

Enfoques computacionales e inteligencia artificial para estudiar compuestos fenólicos alimentarios

Computational approaches and artificial intelligence to study food phenolic compounds

Mario Iván Cruz-Ávila^a, Jesús Guadalupe Pérez-Flores^{a,b}, Laura García-Curiel^b, Emmanuel Pérez-Escalante^a, Judith Jaimez-Ordaz^a, Elizabeth Contreras-López^{a*}

Abstract:

The functional characterization of phenolic compounds in foods presents challenges due to their structural diversity, metabolic transformations, and behavior within complex matrices. Through a narrative review, this study aimed to examine the use of artificial intelligence to model their biological activity, considering *in vitro*, *in vivo*, and *in silico* approaches. Recent publications were analyzed using artificial neural networks, random forest algorithms, and molecular simulation techniques to predict protein-polyphenol interactions, bioactive properties, and functional formulations. The information was systematized based on chemical structure, bioaccessibility, molecular targets, and physiological effects. The findings suggest that artificial intelligence (AI) models enable the integration of large multivariate datasets and the generation of useful predictions, although limitations remain regarding model interpretability and empirical validation. It is concluded that AI can support the computational design of functional foods by improving the prediction of the bioactive behavior of phenolic compounds.

Keywords:

Cheminformatics, docking, bioaccessibility, nutrigenomics, metabolomics

Resumen:

La caracterización funcional de los compuestos fenólicos en alimentos plantea desafíos derivados de su diversidad estructural, transformaciones metabólicas y comportamiento en matrices complejas. Este trabajo tuvo como objetivo examinar, mediante una revisión narrativa, el uso de inteligencia artificial para modelar su actividad biológica, considerando enfoques *in vitro*, *in vivo* e *in silico*. Se analizaron publicaciones recientes en las que se aplicaron redes neuronales artificiales, algoritmos de bosque aleatorio y técnicas de simulación molecular para predecir interacciones proteína-polifenol, propiedades bioactivas y formulaciones funcionales. La información fue sistematizada considerando la estructura química, la bioaccesibilidad, los blancos moleculares y el impacto fisiológico. Los resultados sugieren que los modelos de inteligencia artificial (IA) permiten integrar grandes volúmenes de datos multivariados y generar predicciones útiles, aunque persisten limitaciones relacionadas con la interpretación de los modelos y la validación empírica. Se concluye que la IA puede contribuir al diseño computacional de alimentos funcionales mediante una predicción más eficiente del comportamiento bioactivo de los compuestos fenólicos.

Palabras Clave:

Quimioinformática, acoplamiento, bioaccesibilidad, nutrigenómica, metabolómica.

^a Área Académica de Química, Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5, 42184 Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. | Mario Iván Cruz-Ávila, Email: marioivanca00@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-0807-9544>. | Jesús Guadalupe Pérez-Flores, Email: jesus_perez@uaeh.edu.mx, <https://orcid.org/0000-0002-9654-3469>. | Emmanuel Pérez-Escalante, Email: emmanuel_perez@uaeh.edu.mx, <https://orcid.org/0000-0002-4268-9753>. | Judith Jaimez-Ordaz, Email: jjaimiez@uaeh.edu.mx, <https://orcid.org/0000-0001-6655-0759>.

^b Área Académica de Enfermería, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Circuito Ex Hacienda La Concepción S/N, Carretera Pachuca-Actopan, 42060 San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo, México. | Laura García-Curiel, Email: laura.garcia@uaeh.edu.mx, <https://orcid.org/0000-0001-8961-2852>.

*Autora de correspondencia: Elizabeth Contreras-López. Email: elizac@uaeh.edu.mx, <https://orcid.org/0000-0002-9678-1264>.

Fecha de recepción: 13/06/2025, Fecha de aceptación: 30/07/2025, Fecha de publicación: 05/09/2025

DOI: <https://doi.org/10.29057/icap.v12iEspecial.15314>



1. Introducción

Los compuestos fenólicos, también conocidos como polifenoles, constituyen una extensa clase de metabolitos secundarios presentes en alimentos de origen vegetal. Su estructura química, caracterizada por uno o más grupos hidroxilo en anillos aromáticos, les otorga una variedad de propiedades bioactivas, entre las que destacan su actividad antioxidante, antiinflamatoria y antimicrobiana [1,2]. Además de participar en la defensa de las plantas, estos compuestos influyen en la calidad sensorial y estabilidad de los alimentos, interviniendo en parámetros como el color, el sabor y el aroma [3,4]. Su presencia en la dieta se asocia con el consumo de frutas, verduras, legumbres, nueces y cereales. El contenido fenólico varía ampliamente según factores genéticos, agronómicos, de maduración y procesamiento, influyendo en su funcionalidad y biodisponibilidad [5–8]. Estos compuestos también pueden interactuar con proteínas, lípidos y carbohidratos, alterando tanto su liberación como su absorción [9,10], y participan en la reducción de compuestos no deseados durante el cocinado [11]. A nivel fisiológico, se ha vinculado a los compuestos fenólicos con efectos beneficiosos que incluyen el secuestro de radicales libres, la modulación de enzimas proinflamatorias y la regulación de vías metabólicas relacionadas con enfermedades crónicas no transmisibles [12,13]. Su actividad antimicrobiana, antidiabética, neuroprotectora y antineoplásica ha sido ampliamente documentada [14–17].

Tradicionalmente, la evaluación de su actividad biológica se ha basado en ensayos *in vitro* e *in vivo*. Los primeros, aunque útiles para identificar propiedades antioxidantes, por ejemplo, mediante los métodos 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH) y ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico) (ABTS), no replican de forma adecuada las condiciones fisiológicas [18,19]. Por otro lado, los estudios *in vivo* ofrecen mayor representatividad biológica, pero enfrentan restricciones éticas, variabilidad entre especies y altos costos [20–22]. Estas limitaciones han motivado el desarrollo de herramientas computacionales para complementar los métodos tradicionales.

Modelos como el de relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR, *Quantitative Structure-Activity*

Relationship) y el acoplamiento molecular han permitido predecir la bioactividad de polifenoles a partir de sus estructuras químicas [23,24]. Sin embargo, estas aproximaciones suelen omitir variables fisiológicas como la biodisponibilidad, el metabolismo o la interacción con matrices alimentarias, limitando su aplicación en condiciones biológicas reales [25,26].

La integración de inteligencia artificial (IA) representa una alternativa emergente para abordar la complejidad de los sistemas biológicos. Algoritmos de aprendizaje automático han demostrado capacidad para procesar grandes volúmenes de datos estructurales y funcionales, aumentando la precisión en la predicción de actividades como la acción antioxidante y antiinflamatoria [27,28]. A pesar de su potencial, persisten desafíos asociados con la calidad de los datos, la interpretabilidad de los modelos y la necesidad de validación experimental [29,30].

Con base en lo anterior, el objetivo de esta investigación fue analizar, a través de una revisión narrativa de literatura científica reciente, la utilidad de la IA en la predicción de la actividad biológica de compuestos fenólicos presentes en alimentos, contrastando enfoques tradicionales (*in vitro*, *in vivo* e *in silico*) con modelos basados en aprendizaje automático, con el propósito de identificar sus principales ventajas, limitaciones y proyecciones en el diseño de alimentos funcionales.

2. Compuestos fenólicos en alimentos: clasificación y propiedades

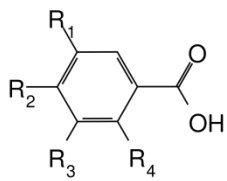
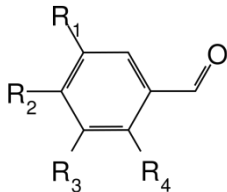
2.1. Relación entre estructura y funcionalidad de los compuestos fenólicos

La clasificación, solubilidad, biodisponibilidad y actividad biológica de los compuestos fenólicos están fuertemente influenciadas por la estructura del esqueleto aromático y el patrón de sustitución de grupos hidroxilo y metoxilo. Estudios recientes han señalado que tanto el número como la posición de los grupos hidroxilo pueden potenciar la actividad antioxidante y la solubilidad, aspectos relevantes en el diseño de alimentos funcionales [31,32]. En particular, los fenoles sustituidos en posiciones “orto” y “para” presentan patrones de reactividad diferenciados que inciden en su participación en reacciones enzimáticas y en su potencial

antimicrobiano [33,34]. Además, la sustitución de grupos hidroxilo por metoxilos, como ocurre en compuestos del tipo pterostilbeno, se ha asociado con una mayor permeabilidad celular y una mejor estabilidad metabólica [32]. Estas relaciones entre estructura y función justifican la clasificación de los compuestos fenólicos en función de su esqueleto

aromático y de los patrones de sustitución funcional. En la Tabla 1 se presenta un esquema representativo de los compuestos fenólicos tipo C6-C1 [35], que ilustra las bases estructurales que sustentan su categorización y diversidad funcional.

