

REIVINDICACIONES

1. Método de cribado virtual de inhibidores enzimáticos basado en modelamiento farmacóforo y aprendizaje automático CARACTERIZADO porque comprende las siguientes etapas:

- Filtrar secuencialmente una base de datos de gestión de moléculas en función del agrupamiento y selección de familias mediante similitud de su estructura molecular mediante modelos de aprendizaje automático;
- clasificar las moléculas en grupos o familias en función de su estructura molecular;
- modelado de farmacóforos basados en ligandos;
- modelado de farmacóforos basados en complejos ligando-receptor;
- donde el modelado de farmacóforos basados en ligandos y el modelado de farmacóforos basados en complejos ligando-receptor se combinan para crear un modelado de farmacóforos conjuntos;
- obtener las moléculas candidatas a inhibidores enzimáticos.

2. Método de cribado virtual de inhibidores enzimáticos de la reivindicación 1 caracterizado porque el modelo farmacóforo de conjunto captura las interacciones proteína-ligando, mediante la métrica YN1:

$$LE_i = - \frac{XP\ GScore_i}{MW_i} \quad i = 1, 2, \dots, N$$

$$YN = \frac{LE_i - LE_{min}}{LE_{max} - LE_{min}} + \left(1 - \frac{\log_{10} IC50_i - \log_{10} IC50_{min}}{\log_{10} IC50_{max} - \log_{10} IC50_{min}} \right)$$

Donde LE_i es la eficiencia del ligando, MW_i es el peso molecular, $\log_{10} IC50_i$ es el log base 10 de IC50, max es el valor máximo dentro del *clúster*, min es el valor mínimo dentro del *clúster*, y N es el número de moléculas del *clúster*; donde las moléculas activas son seleccionadas mediante la identificación de una puntuación YN1 igual o superior a 1.

3. Método de cribado virtual de inhibidores enzimáticos de la reivindicación 1 caracterizado porque en el modelo farmacóforo de conjunto basado en complejos ligando-receptor los ligandos representativos de cada una de las familias se acoplan al receptor mediante acoplamiento de ajuste inducido.

4. Método de cribado virtual de inhibidores enzimáticos de la reivindicación 1 caracterizado porque en el modelamiento de farmacóforos basado en receptores, se extraen las conformaciones de la sustancia activa a través de simulaciones MD de 500 ns a partir del compuesto más activo de cada familia.

5. Método de cribado virtual de inhibidores enzimáticos de la reivindicación 1 caracterizado porque la selección de estructuras en el agrupamiento y selección de familias mediante similitud estructural emplea el criterio desviación cuadrática media RMSD; donde el cálculo de RMSD corresponde al cálculo de residuos de interés para varios pares de cristales, donde se establecen tres etapas: (i) alinear todos los cristales de proteína en relación con un cristal de referencia, (ii) extraer residuos ubicados a 5 Å del centro de masa del ligando para cada estructura cristalina y obtener residuos con una ocupación superior al 60%, y (iii) calcular el RMSD para residuos específicos (ocupación superior al 60%) encontrados en el segundo paso para cada combinación de pares de cristales de proteína.

6. Método de cribado virtual de inhibidores enzimáticos de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque las puntuaciones de acoplamiento de ajuste inducido resultantes y los valores experimentales de IC50 se emplean para generar un ranking de afinidad, identificando los compuestos más activos de cada familia.

7. Método de cribado virtual de inhibidores enzimáticos de la reivindicación 1 caracterizado porque incluye una etapa de validación de los conjuntos de hipótesis a partir de la métrica YN2:

$$\hat{C}_{unstable_i} = \frac{C_{unstable_i}}{C_{unstable\ total}} \quad \hat{C}_{stable_i} = \frac{C_{stable_i}}{C_{stable\ total}} \quad i = 1, 2, \dots, N$$

$$if\ Ph_{score_i} \geq Ph_{score\ min} \quad then \quad \hat{Ph}_{score} = \frac{Ph_{score_i} - Ph_{score\ min}}{Ph_{score\ max} - Ph_{score\ min}} \quad and$$

$$YN2_i = \frac{(\hat{C}_{unstable}) + (\hat{C}_{stable}) + (\hat{Ph}_{score})}{3}$$

$$if\ Ph_{score_i} < Ph_{score\ min} \quad then \quad \hat{Ph}_{score} = 0 \quad and \quad YN2_i = 0$$

Donde N es el número de moléculas en el procedimiento de validación o cribado virtual, $C_{unstable_i}$ es el número de modelos farmacóforos derivados de conformaciones inestables que se ajustan a la molécula i , $C_{unstable\ total}$ es el número total de modelos farmacóforos derivados de conformaciones inestables, C_{stable_i} es el número de modelos farmacóforos derivados de conformaciones estables que se ajustan a la molécula i , $C_{stable\ total}$ es el número total de modelos farmacóforos a partir de conformaciones estables, Ph_{score_i} es el valor de puntuación de fase del conjunto para la molécula i , $Ph_{score\ min}$ es el valor mínimo de puntuación de fase del conjunto entre las moléculas activas conocidas, y $Ph_{score\ max}$ es el valor máximo de puntuación de fase del conjunto entre las moléculas activas conocidas.

8. Método de cribado virtual de inhibidores enzimáticos de la reivindicación 1 caracterizado porque en el entrenamiento de los modelos de aprendizaje automático se toman Las puntuaciones de acoplamiento resultantes y los valores experimentales de IC50 para generar un ranking de afinidad, identificando los compuestos más activos de cada familia.

9. Método de cribado virtual de inhibidores enzimáticos de las reivindicaciones 1 a 8 donde la enzima objetivo es acetilcolinesterasa AChE.

10. Método de cribado virtual de inhibidores enzimáticos de las reivindicaciones 1 a 9 donde el complejo es AChE-galantamina.