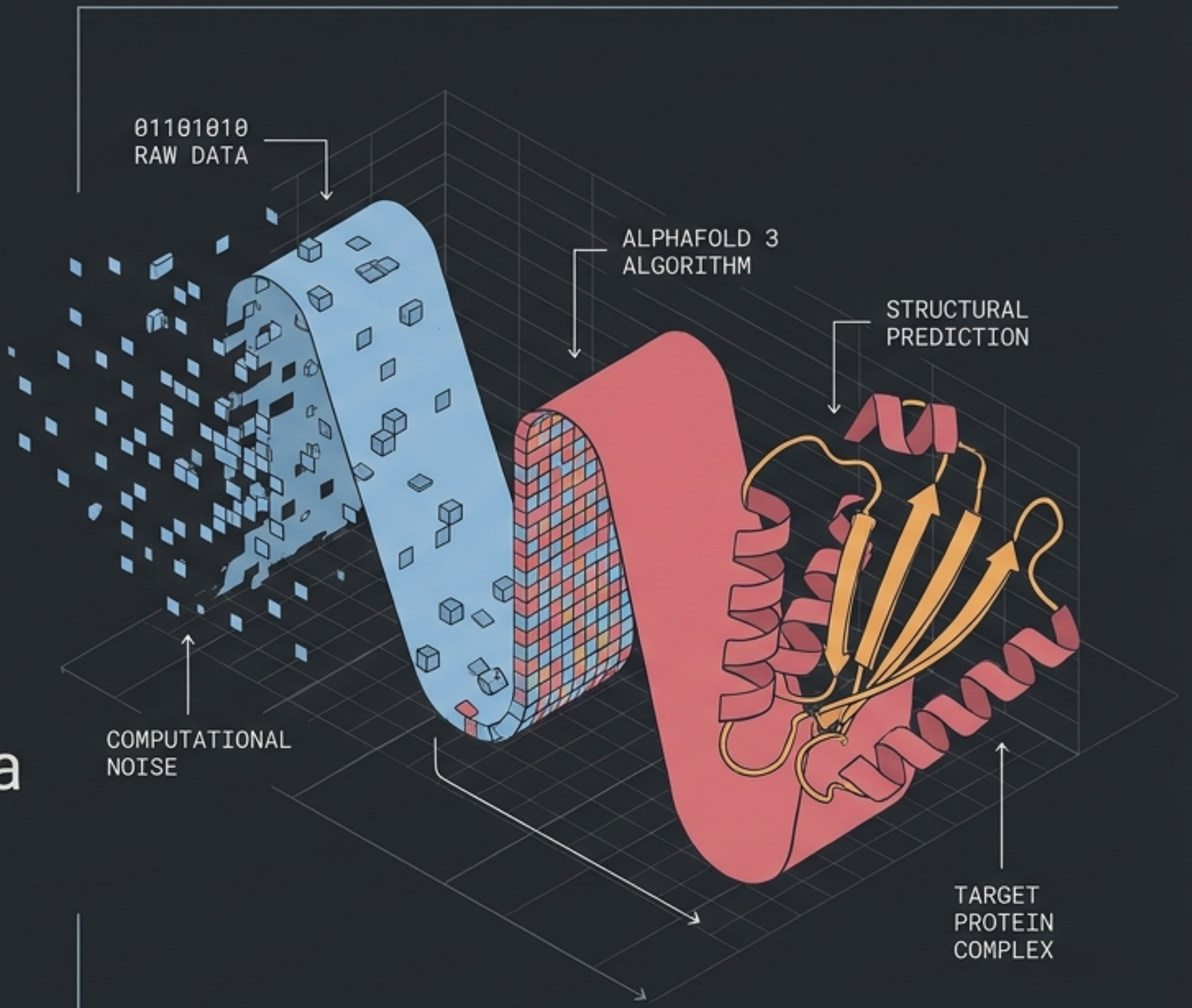
INFORME ESTRATÉGICO | 2026

Del Código a la Clínica

La Revolución de AlphaFold 3, la Inteligencia Artificial y la Nueva Era del Diseño de Fármacos