Tabla 1. Esqueleto básico y patrón de sustitución hidroxilo o metoxilo de los compuestos fenólicos C6-C1 [35].

Estructura química	R1	R2	R3	R4	Ácido fenólico	Aldehído fenólico
	H	OH	H	H	Ácido p-hidroxibenzoico	p-Hidroxibenzaldehído
	H	H	H	OH	Ácido salicílico	Salicilaldehído
	H	OMe	H	H	Ácido p-anísico	p-Anísaldehído
	OH	OH	H	H	Ácido protocatecuico	p-Protocatecualdehído
	OH	H	OH	H	Ácido gentísico	Gentisalaldehído
	OMe	OH	H	H	Ácido vainílico	Vainillina
	OH	OH	OH	H	Ácido gálico	Aldehído gálico
	OMe	OH	OMe	H	Ácido sirínigico	Sirínгалaldehído

2.1 Principales compuestos fenólicos

Entre los grupos más representativos de los compuestos fenólicos se encuentran los flavonoides, los ácidos fenólicos, los taninos, los estilbenos y los lignanos.

Los flavonoides poseen una estructura común de dos anillos aromáticos unidos por una cadena de tres carbonos. Se encuentran en frutas, verduras, té y vino, y han sido ampliamente estudiados por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y potenciales efectos sobre la salud cardiovascular y cognitiva [36–38]. Las subclases incluyen flavonoles como la quercetina y el kaempferol, flavonas, flavanonas, isoflavonas y antocianinas. Estas últimas, responsables de la pigmentación roja, morada y azul en diversos frutos, se asocian con beneficios cardiovasculares y neurológicos [6,39].

Los ácidos fenólicos, presentes principalmente en cereales, frutas y vegetales, se dividen en ácidos hidroxibenzoicos (como el gálico) y ácidos hidroxicinámicos (como el cafeico y el ferúlico) [40,41]. Estos compuestos presentan efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antiproliferativos [36,37].

Los taninos, clasificados en hidrolizables y condensados, se encuentran en té, vino y frutas. Su astringencia se debe a la capacidad de formar complejos con proteínas, lo que también repercute en la textura y el sabor de los alimentos [9,42]. Además de su actividad antioxidante, los taninos muestran efectos antimicrobianos y son moduladores del valor nutricional debido a su interacción con macronutrientes [36,43,44].

Los estilbenos como el resveratrol son menos comunes, pero están presentes en las uvas y el vino tinto, y son conocidos por sus posibles efectos cardioprotectores y propiedades antienviejimiento. Su capacidad para activar las sirtuinas, una familia de proteínas relacionadas con la longevidad, ha sido ampliamente estudiada [6,36,37].

Los lignanos se localizan en semillas, especialmente de lino, y en cereales integrales y verduras. Actúan como fitoestrógenos y se vinculan con la regulación hormonal y la prevención de ciertos cánceres hormonodependientes. En el colon, la microbiota intestinal puede transformarlos en enterolignanos con actividad biológica [36,38,45].

Los compuestos fenólicos comprenden un conjunto diverso de metabolitos secundarios cuya

clasificación se basa en su estructura química y características funcionales. La Tabla 2 resume los principales grupos fenólicos presentes en alimentos, junto con algunos ejemplos representativos, sus fuentes alimentarias y las propiedades biológicas que se les atribuyen. Por su parte, la Figura 1 ilustra

estructuras moleculares características de cada uno de estos grupos, evidenciando la diversidad estructural que sustenta sus diferentes mecanismos de acción y funciones biológicas.

Tabla 2. Clasificación de los principales compuestos fenólicos presentes en alimentos, sus fuentes y propiedades biológicas asociadas [36].

Grupo de compuestos fenólicos	Ejemplos representativos	Fuentes alimentarias comunes	Propiedades destacadas
Flavonoides	Quercetina, kaempferol, antocianinas	Frutas, vegetales, té, vino	Antioxidante, antiinflamatorio, salud cardiovascular y cognitiva
Ácidos fenólicos	Ácido gálico, ácido ferúlico	Cereales, frutas, vegetales	Antioxidante, antiinflamatorio, posible efecto anticancerígeno
Taninos	Taninos hidrolizables y condensados	Té, vino, frutas, legumbres	Antioxidante, antimicrobiano, interacción con proteínas
Estilbenos	Resveratrol	Uvas, vino tinto	Antienvejecimiento, salud cardiovascular
Lignanos	Secoisolariciresinol, matairesinol	Semillas de lino, cereales integrales	Antioxidante, regulación hormonal

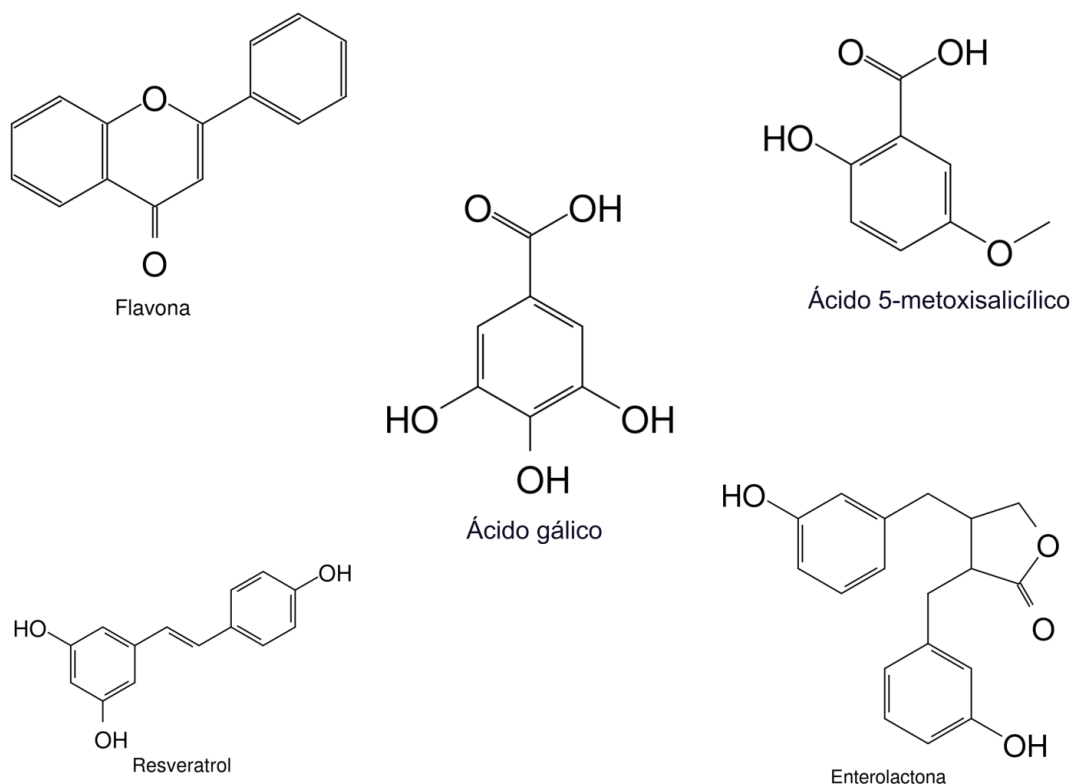


Figura 1. Ejemplos de compuestos fenólicos: flavona (flavonoide), ácido 5-metoxisalicílico (ácidos fenólicos), ácido gálico (taninos), resveratrol (estilbeno), enterolactona (lignano). Elaboración propia.

2.2. Factores que afectan la funcionalidad, biodisponibilidad y metabolismo de los compuestos fenólicos

A pesar del reconocimiento de los compuestos fenólicos como agentes bioactivos en la dieta, su clasificación estructural no refleja completamente las diferencias en su comportamiento biológico [46]. La funcionalidad y biodisponibilidad de estos compuestos están determinadas por múltiples factores que influyen en su liberación, absorción, metabolismo y aprovechamiento en el organismo. Entre estos destacan la estructura química, la matriz alimentaria, el procesamiento, las condiciones gastrointestinales y las características fisiológicas individuales.

La estructura química de los compuestos fenólicos condiciona tanto su solubilidad como su absorción en el tracto gastrointestinal. Factores como el número y la posición de grupos hidroxilo u otros sustituyentes afectan su comportamiento fisicoquímico, su metabolismo y, por ende, su biodisponibilidad [47]. El grado de polimerización también influye directamente en la absorción: mientras las formas monoméricas pueden absorberse en el intestino delgado, los oligómeros y polímeros requieren biotransformación por la microbiota del colon [48–50]. La clasificación en formas libres, solubles unidas e insolubles unidas incide en su extractabilidad y en su interacción con componentes de la pared celular, lo cual repercute en su disponibilidad [51]. Además, las reacciones de conjugación como glucuronidación, sulfatación y metilación aumentan la solubilidad de los metabolitos y facilitan su excreción [52,53].

