollar nuevas formas de tratar, curar o prevenir los miles de enfermedades que afligen a la humanidad. Pero el camino desde la identificación de los genes hasta la obtención de los tratamientos efectivos es largo y está cargado de desafíos.

La exploración de las funciones de cada gen humano revelará cómo los genes defectuosos causan las enfermedades. Con este conocimiento, los esfuerzos comerciales se dirigen hacia el desarrollo de una nueva generación terapéutica basada en los genes. El diseño de los medicamentos experimenta una revolución en la medida en que los investigadores crean nuevas clases de drogas basadas en el uso de la información disponible sobre la función de los genes y las proteínas. Las drogas dirigidas a sitios específicos del cuerpo prometen tener menos efectos colaterales que muchas de las medicinas actuales.

El potencial para utilizar los propios genes en el tratamiento de las enfermedades (la terapia genética) es la aplicación más emocionante de la ciencia del ADN. Ha capturado la imaginación del público y de la comunidad biomédica. Este campo, en rápido desarrollo, se revela con un gran potencial para tratar o aún para curar enfermedades genéticas o adquiridas, mediante el uso de genes normales para reemplazar o complementar un gen defectuoso o bien, para reforzar la inmunidad a las enfermedades (por ejemplo, agregando un gen que suprima el crecimiento de un tumor). En esencia, la terapia génica es la introducción de genes

en el ADN de una persona para tratar enfermedades. (Andalia & Jorge, 2004)

Se pueden obtener genomas por un módico precio, pero la parte costosa del proceso es el análisis de esos genomas. A pesar de la relevancia de esta disciplina, que es capaz de predecir la incidencia de mutaciones en enfermedades tan graves como el cáncer, es difícil obtener financiación para su desarrollo. Análisis de genomas para cánceres individuales y su importancia para la salud en el futuro

Una de las vertientes más interesantes en las que trabaja el Director del Instituto Nacional de Bioinformática, Alfonso Valencia, es en la posibilidad de secuenciar los tumores de algunos pacientes con el objetivo de encontrar las dotaciones específicas que en ese individuo en concreto lo relacionan con su cáncer y con un posible fármaco.

Se ha observado que los fármacos afectan de manera distinta a cada individuo. Una aspirina puede provocar, según la fisiología, determinada en gran medida por el genoma de cada uno, efectos beneficiosos, perjudiciales o incluso la muerte.

La medicina personalizada consiste en encontrar para cada individuo cuáles son las mutaciones que han originado el cáncer, qué relación tienen con alteraciones en la función de proteínas y qué fármacos pueden ser los que controlen los defectos de esas proteínas.

“Estos avances, que podrían parecer futuristas, se están aplicando hoy en día en España. Gracias al análisis del DNA ya se están recetando fármacos más adecuados para determinados casos de cáncer en algunos casos de tratamientos experimentales”, asegura Valencia. (Valencia, 2013).

El análisis de microarray de ADN puede generar en un solo ensayo decenas de miles de datos sobre la actividad de los genes o sobre las diferentes mutaciones que presentan (figura 6). Los estudios de farmacogenética tratan de asociar perfiles de mutaciones o polimorfismos de grupos poblacionales o individuos con la respuesta que estos presentan a la ingestión de un fármaco. Se calcula que el número de variaciones en una sola posición del ADN en el genoma humano podría superar los 4 millones -0,1% de diferencias genéticas entre diferentes individuos (Andalia & Jorge, 2004).

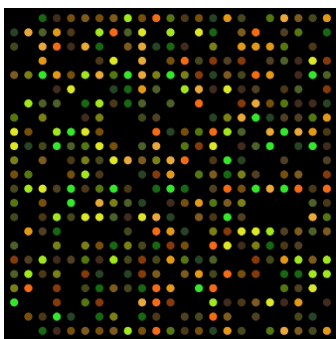


Figura 6. Ejemplo de microarray, se indica generalmente mediante fluorescencia.