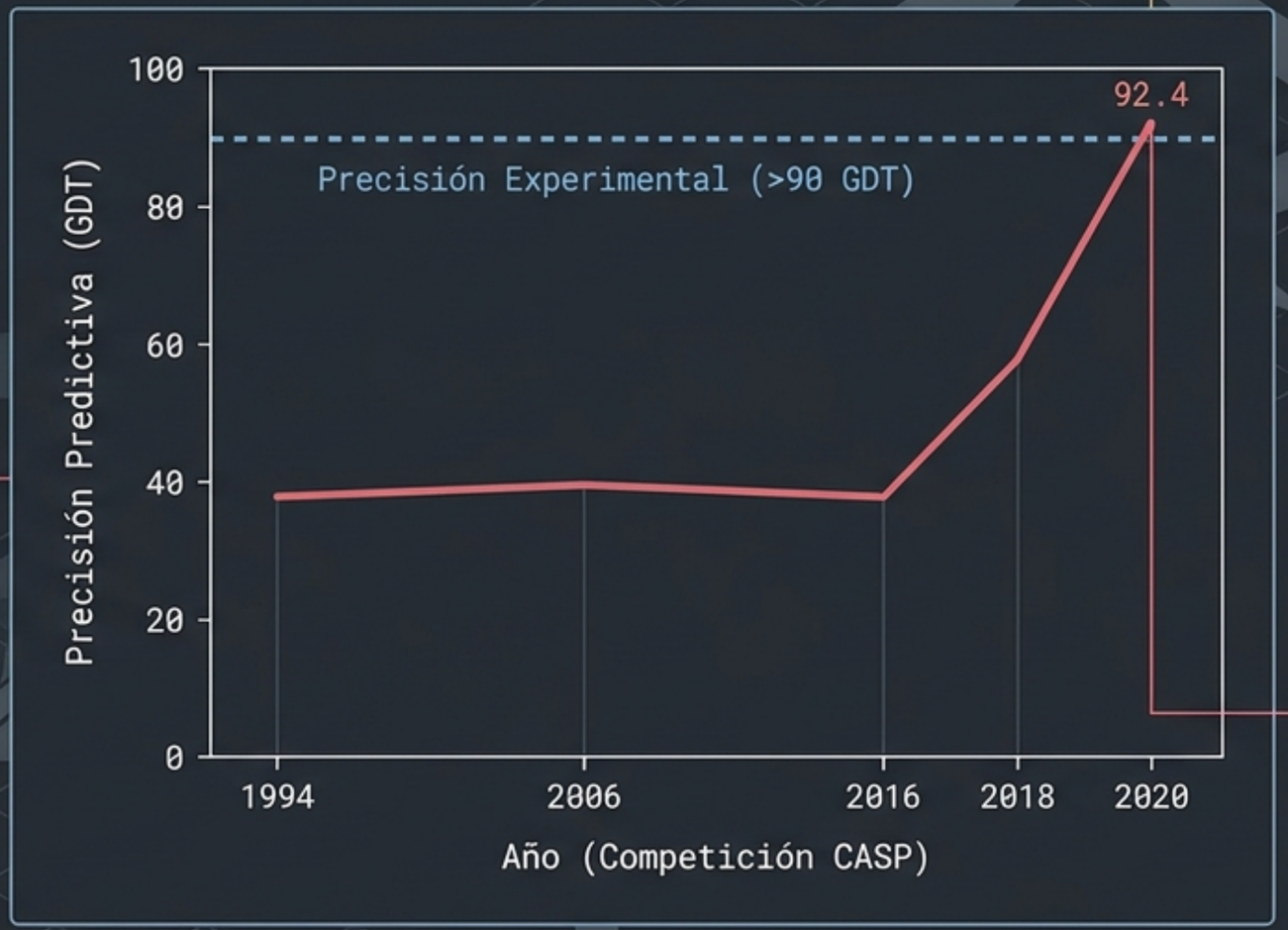
NotebookLM

El Hito Histórico: Resolviendo 50 Años de Incertidumbre

1

El Problema de 50 Años

Históricamente, determinar la estructura 3D de una proteína requería años de cristalografía de rayos X y cientos de miles de dólares por objetivo.



2

El Hito (2020)

AlphaFold 2 logra precisión a nivel atómico en minutos, resolviendo el plegamiento de cadenas individuales de aminoácidos (monómeros).

3

El Impacto

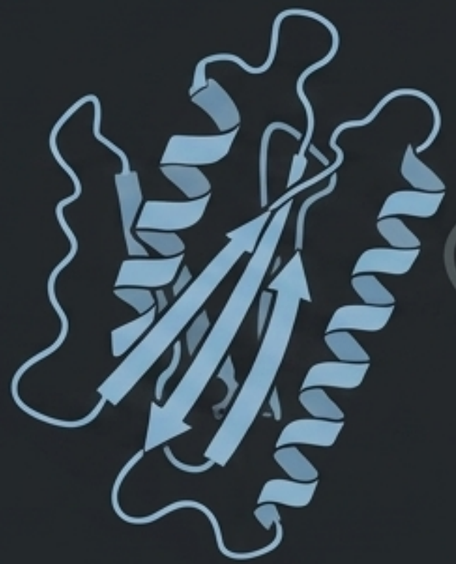
Galardonado con el Premio Nobel de Química 2024 (Demis Hassabis, John Jumper, David Baker).