La interacción de los compuestos fenólicos con macronutrientes modifica su estabilidad, funcionalidad y actividad antioxidante. La formación de complejos con proteínas, lípidos o carbohidratos puede aumentar o disminuir su biodisponibilidad [54,55]. Por ejemplo, se ha reportado que proteínas lácteas pueden inhibir la absorción de flavanoles en productos de cacao [56], mientras que los lípidos en la dieta pueden favorecer la solubilización de fenoles durante la digestión, incrementando su absorción [57]. Además, la matriz alimentaria puede encapsular o unir covalentemente a los compuestos fenólicos, dificultando su liberación [4,58,59]. No obstante, ciertos métodos de procesamiento pueden

mejorar la liberación de formas bioaccesibles [60,61], mientras que las interacciones sinérgicas o antagónicas entre distintos compuestos fenólicos también pueden modificar su funcionalidad [10,62,63].

Durante el proceso digestivo, el ambiente ácido del estómago, la actividad enzimática y la acción de la microbiota intestinal desempeñan un papel fundamental. El pH gástrico puede romper enlaces covalentes y liberar compuestos fenólicos desde la matriz alimentaria [55], aunque muchos de estos compuestos resisten la hidrólisis ácida y permanecen intactos hasta llegar al intestino delgado, donde ocurre la absorción más significativa [64–66]. Los compuestos no absorbidos pueden ser metabolizados por la microbiota intestinal, generando metabolitos más simples con propiedades bioactivas distintas [67–70].

Las características fisiológicas individuales, como la composición de la microbiota, el estado de salud y las variaciones genéticas en enzimas metabolizadoras, afectan significativamente la respuesta a la ingesta de compuestos fenólicos [21,71]. Condiciones como la obesidad o la diabetes pueden alterar los mecanismos de transporte y metabolismo [60], mientras que algunos individuos poseen microbiotas más eficientes, lo que podría traducirse en beneficios diferenciales [67]. Incluso los ritmos circadianos podrían influir en su biodisponibilidad [72], reforzando la necesidad de enfoques personalizados en las recomendaciones dietéticas.

Finalmente, la falta de estandarización en los métodos analíticos, tanto para la cuantificación como para la evaluación funcional, limita la comparación entre estudios y obstaculiza la validación de efectos biológicos. Aunque existen bases de datos como Phenol-Explorer [73], persisten vacíos en la integración de datos estructurales, metabólicos y clínicos que permitan una caracterización funcional más precisa. Esta complejidad analítica y metabólica se ve aún más acentuada por la gran variabilidad en la concentración y perfil de compuestos fenólicos entre alimentos, lo que representa un reto adicional en su caracterización y estandarización.

La microbiota intestinal participa de forma activa en la transformación de compuestos fenólicos en metabolitos más accesibles para el organismo. Estudios recientes han documentado la conversión

de ácido elágico en urolitina A, una molécula con propiedades bioactivas asociadas a beneficios metabólicos [74]. Interacciones específicas entre polifenoles y géneros bacterianos como *Lactobacillus plantarum* influyen en la modulación de su actividad antioxidante y en su absorción, como ocurre con los compuestos del té verde [75]. La composición microbiana también responde al tipo de polifenoles ingeridos; por ejemplo, el consumo de especias modificó de forma dosis-dependiente la estructura microbiana intestinal [76], y el vino amarillo alteró la actividad metabólica del microbioma sin establecer vínculos directos entre géneros bacterianos y metabolitos [77]. Estas dinámicas afectan el perfil de metabolitos derivados, cuyas propiedades han sido vinculadas con efectos antiinflamatorios y ajustes positivos en parámetros cardiometabólicos [78,79].

Esta variabilidad metabólica plantea desafíos para interpretar de manera uniforme la funcionalidad de los compuestos fenólicos. Factores como la estructura química, la dieta, el estado fisiológico y las diferencias interindividuales en la microbiota alteran los procesos de absorción y transformación. Frente a esta complejidad, los enfoques predictivos permiten integrar datos estructurales, bioquímicos y clínicos. De hecho, herramientas *in silico* y modelos basados en aprendizaje automático han sido propuestos para anticipar el comportamiento metabólico y funcional de los compuestos fenólicos en distintos contextos fisiológicos [67,80–82]. Estas estrategias favorecen el desarrollo de intervenciones alimentarias con mayor precisión y ajustadas a las respuestas individuales.

2.3. Variabilidad de compuestos fenólicos en alimentos

La concentración, estabilidad y bioaccesibilidad de los compuestos fenólicos en frutas tropicales, cereales y leguminosas se encuentran moduladas por una interacción compleja entre el genotipo vegetal, las condiciones ambientales de cultivo y las técnicas de procesamiento aplicadas.

En frutas como el mango, maracuyá y guayaba, predominan los flavonoides, cuya concentración varía entre cultivares. Esta variabilidad genética determina perfiles diferenciados de flavonoides y otros fitoquímicos con propiedades antioxidantes,

antiinflamatorias o anticancerígenas [83]. Factores agronómicos como el tipo de suelo, la radiación solar, el régimen hídrico y la temperatura también influyen en la biosíntesis de metabolitos secundarios, modificando el contenido fenólico total y su funcionalidad potencial [84,85]. En el caso del mango, se han documentado asociaciones entre su consumo y beneficios cardiovasculares, respaldados por su capacidad para neutralizar radicales libres [41,86–88].

En cereales y pseudocereales como el amaranto y la quinoa, los ácidos fenólicos son los compuestos predominantes [89,90]. Su contenido varía por especie, genotipo y condiciones de cultivo [91,92]. Se ha reportado un rango de 520 a 2,792 µg/g de compuestos fenólicos totales en diferentes cereales; sin embargo, la fracción bioaccesible representa menos del 10% del total disponible [83,93]. El procesamiento térmico puede inducir degradación de compuestos fenólicos, pero también liberar fracciones unidas a la matriz vegetal, aumentando su biodisponibilidad [94–96]. Alternativamente, tratamientos no térmicos como los campos eléctricos pulsados pueden favorecer la ruptura celular y mejorar la liberación de compuestos bioactivos [61,97].

En leguminosas como frijoles, lentejas y garbanzos, los taninos interactúan con proteínas formando complejos que pueden reducir la digestibilidad de aminoácidos y la biodisponibilidad de nutrientes [98–100]. Procesos como la cocción o la fermentación reducen su contenido y favorecen la liberación de nutrientes [101,102]. Además, las interacciones entre compuestos fenólicos y macronutrientes como almidones y fibras durante el procesamiento afectan su estabilidad y modulan su liberación durante la digestión [10,103].

La bioaccesibilidad efectiva de estos compuestos depende tanto del tipo de matriz como de la técnica de procesamiento y de factores fisiológicos individuales. Solo una fracción de los compuestos fenólicos presentes en alimentos alcanza disponibilidad en condiciones gastrointestinales simuladas [104,105]. Algunas matrices ricas en fibra soluble pueden mejorar esta bioaccesibilidad, mientras que otras favorecen la degradación parcial durante la digestión [84,106].

Las interacciones entre compuestos fenólicos y nutrientes dependen de la conformación estructural

de los polifenoles, las propiedades de la matriz alimentaria y las condiciones del entorno gastrointestinal [107–109]. Estas relaciones pueden estabilizar o facilitar la liberación de los compuestos, pero también limitar su aprovechamiento al generar complejos poco solubles o interferir con enzimas digestivas [110,111]. El análisis de estos mecanismos ofrece bases para ajustar formulaciones y orientar intervenciones alimentarias con mayor precisión.

Ante esta variabilidad, se ha incrementado el uso de herramientas predictivas que integran parámetros estructurales, tecnológicos y fisiológicos. Modelos de simulación *in vitro*, algoritmos de predicción computacional y enfoques basados en IA permiten anticipar transformaciones, rutas de absorción y

potencial bioactivo de los compuestos fenólicos [67,80,112]. Las siguientes secciones abordan estas estrategias y su utilidad para el diseño de alimentos con funcionalidad comprobable.

Las interacciones entre compuestos fenólicos y nutrientes presentan mecanismos diversos que pueden modificar la estabilidad, solubilidad, digestibilidad y biodisponibilidad de ambos componentes. La Tabla 3 resume ejemplos representativos documentados en la literatura reciente, considerando el tipo de interacción, los nutrientes implicados, el mecanismo propuesto, el efecto funcional observado y las referencias correspondientes.

Tabla 3. Interacciones funcionales entre compuestos fenólicos y nutrientes: mecanismos propuestos y efectos observados en matrices alimentarias.