## CONCLUSIÓN

Poco a poco se ha demostrado como la ciencia y la tecnología van de la mano y avanzan de una forma increíblemente rápida, gracias a esto muchas personas han podido obtener una mejor calidad de vida. En cuanto a la bioinformática se puede utilizar para resolver problemas en el campo biológico, del cual lo más utilizado es en el estudio del genoma y el desarrollo de fármacos.

El procedimiento para desarrollar un nuevo fármaco es muy largo y requiere de una gran inversión, con el uso de la bioinformática se desea llegar al producto de una forma más corta, eficaz y sobre todo económica.

## AGRADECIMIENTOS

A la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, al instituto de ciencias El presente trabajo fue realizado bajo la supervisión del Dr. Enrique González Vergara, a quien me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento por el apoyo y sus conocimientos del tema.

## ACKNOWLEDGEMENT

To the Institute of Science of the Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, were this study was conducted under the supervision of Dr. Enrique González Vergara, whom I would like to express my deepest appreciation for the support and knowledge of the subject.

## GLOSARIO

Transcriptómica: Estudio del conjunto de ARN (ARNr, ARNt, ARNm, ARNi, miARN) que existe en una célula, tejido u órgano.

Proteómica: Estudio a gran escala de las proteínas, en particular de su estructura y función.

Metabólica: estudio sistemático de las huellas únicas que dejan los procesos celulares específicos en su paso.

Quimioinformática: Uso de computadoras y técnicas informáticas, sobre un amplio rango de problemas en el campo de la química.

Diana terapéutica: Lugar del organismo donde un fármaco ejerce su acción.

Acoplamiento molecular (docking): Simulación por computadora de un ligando que puede ser candidato para formar un enlace con el receptor

Virtual screening: Es una técnica computacional usada en el descubrimiento de fármacos para buscar acumulaciones de pequeñas moléculas que permitan identificar aquellas estructuras que son más propensas a unirse a un fármaco

Lipitor (fármaco): Bloqueador de una enzima que ayuda al cuerpo a elaborar colesterol.

Ligando: Aquella molécula que se une al centro activo de la proteína para que ésta pueda realizar su función

Farmacóforo: Una unidad central molecular que transporta (phoros) los rasgos esenciales responsables para la actividad biológica

Aglutinante: Aquello que tiene la capacidad de conseguir que distintos elementos queden unidos entre sí

Glaucoma: Enfermedad del ojo que le roba la visión de manera gradual

Microarray: Superficie sólida a la cual se une una colección de fragmentos de ADN.

## REFERENCIAS

1. Al-Ageel, N., Al-Wabil, A., Badr, G., & AlOmar, N. (2015). Human factors in the design and evaluation of bioinformatics tools. *Procedia Manufacturing*, 3, 2003-2010.
2. Alessandro Paiardini. (2010). Sexo, drogas y 'rock and roll': modelos de ordenador para el descubrimiento de nuevos fármacos. Periodico: El país. Recuperado de: <http://sociedad.elpais.com/socieda>
3. Autodock, desde 1989. Recuperado de: <http://autodock.scripps.edu/>
4. Barrett, S. J. (2006). Intelligent bioinformatics: The application of artificial intelligence techniques to bioinformatics problems. *Genetic Programming and Evolvable Machines*, 7(3), 283-284.
5. Bonavida, B., & Kaufhold, S. (2015). Prognostic significance of YY1 protein expression and mRNA levels by bioinformatics analysis in human cancers: a therapeutic target. *Pharmacology & therapeutics*, 150, 149-168.
6. Cazelles, R., Lalaoui, N., Hartmann, T., Leimkühler, S., Wollenberger, U., Antonietti, M., & Cosnier, S. (2016). Ready to use bioinformatics analysis as a tool to predict immobilisation strategies for protein direct electron transfer (DET). *Biosensors and Bioelectronics*, 85, 90-95.
7. Deng, Y., Ni, J., & Zhang, C. (2006). Development of computations in bioscience and bioinformatics and its application: review of the Symposium of Computations in Bioinformatics and Bioscience (SCBB06). *BMC bioinformatics*, 7(4), 1.
8. Desarrollo de software para diseño de fármacos. Recuperado de: <http://www.biotechmagazine.es/bioinformatica-biotech/desarrollo-de-software-para-diseno-de-farmacos/>
9. Devlin, Thomas M. (2004). *Bioquímica: Libro de texto con aplicaciones clínicas* (4ta edición).