NotebookLM

La Limitación de AlphaFold 2

Monómeros Aislados

AF2 fue diseñado estrictamente para proteínas individuales. No podía representar de forma nativa moléculas no proteicas, como fármacos o ADN, sin modificaciones complejas post-hoc.



La Realidad Biológica

Sistemas Multimoleculares

La biología celular es un ecosistema interactivo. Los procesos fisiológicos y las enfermedades están gobernados por complejos de proteínas, ácidos nucleicos, ligandos y metales.



NotebookLM

AlphaFold 3: El Salto a la Complejidad Interactiva



Proteínas y Complejos

Predicción de multímeros con una mejora del 50% en precisión de interacción.

Ácidos Nucleicos

Modelado preciso de hélices de ADN y estructuras terciarias de ARN.

Ligandos de Moléculas Pequeñas

Predicción de las poses de unión de fármacos (76% de éxito en el benchmark PoseBusters).

Modificaciones Covalentes

Integración de glicosilación, fosforilación y ligandos covalentes (98.3% AUC).

Iones y Cofactores

Ubicación precisa de metales esenciales en los sitios activos.

NotebookLM

Evolución Arquitectónica: De Determinista a Generativo

AlphaFold 2: Arquitectura Determinista

Paso 1: Evoformer

Alta dependencia del Alineamiento Múltiple de Secuencias (MSA) profundo. Alto coste computacional.

Paso 2: Módulo Estructural

Proceso determinista. Predice la orientación de marcos rígidos de péptidos y rota los ángulos de torsión.

Resultado

Estructura única e invariable basada únicamente en aminoácidos.

AlphaFold 3: Arquitectura Generativa

Paso 1: Pairformer

Dependencia reducida del MSA. Enfoque en representaciones por pares. Excelente para anticuerpos y mutaciones rápidas.

Paso 2: Módulo de Difusión

Proceso generativo. Opera directamente sobre coordenadas cartesianas crudas, no sobre marcos rígidos.

Resultado

Múltiples estados (ensamble estructural) capaces de representar cualquier polímero biológico o molécula química.

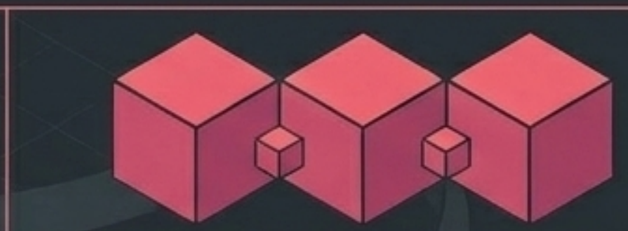
NotebookLM

La Tokenización Universal

Para unificar la química en una sola red neuronal, AlphaFold 3 escala sus unidades de procesamiento de manera adaptativa.

Polímeros Biológicos (Proteínas/ADN/ARN)

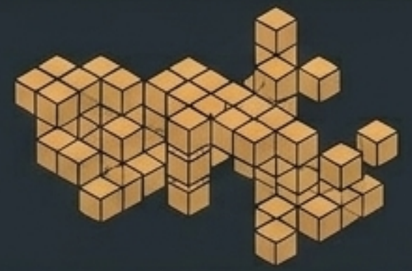
1 Bloque = 1 Residuo o Nucleótido



$$T = N_{aa} + N_{nt} + \sum A_{lig} + N_{ion} + \sum A_{mod}$$

Ligandos y Moléculas Pequeñas

1 Bloque = 1 Átomo Individual. Esto otorga al modelo flexibilidad absoluta para compuestos farmacéuticos.



Conclusión: La métrica de error (PAE) ahora evalúa la distancia entre átomos individuales de un fármaco y la proteína, no solo entre aminoácidos.

NotebookLM

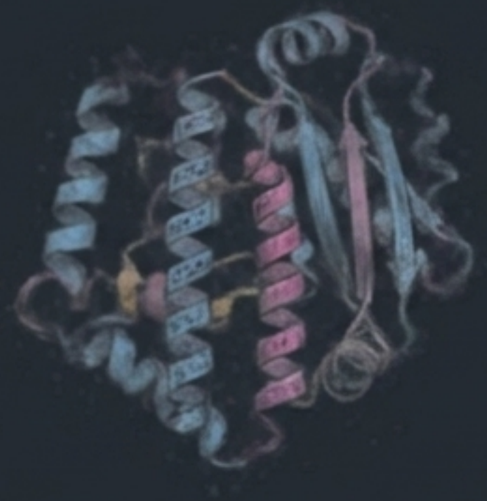
El Proceso de Difusión Molecular

Paso 1: Inicialización



El modelo comienza con una nube de átomos desestructurada, oscurecida por ruido estadístico.