Tipo de interacción	Nutriente involucrado	Mecanismo propuesto	Efecto funcional	Referencia
Formación de complejos	Proteínas (p. ej., aislado de chícharo)	Interacciones hidrofóbicas y enlaces de hidrógeno	Disminuye solubilidad proteica; modula textura y estabilidad sensorial	[107]
Inhibición enzimática	Lipasa, amilasa, pepsina	Unión de polifenoles a enzimas digestivas	Disminuye digestibilidad de macronutrientes	[110]
Afinidad estructural con membranas lipídicas	Lípidos de vesículas modelo	Interacción específica de taninos hidrolizables con membranas fosfolipídicas	Promueve estabilización lipídica y favorece absorción de polifenoles	[108]
Modulación de biodisponibilidad	Grasas, proteínas, carbohidratos	Encapsulamiento y liberación controlada durante la digestión	Influye en el perfil de liberación y absorción de compuestos fenólicos	[109]
Efecto antinutricional potencial	Vitaminas y minerales	Formación de quelatos e inhibición de transportadores intestinales	Disminuye biodisponibilidad de micronutrientes en ciertos contextos	[113]
Competencia metabólica	Macronutrientes en general	Interferencia con rutas metabólicas compartidas	Puede afectar la eficiencia energética y el metabolismo sistémico	[112]
Liberación aumentada por matrices fibrosas	Fibra soluble e insoluble	Sinergia entre fibras y polifenoles en procesos fermentativos	Mejora diversidad microbiana y producción de metabolitos bioactivos	[81,82]
Evaluación termoquímica de complejos	Polifenoles y nutrientes	Estudios de afinidad por calorimetría de titulación isoterma	Aporta parámetros cuantitativos para modelar estabilidad y liberación	[111]

3. Métodos tradicionales y avanzados para evaluar la actividad biológica de los compuestos fenólicos

3.1. Ensayos *in vitro* e *in vivo*

La actividad biológica de los compuestos fenólicos ha sido tradicionalmente evaluada mediante ensayos *in vitro* e *in vivo*, los cuales permiten analizar su funcionalidad en diferentes contextos experimentales [114]. Los ensayos *in vitro*, como DPPH, ABTS y FRAP, han sido ampliamente utilizados para estimar la capacidad antioxidante de extractos vegetales, ya que ofrecen rapidez, simplicidad y posibilidad de comparar múltiples muestras [115]. Sin embargo, estos métodos presentan limitaciones para predecir efectos fisiológicos reales, debido a la ausencia de factores como biodisponibilidad y metabolismo [116].

Por su parte, los ensayos *in vivo* permiten examinar la actividad de los polifenoles en organismos completos, integrando procesos de absorción y transformación metabólica. Estudios con modelos animales han demostrado efectos sobre la presión arterial, el perfil lipídico o la carcinogénesis, aunque las diferencias interespecíficas y las restricciones éticas limitan su extrapolación [22,117].

El uso de simulaciones moleculares ha evolucionado notablemente en los últimos años, particularmente en el diseño experimental relacionado con compuestos fenólicos. Estas herramientas se han empleado para predecir la solubilidad e interacción molecular, facilitando la selección de matrices o polímeros adecuados para su encapsulación o liberación. La dinámica molecular, combinada con técnicas espectroscópicas, ha permitido caracterizar interacciones entre ácidos fenólicos y proteínas salivales, aportando una visión molecular sobre fenómenos sensoriales relevantes en alimentos [118]. En el ámbito de la extracción, los enfoques computacionales han contribuido a identificar solventes eficientes, mejorando el rendimiento de recuperación [119]. Recientemente, estrategias de reducción de grados de libertad (*coarse-graining*), como el agrupamiento *K-means*, han refinado los modelos de simulación, permitiendo representar sistemas complejos con mayor precisión [120]. Estos avances respaldan el empleo de predicciones *in silico* como etapa preliminar en el diseño experimental, particularmente cuando los ensayos

directos implican costos elevados o restricciones técnicas.

La aplicación de modelos computacionales y simulaciones en el diseño experimental ofrece una transición metodológica que complementa los enfoques convencionales. Al integrar datos previos y teorías fisicoquímicas, estas herramientas permiten formular hipótesis contrastables, reducir el número de experimentos requeridos y mejorar la interpretación de resultados. Así, la combinación de evaluaciones experimentales con aproximaciones *in silico* amplía el alcance de los estudios sobre compuestos fenólicos, favoreciendo un enfoque más robusto y predictivo.

3.2. Modelos computacionales previos a la IA: QSAR y acoplamiento molecular

Antes del desarrollo de herramientas basadas en IA, los modelos de QSAR y el acoplamiento molecular ofrecieron alternativas predictivas para explorar la bioactividad de compuestos fenólicos a partir de sus características estructurales. Los modelos QSAR emplean descriptores moleculares y técnicas estadísticas para establecer correlaciones entre propiedades estructurales y efectos biológicos, lo que ha facilitado el cribado virtual de compuestos con potencial bioactivo [24]. En paralelo, el acoplamiento molecular simula la interacción entre ligandos y proteínas diana, permitiendo estimar afinidades de unión y orientaciones conformacionales en sitios activos [121,122].

Estas herramientas se han aplicado al estudio de compuestos fenólicos en situaciones relacionadas con el estrés oxidativo, la inflamación y los trastornos metabólicos. En particular, el acoplamiento molecular ha sido utilizado para analizar la interacción de polifenoles con enzimas como la xantina oxidasa [123–125], mientras que los modelos QSAR han permitido predecir actividades antitumorales, antifúngicas y antioxidantes en función de parámetros como Log P o la presencia de sustituyentes donadores de electrones [126,127].

Estudios recientes han reforzado el papel del acoplamiento molecular y los modelos QSAR en la identificación de interacciones bioactivas. Se ha demostrado, por ejemplo, que los ácidos fenólicos presentes en extractos vegetales establecen interacciones estables con proteínas como la

albúmina sérica bovina, lo que apoya su potencial antiglicación y antioxidante [128]. Otras investigaciones han mostrado la inhibición de enzimas proinflamatorias, como la TNF- α convertasa, mediante flavonoides evaluados con técnicas combinadas de acoplamiento y dinámica molecular [129].

Sin embargo, estos modelos presentan limitaciones importantes. Cambios estructurales sutiles pueden generar diferencias abruptas en la actividad biológica, fenómeno conocido como "acantilados de actividad", lo que limita su capacidad de generalización [130]. Además, aspectos experimentales como biodisponibilidad, metabolismo o interacción con la matriz alimentaria suelen estar ausentes de las predicciones computacionales, restringiendo su aplicabilidad fisiológica [60,131].

Como estrategia para superar estas limitaciones, se ha promovido la integración metodológica. La combinación de QSAR, acoplamiento molecular y validación experimental ha permitido una caracterización más sólida de mecanismos bioactivos, especialmente en procesos inflamatorios y de estrés oxidativo [132,133]. Esta aproximación integrada fortalece la evaluación funcional de compuestos fenólicos, al vincular datos estructurales con resultados observables en modelos biológicos.

4. IA y aprendizaje automático en la predicción de la actividad biológica de compuestos fenólicos

4.1. Aplicación de la IA en química computacional

El uso de IA en química computacional ha experimentado un crecimiento notable, especialmente mediante el empleo de modelos generativos que permiten simular estructuras moleculares complejas, generar campos de fuerza adaptativos y realizar simulaciones aceleradas. Estas técnicas mejoran la eficiencia en la exploración de espacios químicos que serían inaccesibles mediante métodos convencionales [134,135].

Las simulaciones moleculares, en este contexto, ofrecen una plataforma robusta para probar y optimizar técnicas basadas en IA generativa. Estas simulaciones permiten representar con mayor

realismo los sistemas físicos, gracias a aproximaciones con campos de fuerza y métodos de muestreo mejorados, facilitando la predicción de propiedades termodinámicas y cinéticas [135].

No obstante, persisten limitaciones importantes. La calidad de los conjuntos de datos para el entrenamiento de modelos representa un desafío, especialmente en sistemas poco comunes o altamente complejos. Además, la interpretabilidad de los modelos de IA sigue siendo un aspecto crítico en un campo donde se requiere justificar de manera transparente las predicciones generadas [136].

4.2. Fundamentos de simulación molecular

Las simulaciones moleculares permiten modelar el comportamiento de sistemas físicos mediante técnicas como dinámica molecular (DM) y Monte Carlo (MC). La DM resuelve numéricamente las ecuaciones de movimiento de Newton para seguir la evolución del sistema en el tiempo, mientras que MC se basa en muestreo estocástico del espacio configuracional [137,138].

Una variante de mayor precisión, aunque más costosa computacionalmente, es la dinámica molecular ab initio, que combina DM con cálculos cuánticos como la teoría del funcional de la densidad (DFT), permitiendo describir con mayor exactitud las interacciones intermoleculares [139].