- Reverté. pp. 112, 238. ISBN 84-291-7208-4.
10. Diseño de fármacos por ordenador. Recuperado de: <https://biotecnologia.fundaciontelefonica.com/2013/11/04/disenodefarmacosporordenador/>
  11. González-Rivas, Cuevas-Yáñez, & Reyes-Pérez. Aplicaciones exitosas de la Química computacional en el diseño de fármacos Successful applications of computational chemistry in drug design. *Consejo Editorial*, 29.
  12. Jordi Naval. (2014). La revolución pendiente: cómo las nuevas tecnologías bioinformáticas permitirán la integración y comprensión de la biología y la medicina, y darán paso a la medicina predictiva, personalizada, preventiva y participativa. Monografías.
  13. Jover, J. N. (1999). La ciencia y la tecnología como procesos sociales. *Lo que la educación científica no debería olvidar*. Ed. Felix Varela, La Habana.
  14. Karikari, T. K., & Aleksic, J. (2015). Neurogenomics: an opportunity to integrate neuroscience, genomics and bioinformatics research in Africa. *Applied & translational genomics*, 5, 3-10.
  15. McArthur, A. G., & Wright, G. D. (2015). Bioinformatics of antimicrobial resistance in the age of molecular epidemiology. *Current opinion in microbiology*, 27, 45-50.
  16. Medina-Franco, J. L., Fernández-de Gortari, E., & Naveja, J. J. (2015). Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. *Educación química*, 26(3), 180-186.
  17. Medina-Franco, Lopez-Vallejo y Castillo. (2006). 9. Avances en el Diseño de fármacos asistidos por computadoras. 2007
  18. Odebode, I. E. (2011). *The application of information retrieval techniques to the mining of bioinformatics data* (Doctoral dissertation, MORGAN STATE UNIVERSITY).
  19. Perea, C., De La Hoz, J. F., Cruz, D. F., Lobaton, J. D., Izquierdo, P., Quintero, J. C., ... & Duitama, J. (2016). Bioinformatic analysis of genotype by sequencing (GBS) data with NGSEP. *BMC genomics*, 17(5), 498.
  20. Petrey, D., & Honig, B. (2014). Structural bioinformatics of the interactome. *Annual review of biophysics*, 43, 193.
  21. Rozek, L. S., Dolinoy, D. C., Sartor, M. A., & Omenn, G. S. (2014). Epigenetics: relevance and implications for public health. *Annual review of public health*, 35, 105.
  22. Saint-Blancard, O. A. C., & Jorge, K. R. (2015). La introducción de la bioinformática en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología Introduction of Bioinformatics in the National Institute of Oncology and Radiology. *Revista Cubana de Educación Superior*, 3, 166-177.
  23. Sarkar, I. N. (2010). Biomedical informatics and translational medicine. *Journal of translational medicine*, 8(1), 1.

24. Searls, D. B. (2000). Bioinformatics tools for whole genomes. *Annual review of genomics and human genetics*, 1(1), 251-279.
25. Simpson, J. T., & Pop, M. (2015). The theory and practice of genome sequence assembly. *Annual review of genomics and human genetics*, 16, 153-172.
26. Guex, N. and Peitsch, M.C. (1997) SPDBV. Recuperado de: <http://www.expasy.org/spdbv/>
27. Tan, T. W., Tong, J. C., Khan, A. M., de Silva, M., Lim, K. S., & Ranganathan, S. (2010). Advancing standards for bioinformatics activities: persistence, reproducibility, disambiguation and Minimum Information About a Bioinformatics investigation (MIABi). *BMC genomics*, 11(Suppl 4), S27.
28. UCSF Chimera. Recuperado de: <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>
29. VMD. Fundado por The National Institute of General Medical Sciences of the National Institutes of Health, 2014. Recuperado de: <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>
30. Yan, Q. (2001). *Informatics support for human membrane transporter pharmacogenomics studies*. University of California, San Francisco.