Paso 2: Denoising



Guiado por la red Pairformer, el modelo elimina el ruido y refina iterativamente las posiciones atómicas.

Paso 3: Coordenadas Finales



Se produce la estructura 3D final. Al ser un proceso estocástico, genera ensambles conformacionales.

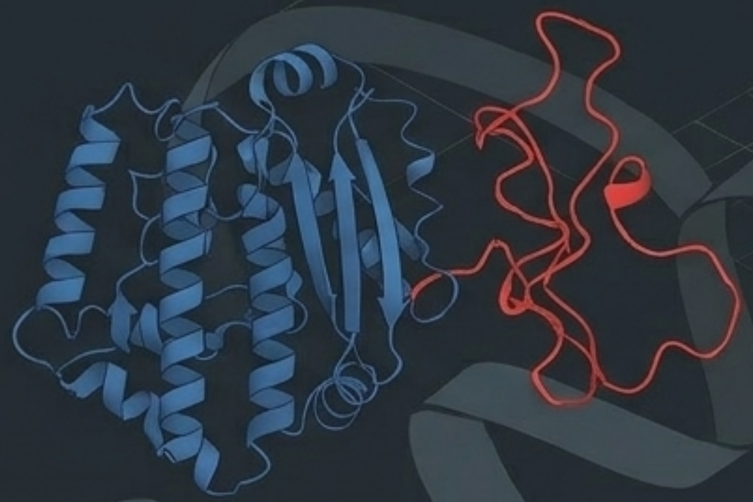
Nota de Precaución: Como efecto secundario del aprendizaje generativo, el modelo ocasionalmente produce violaciones de quiralidad (4.4% de tasa de error).

NotebookLM

El Mapa de Confianza: Diferenciando Realidad de Alucinación

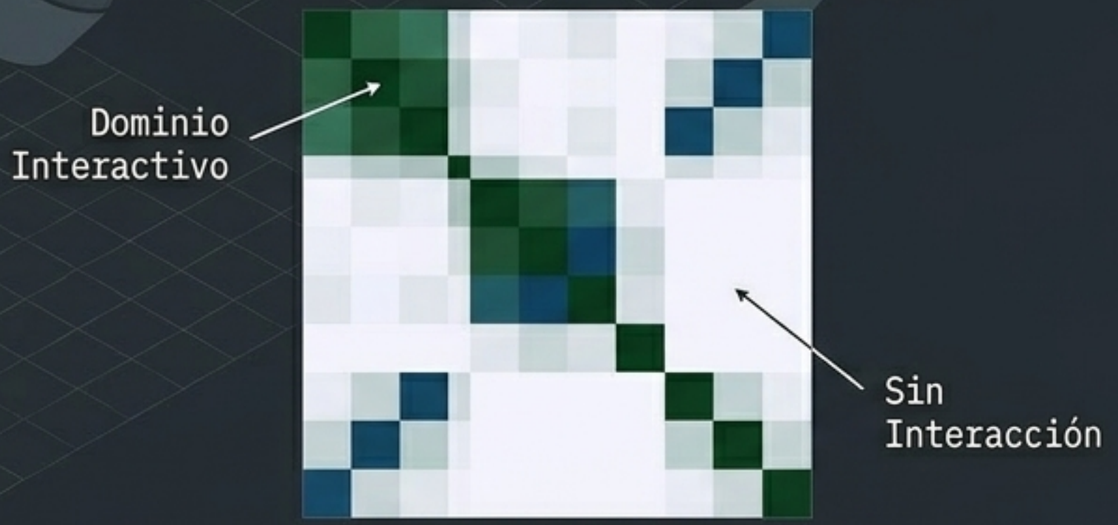
pLDDT (Confianza Local)

Escala de 0-100 por átomo. Azul (>90) indica precisión atómica. Rojo (<50) señala una región probablemente incorrecta o alucinada (estructuras espurias en zonas desordenadas).



PAE (Error Alineado Predicho)

Mide la confianza en la posición relativa de dos piezas (ej. proteína frente a fármaco). Zonas oscuras indican una interacción física altamente probable.



Limitación Física: AF3 carece de física local verdadera. Sufre sesgos, como predecir receptores GPCR siempre en estado activo, ignorando si el ligando es antagonista.