Estas técnicas se apoyan en la definición de entidades como la superficie de energía potencial (SPE), que describe la energía del sistema en función de las posiciones atómicas. Los mínimos en esta superficie representan configuraciones estables, mientras que las rutas entre ellos corresponden a posibles mecanismos de reacción. Sin embargo, estas representaciones no incluyen efectos entrópicos, lo que limita su aplicabilidad a temperaturas finitas [139].

4.3. Modelos matemáticos y termodinámicos en simulación

Los campos de fuerza (CF) son modelos que cuantifican las interacciones atómicas en una molécula, incluyendo enlaces, ángulos, torsiones y fuerzas no enlazantes. Su elección determina la precisión de las simulaciones. Modelos como

AMBER, CHARMM y OPLS han sido ampliamente utilizados y validados. Recientemente, los CF basados en aprendizaje automático permiten adaptar dinámicamente los parámetros a partir de datos experimentales, mejorando la fidelidad de las simulaciones [139,140].

El conjunto termodinámico (CT) define las condiciones bajo las cuales se desarrolla una simulación. Representa todos los microestados posibles de un sistema bajo restricciones macroscópicas como temperatura, presión o volumen. La elección del CT (por ejemplo, NVT, NVE o NPT) influye directamente en la capacidad del modelo para replicar condiciones experimentales reales [139].

4.4. Representaciones colectivas y coordenadas de reacción

Las variables colectivas (VC) permiten reducir la dimensionalidad de un sistema, concentrando el análisis en los grados de libertad más relevantes. Su elección adecuada es esencial para describir procesos complejos, como reacciones químicas o transiciones conformacionales. Idealmente, una VC se aproxima a la coordenada de reacción (CR), que cuantifica el avance de una transformación molecular. En este contexto, el committer (definido como la probabilidad de que una configuración evolucione hacia los productos antes que hacia los reactivos) se considera una CR óptima, al incorporar tanto contribuciones energéticas como entrópicas, y ofrecer así una caracterización más precisa del mecanismo de reacción [139,141,142].

Las superficies de energía libre (SEL) expanden el concepto de las SPE al incorporar probabilísticamente el efecto de las VC, permitiendo estimar la probabilidad de configuraciones específicas del sistema. Su validez depende de la calidad de las VC elegidas: una mala aproximación puede ocultar barreras energéticas relevantes y distorsionar la interpretación del mecanismo del sistema [139,143].

Diversos estudios han demostrado que la IA puede superar los enfoques tradicionales en la predicción de actividades antioxidantes y antiinflamatorias de compuestos fenólicos derivados de alimentos. Al emplear modelos como redes neuronales profundas

y algoritmos basados en árboles de decisión, se ha mejorado la precisión en la clasificación de extractos con capacidad bioactiva, incluso en mezclas complejas o fracciones no caracterizadas [25,144]. Estas capacidades permiten reducir la dependencia de ensayos experimentales extensos, facilitar la priorización de muestras y acelerar el diseño de ingredientes funcionales dirigidos.

5. IA en biología computacional

La biología computacional ha incorporado con éxito herramientas de IA para interpretar la complejidad de sistemas biológicos a múltiples niveles, desde la predicción de estructuras hasta el análisis de redes metabólicas [145–147]. A diferencia de las aplicaciones enfocadas en química computacional (sección anterior), aquí el énfasis está en el procesamiento de datos biológicos masivos y su integración para fines funcionales y clínicos.

5.1. Aplicaciones emergentes de la IA en biología computacional con potencial para el estudio de compuestos fenólicos

La IA está transformando distintas áreas de la biología computacional, y aunque no todas estas aplicaciones se han implementado directamente en el estudio de compuestos fenólicos, representan un campo emergente con alto potencial de transferencia. Entre ellas, la predicción estructural de proteínas mediante modelos generativos y de lenguaje ha revolucionado la caracterización de blancos moleculares. Bases de datos como AlphaFold han permitido acceder a predicciones tridimensionales de casi todas las proteínas conocidas [53,148], lo cual podría facilitar estudios de acoplamiento molecular entre polifenoles y sus posibles dianas biológicas, incluyendo enzimas involucradas en procesos inflamatorios u oxidativos. Asimismo, el análisis de secuencias genéticas mediante técnicas de deep learning ha optimizado la identificación de variantes genéticas, acelerando la interpretación de datos ómicos en contextos de medicina personalizada [149,150]. Este tipo de aproximaciones podría utilizarse para explorar polimorfismos asociados a la respuesta individual frente a polifenoles o su metabolismo. Herramientas como BWA-MEM y STAR, integradas con modelos

neuronales, ya permiten ensamblar y alinear secuencias con mayor precisión [151].

Por otro lado, las simulaciones de redes metabólicas apoyadas en aprendizaje automático han sido utilizadas para analizar rutas bioquímicas bajo condiciones específicas, permitiendo identificar cuellos de botella y proponer intervenciones dirigidas [152,153]. En el estudio de compuestos fenólicos, este enfoque podría ser útil para modelar su influencia en vías asociadas al estrés oxidativo, inflamación o metabolismo glucídico, integrando evidencia estructural y funcional. Además, la aplicación de estos modelos al estudio de plantas permite explorar y optimizar rutas biosintéticas responsables de la producción natural de polifenoles.

Los avances recientes en IA, como la predicción estructural mediante modelos de aprendizaje profundo, el análisis genómico basado en redes neuronales y la simulación de redes metabólicas, abren nuevas posibilidades para el estudio de compuestos fenólicos. Estas herramientas permiten modelar interacciones proteína-polifenol, identificar rutas biosintéticas relevantes y explorar su regulación bajo condiciones ambientales específicas. Al integrar niveles estructurales, genéticos y metabólicos, la IA contribuye a una caracterización más precisa de la bioactividad de los polifenoles y su aprovechamiento en aplicaciones terapéuticas y biotecnológicas [154–160].

5.2. Simulaciones de interacción molecular aplicadas a polifenoles

Las herramientas de IA han permitido modelar interacciones moleculares entre compuestos fenólicos y proteínas diana, facilitando la predicción de su bioactividad en diferentes contextos fisiológicos. Los modelos de aprendizaje automático han sido aplicados para correlacionar descriptores moleculares con parámetros de actividad antioxidante, mejorando la interpretación cuantitativa de ensayos biológicos [161]. Estas aproximaciones permiten predecir la eficacia relativa de polifenoles como agentes funcionales en matrices alimentarias.

El acoplamiento molecular ha sido empleado para evaluar afinidades de unión entre polifenoles y enzimas involucradas en rutas metabólicas,

inflamatorias u oxidativas. Estudios recientes han identificado residuos específicos de unión de compuestos como dihidromiricetina y apigenina en proteínas como CYP2E1 y Keap1, asociadas con efectos citoprotectores [162]. En simulaciones *in silico* orientadas al estudio de la diabetes tipo 2, se ha evaluado la interacción de polifenoles como la naringenina, kaempferol y catequina con proteínas blanco asociadas al control glucémico, como la DPP-IV, α -glucosidasa y α -amilasa. El acoplamiento molecular permitió identificar afinidades de unión relevantes y residuos clave en los sitios activos, lo cual sugiere su posible aplicación como inhibidores naturales en el desarrollo de ingredientes funcionales para alimentos con propiedades antidiabéticas [163].

Asimismo, se ha utilizado modelado computacional para optimizar extractos funcionales ricos en polifenoles, considerando su interacción con proteínas de la matriz alimentaria. Esta aproximación ha sido útil para anticipar cambios en la biodisponibilidad y en la estabilidad de los compuestos fenólicos durante la formulación de alimentos funcionales [164]. Simulaciones complementarias han facilitado la predicción de comportamientos moleculares en condiciones específicas, contribuyendo a mejorar la eficiencia de los procesos de formulación y entrega [165].

5.3. Desafíos y proyecciones

Uno de los principales obstáculos es la opacidad de muchos modelos de aprendizaje profundo, fenómeno conocido como “caja negra”. A pesar de su eficacia en tareas como la predicción estructural y la clasificación de datos biológicos, la complejidad interna de estos modelos dificulta la comprensión de los mecanismos que conducen a sus resultados [166]. Esta falta de transparencia restringe su utilidad en contextos científicos, donde la capacidad de explicar y validar los resultados es esencial para sustentar hipótesis, interpretar fenómenos biológicos complejos y fundamentar decisiones experimentales [167].

Para abordar esta limitación, se han desarrollado enfoques de IA explicativa (XAI, por sus siglas en inglés), cuyo objetivo es aumentar la interpretabilidad de los modelos sin comprometer su precisión. Estas técnicas buscan proporcionar

representaciones comprensibles de los procesos internos, facilitando así la evaluación crítica de los resultados y fortaleciendo la confianza en las aplicaciones científicas de la IA [168,169].

Paralelamente, la incorporación de la IA en las etapas iniciales del desarrollo de fármacos permite priorizar información relevante dentro de grandes bases de datos, optimizando la selección de compuestos y condiciones experimentales. Esta estrategia reduce tiempos y recursos al identificar candidatos prometedores antes de realizar ensayos biológicos [170,171]. En el ámbito preclínico, los algoritmos de IA contribuyen a la identificación de biomarcadores y a la evaluación de seguridad, además de permitir un análisis más profundo de los datos generados, lo que mejora el diseño experimental y eleva la probabilidad de éxito en fases posteriores [172,173].

En el campo de la genómica personalizada, la IA permite integrar y analizar datos provenientes de la secuenciación genómica, expresión génica y modificaciones epigenéticas. Esto facilita la generación de perfiles moleculares detallados que pueden ser utilizados para identificar biomarcadores asociados al riesgo de enfermedades, mejorando la detección temprana y la prevención [172,174]. Asimismo, permite evaluar la respuesta de perfiles genómicos a distintos tratamientos, optimizando la selección de terapias individualizadas y minimizando efectos adversos [175].

En conjunto, estos avances consolidan el papel de la IA como herramienta de apoyo en la investigación biomédica, siempre que se acompañen de estrategias que garanticen la transparencia, la validez científica y la contextualización de sus predicciones.

La producción e investigación de compuestos fitoquímicos ha mejorado en los últimos años gracias a avances como la integración de IA a los procesos; técnicas como aprendizaje automático o el uso de redes neuronales han facilitado la clasificación e investigación de estos compuestos. Además, la implementación de técnicas quimiométricas apoyadas en la IA ha permitido el uso de procedimientos de análisis de componentes como PCA (análisis de componente principal) y HCA (análisis de conglomerados jerárquicos) para el estudio de compuestos fenólicos en cuanto a su potencial antioxidante. No obstante, aún existen

pocas investigaciones en cuanto al uso de la IA en el estudio de estos compuestos, además de la falta de una interfaz amigable con el usuario y en consecuencia la necesidad de personal especializado resulta un obstáculo para la implementación de esta tecnología en laboratorios con menos recursos, retrasando así los avances en el campo [176].

Adicionalmente, la gran variedad y complejidad de los compuestos fenólicos requieren de métodos cada vez más sofisticados para el estudio de estos. Debido a esto, herramientas bioinformáticas apoyadas por IA son esenciales para el análisis e interpretación de las bases de datos complejas que se generan en el estudio de los polifenoles. Estas bases de datos suelen contener información como la estructura de los polifenoles, datos espectrales, datos de NMR o anotaciones biológicas, la posibilidad de alimentar la base de datos de manera constante, permite que los procesos aumenten su eficiencia y confiabilidad, no obstante el manejo de estas complejas bases de datos requiere equipo y material especializado que suele representar una inversión económica importante, haciendo del uso de la IA para el estudio de estos compuestos poco accesible para una mayor cantidad de investigadores, asimismo, limitando la cantidad y diversidad de bases de datos en la red de investigación [177].

5.4. Aplicación de IA en el modelado, predicción y optimización de compuestos fenólicos

El uso de IA en la investigación de compuestos fenólicos ha adquirido relevancia en los campos: alimentario, nutracéutico y farmacéutico. La capacidad de los modelos computacionales para procesar grandes volúmenes de datos y establecer relaciones no lineales permite automatizar procesos analíticos, optimizar formulaciones y anticipar efectos biológicos con alta precisión.

Entre las principales ventajas del uso de IA en este contexto se encuentran la automatización de tareas repetitivas, la aceleración del desarrollo de nuevos productos y la predicción precisa de propiedades funcionales como la actividad antioxidante o antiinflamatoria. También se ha demostrado su utilidad en la identificación de compuestos tóxicos y en la sustitución de métodos experimentales tradicionales, lo cual reduce costos y mejora la

eficiencia del desarrollo de productos [144,178–180].

Sin embargo, la implementación de IA también plantea desafíos. La necesidad de personal capacitado en múltiples disciplinas, los altos costos iniciales de desarrollo y los riesgos asociados a un uso indebido son factores que limitan su adopción generalizada. Además, la automatización de procesos puede tener implicaciones laborales en sectores especializados [181–184].

Dos estudios recientes ilustran el potencial y la aplicabilidad de la IA en este campo. Uno de ellos abordó la optimización del pretratamiento osmótico en la elaboración de mermelada de arándano (*Vaccinium corymbosum* L., variedad Biloxi), comparando redes neuronales artificiales (RNA) con un modelo de superficie de respuesta (MSR) basado en un diseño central compuesto rotacional. El objetivo fue modelar el efecto de la concentración de la solución osmótica y el tiempo de inmersión sobre el contenido de antocianinas y compuestos fenólicos. Las RNAs, implementadas en Matlab R2013b, se estructuraron con dos capas: una capa de entrada con dos neuronas para las variables del proceso y una capa de salida con dos neuronas para las respuestas. La arquitectura interna se ajustó en función de la complejidad del problema y la disponibilidad de datos. El desempeño de los modelos se evaluó mediante el coeficiente de determinación y el error porcentual absoluto medio [185].

Otro estudio utilizó modelos QSAR basados en aprendizaje automático para predecir la actividad biológica de 76 derivados del O-etil-glucósido aislados de semillas de *Randia aculeata*. Se construyeron modelos de regresión con el algoritmo Random Forest empleando descriptores moleculares obtenidos con RDKit, PaDEL y MOE. Las variables dependientes fueron los valores de pIC₅₀ o pMIC. Los modelos se validaron y posteriormente se aplicaron a una biblioteca virtual para predecir los compuestos con mayor potencial bioactivo, estableciendo las regiones estructurales susceptibles de modificación para mejorar su eficacia farmacológica. El desarrollo se realizó en Python, utilizando Pandas y Numpy para la gestión de datos, y SciKit-Learn para el entrenamiento de los modelos [186].

Estos ejemplos evidencian la versatilidad de los enfoques basados en IA para abordar problemas complejos relacionados con la caracterización y predicción de la bioactividad de compuestos fenólicos, permitiendo avances sustanciales en la investigación orientada al desarrollo de productos funcionales y terapéuticos. La Tabla 4 resume algunas de las principales ventajas identificadas en la literatura científica, destacando su impacto en procesos de predicción, desarrollo de productos, evaluación toxicológica y reducción de costos.

Tabla 4. Ventajas del uso de IA en investigación de compuestos fenólicos.

Ventaja	Resumen de la ventaja	Referencia
Automatización de procesos para la predicción de la actividad biológica y/o determinación de compuestos fenólicos	Permite realizar tareas repetitivas de forma automática, como predicciones de interacción con proteínas y simulaciones moleculares, ahorrando tiempo a investigadores y mejorando la eficiencia.	[180]
Agilizar la toma de decisiones para el desarrollo de nuevos productos alimenticios	Analiza grandes cantidades de datos para optimizar el diseño de productos, reducir el tiempo de desarrollo y aumentar la competitividad en el mercado.	[179]
Predecir la actividad biológica de los compuestos fenólicos para prevenir enfermedades	Identifica con mayor facilidad la actividad biológica (antioxidante, antiinflamatoria, etc.) y su efectividad para prevenir enfermedades, mejorando el desarrollo de alimentos funcionales y nutraceuticos.	[144]
Detectar e identificar el nivel de toxicidad de algunos compuestos fenólicos	Utiliza modelos computacionales para anticipar la toxicidad de manera más rápida y precisa, reduciendo ensayos animales y aumentando la seguridad de nuevos productos.	[187]
Reducir los costos al sustituir los métodos tradicionales por modelos de IA	Al automatizar procesos y reducir errores humanos, la IA disminuye costos en investigación, producción y comercialización, incrementando la rentabilidad y sostenibilidad.	[178]

Por otro lado, a pesar de sus múltiples beneficios, la implementación de IA en la investigación de compuestos fenólicos también presenta limitaciones y riesgos. La Tabla 5 enumera algunas de las principales desventajas y limitaciones reportadas en la literatura, las cuales deben considerarse para un uso ético, seguro y eficiente de estas tecnologías. Finalmente, a partir del análisis de la literatura, presentado en las secciones anteriores, se identificó un amplio repertorio de herramientas

computacionales aplicadas al estudio de compuestos fenólicos. Estas van desde enfoques clásicos como QSAR y el acoplamiento molecular, hasta estrategias basadas en IA y simulaciones moleculares avanzadas. La Tabla 6 resume los principales métodos computacionales mencionados en esta revisión, organizando su aplicación, fortalezas, limitaciones y referencias correspondientes.

Tabla 5. Desventajas y limitaciones del uso de la IA en la investigación de compuestos fenólicos.