NotebookLM

La Matriz de Ecosistemas de Plegamiento

Característica	AlphaFold 3 (Google)	Boltz-2 (MIT/Recursion)	ESMFold (Meta)	Chai-1 (Chai Discovery)
Arquitectura	Difusión (Pairformer)	Difusión (Transformer)	Modelo de Lenguaje (ESM-2)	Lenguaje / Difusión
Requisito MSA	Obligatorio	Opcional	Ninguno	Opcional / Single-Seq
Complejos y Ligandos	Sí (El estándar actual)	Sí (Incluye afinidad)	No (Solo monómeros)	Sí (Permite restricciones)
Velocidad de Inferencia	15-45 minutos	1-3 min (sin MSA)	5-10 segundos	Segundos a minutos
Licencia / Uso	Restringida (No Comercial)	Libre (MIT - Comercial)	Libre (Apache 2.0)	Comercial (Vía API)

Insight: Mientras AF3 lidera en precisión bruta, las alternativas open-source resuelven los cuellos de botella comerciales y de velocidad para la industria farmacéutica.

NotebookLM

Las Alternativas Especializadas

La Ventaja de la Velocidad: ESMFold (Meta)

Mecanismo

Elimina el alineamiento múltiple (MSA) utilizando un Modelo de Lenguaje de Proteínas (pLM) puro.

Casos de Uso

Cribado de millones de secuencias metagenómicas o librerías de ingeniería de proteínas en tiempo real.

Trade-off

Pierde precisión en proteínas huérfanas y no modela complejos multimoleculares.

El Contexto de Laboratorio: Chai-1 (Chai Discovery)

Mecanismo

Optimizaciones algorítmicas específicas para el descubrimiento de fármacos y acoplamiento proteína-ligando.

Casos de Uso

Permite a los investigadores introducir restricciones físicas del mundo real (datos de laboratorio empíricos).

Impacto

Esta integración mejora la precisión de interacción antígeno-anticuerpo en más de un 10% frente a la competencia.

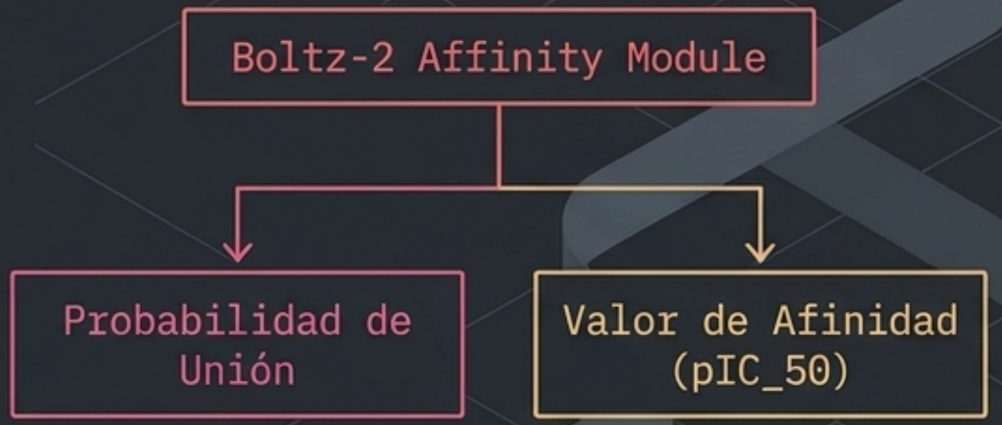
NotebookLM

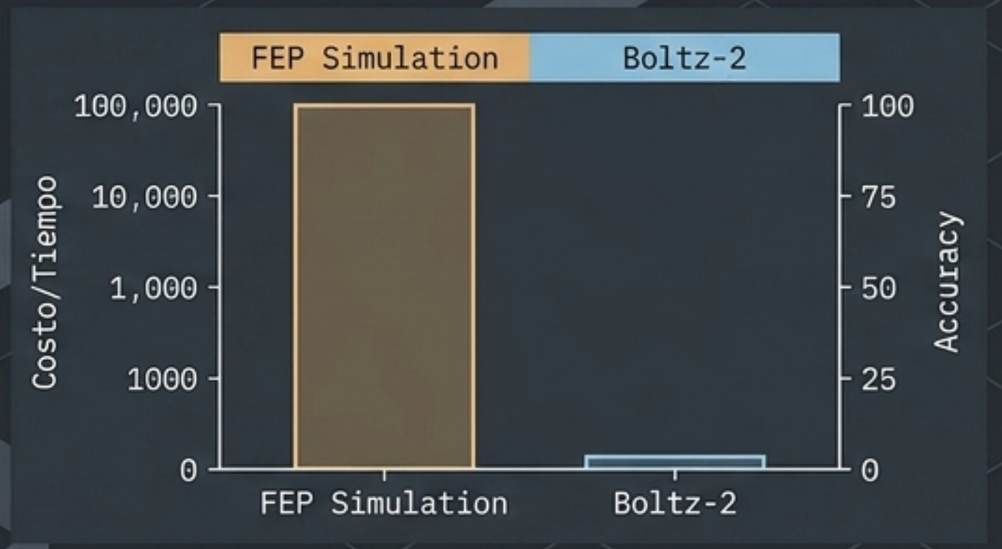
Boltz-2: El Retador Comercial Definitivo

Desarrollado por el MIT Jameel Clinic y Recursion, Boltz-2 iguala las capacidades de AF3 (proteínas, ligandos, ácidos nucleicos, modificaciones) pero ligandos, ácidos nucleicos, modificaciones) pero bajo licencia MIT, permitiendo uso comercial y despliegue local sin restricciones.