Desventaja	Resumen de la desventaja	Referencia
Falta de profesionales calificados	La aplicación exitosa de IA depende de la formación adecuada en biología, química, farmacología e informática. La falta de personal capacitado limita su avance y aprovechamiento.	[183]
Alto costo de desarrollo	Los modelos de IA requieren una alta inversión inicial, pero pueden generar beneficios a largo plazo.	[181]
Pérdida de empleos	La automatización puede reducir la necesidad de intervención humana, afectando el empleo en áreas de predicción biológica.	[182]
Uso con fines maliciosos	El uso indebido de la IA puede poner en riesgo la salud pública al facilitar la creación de sustancias peligrosas o la falsificación de resultados.	[184]

Tabla 6. Resumen de herramientas computacionales aplicadas al estudio de compuestos fenólicos.

Herramienta o enfoque	Aplicación principal	Ventajas principales	Limitaciones identificadas	Referencia
Ensayos <i>in silico</i> tradicionales (QSAR y acoplamiento molecular)	Predicción de bioactividad, afinidad proteína-polifenol	Cribado virtual, análisis de interacciones moleculares, identificación de compuestos promisorios	No consideran biodisponibilidad, metabolismo ni matriz alimentaria	[24, 121–131]

Herramienta o enfoque	Aplicación principal	Ventajas principales	Limitaciones identificadas	Referencia
Simulación molecular clásica (dinámica molecular, Monte Carlo)	Estudio de interacciones moleculares, procesos de liberación y encapsulación	Permite representar interacciones realistas y dinámicas en el tiempo	Costos computacionales, falta de efectos entrópicos	[137–139]
Modelos generativos en química computacional (IA)	Diseño de nuevas estructuras moleculares, exploración de espacios químicos	Aceleración de simulaciones, predicción de propiedades termodinámicas y cinéticas	Requiere grandes volúmenes de datos y presenta baja interpretabilidad	[134–136]
Campos de fuerza (AMBER, CHARMM, OPLS)	Modelado de enlaces, torsiones y fuerzas no enlazantes	Validados y ampliamente utilizados; nueva generación con IA permite ajustes dinámicos	Precisión depende del modelo seleccionado	[139–140]
Variables colectivas y coordenadas de reacción	Análisis de procesos de transformación molecular	Permiten representar mecanismos de reacción de forma más precisa	Requieren selección adecuada de VC para evitar interpretaciones erróneas	[139, 141–143]
IA en biología computacional (AlphaFold, redes metabólicas, análisis genómico)	Predicción de estructuras proteicas, rutas metabólicas y polimorfismos genéticos	Integración de datos ómicos y estructurales; útil para aplicaciones funcionales y terapéuticas	Necesidad de infraestructura, modelos aún no específicos para compuestos fenólicos	[148–160]
Aprendizaje automático supervisado (Random Forest, redes neuronales)	Predicción de actividad biológica, optimización de formulaciones	Alta precisión, reducción de experimentación, manejo de datos no lineales	Necesidad de entrenamiento robusto, riesgo de sobreajuste	[144, 185–186]
Técnicas quimiométricas (PCA, HCA)	Clasificación de extractos, análisis de componentes bioactivos	Visualización de agrupamientos, reducción de dimensiones	Requiere interpretación adecuada, sensibilidad al preprocesamiento	[176]

6. Perspectivas y oportunidades futuras

Los avances recientes en IA ofrecen nuevas estrategias para la identificación, diseño y aplicación de compuestos fenólicos en sistemas alimentarios. Entre estas, los autoencoders generativos destacan por su capacidad para transformar estructuras moleculares en espacios latentes continuos, donde cada punto representa combinaciones específicas de características químicas. Esta representación facilita la generación de nuevas estructuras con propiedades funcionales deseadas, incluso si no estaban presentes en los conjuntos de datos originales [158,188].

La manipulación dirigida del espacio latente permite diseñar moléculas con afinidades específicas, como receptores asociados al apetito o a la modulación del microbioma, lo que puede aplicarse al desarrollo de ingredientes bioactivos en alimentos funcionales.

Este enfoque también permite optimizar propiedades como la actividad antioxidante, antiinflamatoria o la capacidad de interacción con dianas biológicas relevantes, ofreciendo una vía para el diseño racional de ingredientes orientados a la nutrición personalizada [189–191].

Se han reportado avances en el uso de modelos generativos para diseñar compuestos fenólicos con propiedades bioactivas específicas. La implementación de autoencoders variacionales ha permitido generar estructuras moleculares con características funcionales deseadas a partir de descriptores moleculares cuantificables [135]. Estas aproximaciones han facilitado el cribado *in silico* de compuestos candidatos aplicables al desarrollo de alimentos funcionales.

Uno de los retos persistentes en este campo es la baja biodisponibilidad de muchos polifenoles,

atribuida a su escasa solubilidad y estabilidad en condiciones gastrointestinales. Su inestabilidad química, escasa solubilidad acuosa y sensibilidad a factores ambientales reducen su eficacia en matrices alimentarias o farmacéuticas. En este contexto, la integración con nanotecnología y microencapsulación representa una solución viable para mejorar su estabilidad y absorción [192,193].

La encapsulación de curcumina en nanopartículas de quitosano-alginato ejemplifica esta estrategia. Esta matriz polimérica mejora la solubilidad del compuesto en medios acuosos y proporciona protección frente a condiciones adversas como luz y pH ácido, incrementando su estabilidad y vida útil [18]. Adicionalmente, estas nanopartículas permiten una liberación sostenida del compuesto activo, manteniendo concentraciones terapéuticas durante periodos prolongados y aumentando su eficacia en aplicaciones funcionales y terapéuticas [194].

Diversas estrategias han sido evaluadas para superar las limitaciones de biodisponibilidad, como la microencapsulación con polisacáridos o proteínas, la entrega dirigida mediante sistemas lipídicos y el uso de compuestos vehiculares como el ácido hialurónico o excipientes naturales [195,196]. Métodos como la encapsulación asistida con CO₂ supercrítico han mostrado mejoras en la solubilidad sin comprometer la actividad biológica [197].

La integración entre IA generativa, simulaciones moleculares y tecnologías de encapsulación plantea una vía para diseñar ingredientes alimentarios más eficaces, optimizando tanto su funcionalidad como su estabilidad en matrices complejas. Estudios recientes han empleado modelos predictivos para ajustar condiciones de extracción, fermentación y procesamiento, con el objetivo de maximizar el rendimiento de polifenoles bioaccesibles en formulaciones nutraceuticas [59,198].

7. Conclusiones y perspectivas

El presente análisis permitió identificar y sintetizar las aplicaciones actuales de la IA en la investigación de compuestos fenólicos, con énfasis en su caracterización estructural, predicción de actividad biológica y simulación de interacciones moleculares. Se documentó el uso de modelos QSAR, acoplamiento molecular y aprendizaje automático para predecir propiedades bioactivas, así como para optimizar formulaciones alimentarias funcionales.

Además, se reconoció el potencial de herramientas emergentes como AlphaFold, el análisis genómico automatizado y la modelación de redes metabólicas para ampliar la comprensión del comportamiento de estos compuestos en entornos complejos.

A futuro, se prevé que el desarrollo de modelos integrativos que combinen datos ómicos, información estructural y parámetros funcionales permitirá mejorar la precisión de las predicciones y su aplicabilidad en el diseño de alimentos funcionales y estrategias terapéuticas. La validación experimental de resultados *in silico*, la incorporación de parámetros fisiológicos en los modelos y el estudio del comportamiento de los polifenoles en matrices alimentarias reales representan líneas de investigación necesarias para traducir las capacidades computacionales en aplicaciones concretas dentro de las ciencias de los alimentos y la salud humana.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores (SNII) de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) y a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH) por el apoyo institucional brindado durante la preparación de esta investigación. Asimismo, expresan su reconocimiento a los revisores anónimos por sus valiosas observaciones y sugerencias, las cuales contribuyeron significativamente a mejorar la claridad y el contenido del manuscrito.

Conflicto de intereses

El manuscrito fue preparado y revisado con la participación de todos los autores, quienes declaramos que no existe ningún conflicto de intereses que ponga en riesgo la validez de los resultados presentados.

Referencias

- [1] De Camargo AC, Schwember AR, Parada R, Garcia S, Maróstica Júnior MR, Franchin M, et al. Opinion on the Hurdles and Potential Health Benefits in Value-Added Use of Plant Food Processing By-Products as Sources of Phenolic Compounds. *Int J Mol Sci* 2018;19:3498. <https://doi.org/10.3390/ijms19113498>.
- [2] Lin D, Xiao M, Zhao J, Li Z, Xing B, Li X, et al. An Overview of Plant Phenolic Compounds and Their Importance in Human Nutrition and Management of Type 2 Diabetes. *Molecules* 2016;21:1374. <https://doi.org/10.3390/molecules21101374>.