El Avance - Módulo de Afinidad: Boltz-2 no solo predice la estructura 3D, sino la fuerza con la que un fármaco se une a su objetivo.

Impacto Financiero: Alcanza niveles de precisión comparables a las costosas simulaciones físicas de perturbación de energía libre (FEP), pero operando 1,000 veces más rápido.



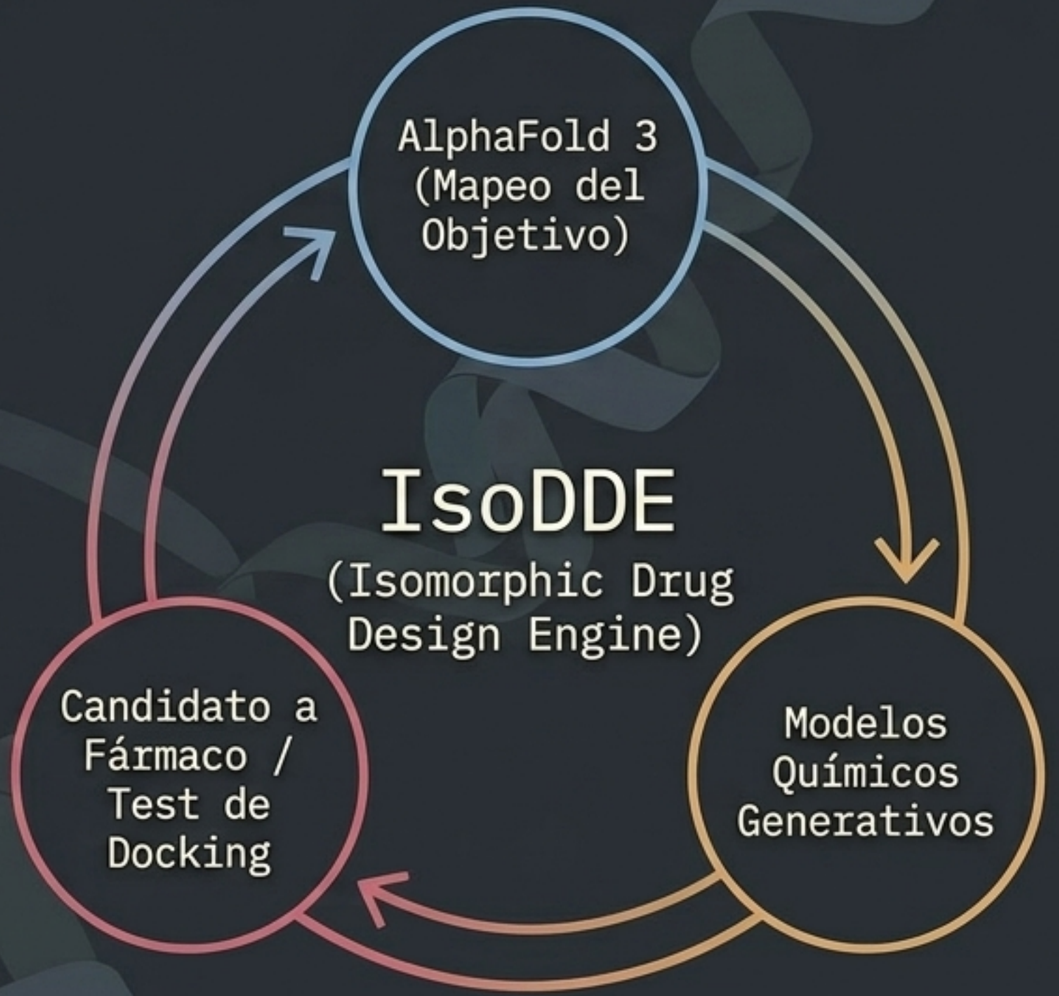


NotebookLM

Isomorphic Labs: Industrializando el Descubrimiento

El Vehículo Comercial

Nacida en 2021 de DeepMind, Isomorphic Labs cuenta con $2.6 billones en capital (incluyendo una (incluyendo una reciente Serie B de $2.1B liderada por Thrive Capital y MGX).

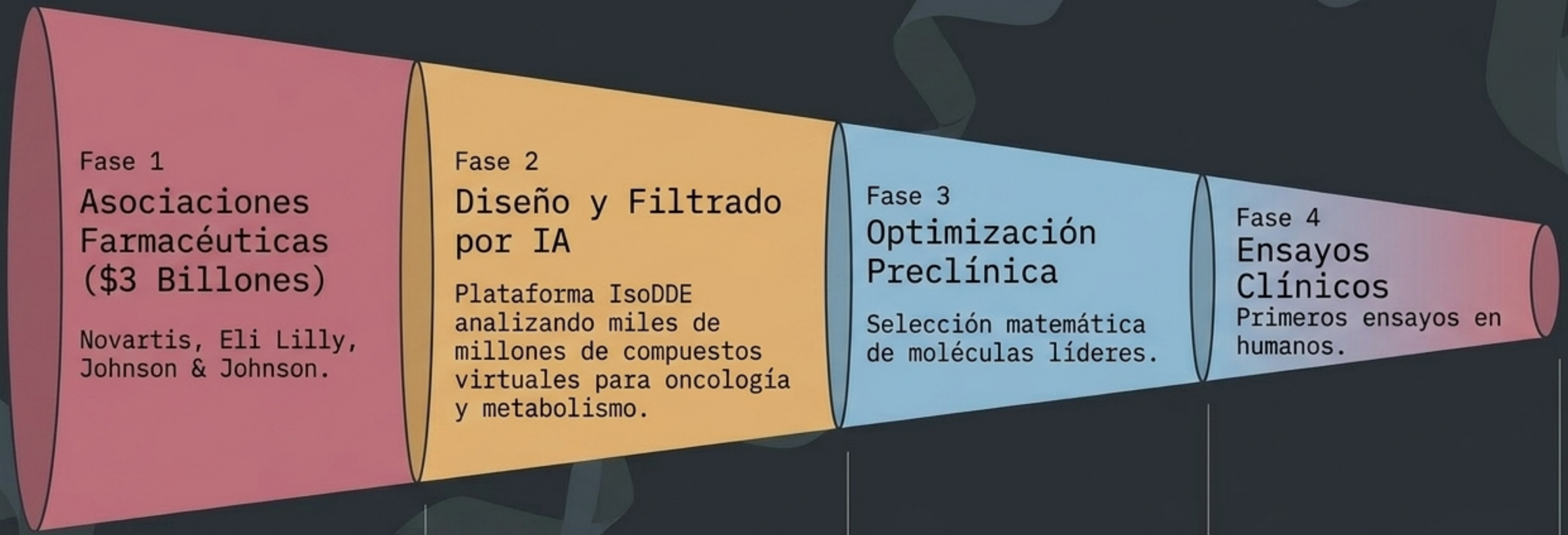


Bolsillos Crípticos

La IA simula interacciones a resolución atómica para identificar 'bolsillos' en la superficie de las proteínas que son invisibles para las técnicas tradicionales de imágenes, abriendo la puerta a objetivos históricamente indrogables.

NotebookLM

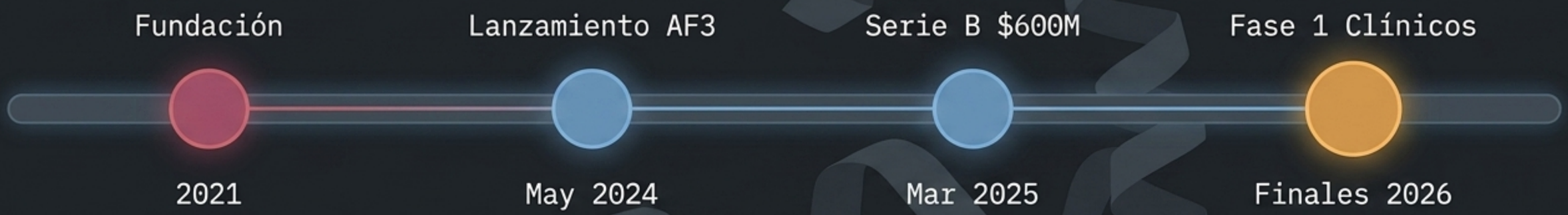
El Embudo Comercial de Isomorphic Labs



En lugar del tradicional ensayo y error de laboratorio que cuesta miles de millones y tiene una tasa de fracaso del 90%, Isomorphic modela las hipótesis computacionalmente, sintetizando solo pa un solo las moléculas con mayor probabilidad matemática de éxito clínico.

NotebookLM

El Hito First-in-Human



De In Silico a In Vivo

Isomorphic Labs está escalando su equipo para llevar sus propios candidatos a fármacos, diseñados íntegramente mediante IA, a ensayos clínicos en humanos a finales de 2026.

La entrada inminente en la Fase I marca la validación definitiva de que la predicción estructural por IA puede generar medicina real.

El Foco Terapéutico

Los programas internos se centran en las áreas más complejas:

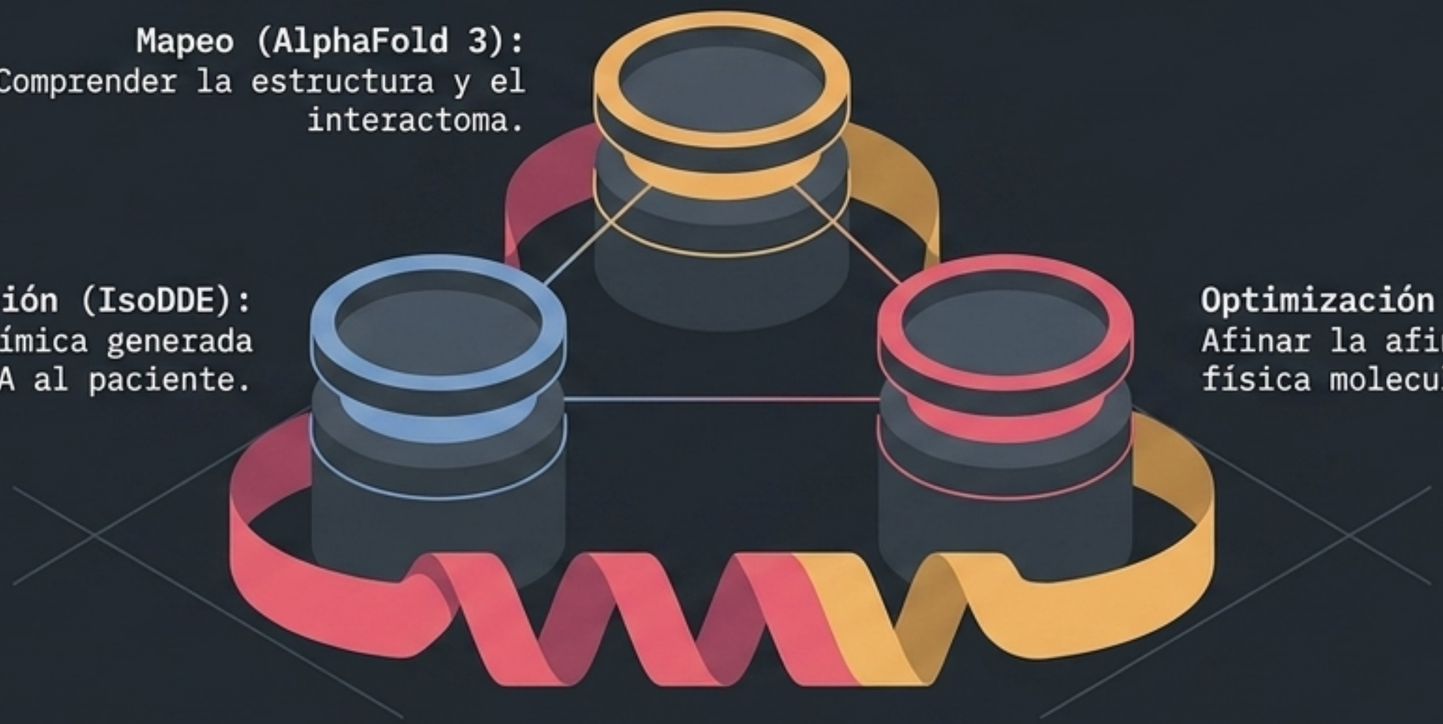
- **Oncología:** Diseño de inhibidores de precisión contra proteínas oncogénicas.
- **Inmunología:** Modulación de puntos de control inmunitario (ej. TIM-3) y diseño de nuevos productos biológicos/anticuerpos.

NotebookLM

De la Predicción al Diseño Activo

Mapeo (AlphaFold 3):
Comprender la estructura y el interactoma.

Traducción (IsoDDE):
Llevar la química generada por IA al paciente.



Optimización (Boltz-2 / Chai-1):
Afinar la afinidad de unión y la física molecular.

El Nuevo Paradigma

La biología ha dejado de ser una ciencia de descubrimiento accidental, dependiente de cribados de prueba y error en el laboratorio. Con la llegada del plegamiento biomolecular de alta fidelidad, la farmacología se ha convertido oficialmente en una disciplina de ingenieria de diseño predecible.

Impacto Final

Reducción masiva de los plazos de desarrollo, acceso a objetivos históricamente indrogables y el comienzo de la era de la medicina puramente digital-nativa.

NotebookLM