- [3] Haghi G, Hatami A. Simultaneous Quantification of Flavonoids and Phenolic Acids in Plant Materials by a Newly Developed Isocratic High-Performance Liquid Chromatography Approach. *J Agric Food Chem* 2010;58:10812–6. <https://doi.org/10.1021/jf102175x>.
- [4] Ribas-Agustí A, Martín-Belloso O, Soliva-Fortuny R, Elez-Martínez P. Food processing strategies to enhance phenolic compounds bioaccessibility and bioavailability in plant-based foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018;58:2531–48. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1331200>.
- [5] Gulsunoglu-Konuskan Z, Kilic-Akyilmaz M. Microbial Bioconversion of Phenolic Compounds in Agro-industrial Wastes: A Review of Mechanisms and Effective Factors. *J Agric Food Chem* 2022;70:6901–10. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c06888>.
- [6] Velderrain-Rodríguez GR, Palafox-Carlos H, Wall-Medrano A, Ayala-Zavala JF, Chen C-YO, Robles-Sánchez M, et al. Phenolic compounds: their journey after intake. *Food Funct* 2014;5:189–97. <https://doi.org/10.1039/C3FO60361J>.
- [7] Vichapong J, Sookserm M, Srijsdaruk V, Swatsitang P, Srijaranai S. High performance liquid chromatographic analysis of phenolic compounds and their antioxidant activities in rice varieties. *LWT - Food Sci Technol* 2010;43:1325–30. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2010.05.007>.
- [8] Altuner EM, Tokuşoğlu Ö. The effect of high hydrostatic pressure processing on the extraction, retention and stability of anthocyanins and flavonols contents of berry fruits and berry juices. *Int J Food Sci Technol* 2013;48:1991–7. <https://doi.org/10.1111/ijfs.12185>.
- [9] Pinarli B, Simge Karlıga E, Ozkan G, Capanoglu E. Interaction of phenolics with food matrix: *In vitro* and *in vivo* approaches. *Mediterr J Nutr Metab* 2020;13:63–74. <https://doi.org/10.3233/MNM-190362>.
- [10] Sęczyk Ł, Gawlik-Dziki U, Świeca M. Influence of Phenolic-Food Matrix Interactions on *In Vitro* Bioaccessibility of Selected Phenolic Compounds and Nutrients Digestibility in Fortified White Bean Paste. *Antioxidants* 2021;10:1825. <https://doi.org/10.3390/antiox10111825>.
- [11] Delgado RM, Hidalgo FJ, Zamora R. Antagonism between lipid-derived reactive carbonyls and phenolic compounds in the Strecker degradation of amino acids. *Food Chem* 2016;194:1143–8. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.07.126>.
- [12] Fernando IPS, Kim M, Son K-T, Jeong Y, Jeon Y-J. Antioxidant Activity of Marine Algal Polyphenolic Compounds: A Mechanistic Approach. *J Med Food* 2016;19:615–28. <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3706>.
- [13] Rahimi M, Kordrostami M, Mohamadhasani F, Chaeikar SS. Antioxidant gene expression analysis and evaluation of total phenol content and oxygen-scavenging system in tea accessions under normal and drought stress conditions. *BMC Plant Biol* 2021;21:494. <https://doi.org/10.1186/s12870-021-03275-0>.
- [14] Grabska-Kobylecka I, Kaczmarek-Bak J, Figlus M, Prymont-Przyminska A, Zwolinska A, Samiak A, et al. The Presence of Caffeic Acid in Cerebrospinal Fluid: Evidence That Dietary Polyphenols Can Cross the Blood-Brain Barrier in Humans. *Nutrients* 2020;12:1531. <https://doi.org/10.3390/nu12051531>.
- [15] Nájera-Maldonado JM, Salazar R, Alvarez-Fitz P, Acevedo-Quiroz M, Flores-Alfaro E, Hernández-Sotelo D, et al. Phenolic Compounds of Therapeutic Interest in Neuroprotection. *J Xenobiotics* 2024;14:227–46. <https://doi.org/10.3390/jox14010014>.
- [16] Aliyu A, Musa D, Egharevba H. Bioactive chemical compounds and pharmacological prospect of *Mitracarpus villosus* (Swartz) DC- a review. *Asian J Biochem Pharm Res* 2017;7. <https://doi.org/10.24214/AJBPR/7/2/99113>.
- [17] Mutha RE, Tatiya AU, Surana SJ. Flavonoids as natural phenolic compounds and their role in therapeutics: an overview. *Future J Pharm Sci* 2021;7:25. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00161-8>.
- [18] Li H, Jiang Y, Yang J, Pang R, Chen Y, Mo L, et al. Preparation of curcumin-chitosan composite film with high antioxidant and antibacterial capacity: Improving the solubility of curcumin by encapsulation of biopolymers. *Food Hydrocoll* 2023;145:109150. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2023.109150>.
- [19] Odriozola-Serrano I, Nogueira DP, Esparza I, Vaz AA, Jiménez-Moreno N, Martín-Belloso O, et al. Stability and Bioaccessibility of Phenolic Compounds in Rosehip Extracts during *In Vitro* Digestion. *Antioxidants* 2023;12:1035. <https://doi.org/10.3390/antiox12051035>.
- [20] Demir Y, Işık M, Gülçin İ, Beydemir Ş. Phenolic compounds inhibit the aldose reductase enzyme from the sheep kidney: DEMIR ET AL. *J Biochem Mol Toxicol* 2017;31:e21936. <https://doi.org/10.1002/jbt.21935>.
- [21] Eseberri I, Trepiana J, Léniz A, Gómez-García I, Carr-Ugarte H, González M, et al. Variability in the Beneficial Effects of Phenolic Compounds: A Review. *Nutrients* 2022;14:1925. <https://doi.org/10.3390/nu14091925>.
- [22] Śliwińska AA, Sykłowska-Baranek K, Kośmider A, Granica S, Miszcak K, Nowicka G, et al. Stimulation of phenolic compounds production in the *in vitro* cultivated *Polyscias filicifolia* Bailey shoots and evaluation of the antioxidant and cytotoxic potential of plant extracts. *Acta Soc Bot Pol* 2018;87. <https://doi.org/10.5586/asbp.3586>.
- [23] Rodríguez-Pérez R, Bajorath J. Feature importance correlation from machine learning indicates functional relationships between proteins and similar compound binding characteristics. *Sci Rep* 2021;11:14245. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93771-y>.
- [24] Meng X-Y, Zhang H-X, Mezei M, Cui M. Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. *Curr Comput Aided-Drug Des* 2011;7:146–57. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>.
- [25] Bai X, Zhou L, Zhou L, Cang S, Liu Y, Liu R, et al. The Research Progress of Extraction, Purification and Analysis Methods of Phenolic Compounds from Blueberry: A Comprehensive Review. *Molecules* 2023;28:3610. <https://doi.org/10.3390/molecules28083610>.
- [26] Vieira RV, Peiter GC, De Melo FF, Zarpelon-Schutz AC, Teixeira KN. *In silico* prospective analysis of the medicinal plants activity on the CagA oncoprotein from *Helicobacter pylori*. *World J Clin Oncol* 2024;15:653–63. <https://doi.org/10.5306/wjco.v15.i5.653>.
- [27] Brown N, Ertl P, Lewis R, Luksch T, Reker D, Schneider N. Artificial intelligence in chemistry and drug design. *J Comput Aided Mol Des* 2020;34:709–15. <https://doi.org/10.1007/s10822-020-00317-x>.
- [28] Ma E, Jin L, Qian C, Feng C, Zhao Z, Tian H, et al. Bioinformatics-Guided Identification of Ethyl Acetate Extract of *Citri Reticulatae* Pericarpium as a Functional Food Ingredient with Anti-Inflammatory Potential. *Molecules* 2022;27:5435. <https://doi.org/10.3390/molecules27175435>.
- [29] Lin K, Yang Y, Cheng F. A Molecular Image-based Explainable Artificial intelligence Framework Identifies Novel Candidate Antibiotics 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.07.21.604494>.
- [30] Prelaj A, Galli EG, Miskovic V, Pesenti M, Viscardi G, Pedica B, et al. Real-world data to build explainable trustworthy artificial intelligence models for prediction of immunotherapy efficacy in NSCLC patients. *Front Oncol* 2023;12:1078822. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1078822>.
- [31] Spiegel M, Kapusta K, Kołodziejczyk W, Saloni J, Żbikowska B, Hill GA, et al. Antioxidant Activity of Selected Phenolic Acids–Ferric Reducing Antioxidant Power Assay and QSAR Analysis of the Structural Features. *Molecules* 2020;25:3088. <https://doi.org/10.3390/molecules25133088>.
- [32] Trepiana J, Krisa S, Portillo MP. Activity of Pterostilbene Metabolites against Liver Steatosis in Cultured Hepatocytes. *Molecules* 2020;25:5444. <https://doi.org/10.3390/molecules25225444>.
- [33] Montenegro MF, Teruel JA, García-Molina P, Tudela J, Rodríguez-López JN, García-Cánovas F, et al. Molecular Docking Studies of Ortho-Substituted Phenols to Tyrosinase Helps Discern If a Molecule Can Be an Enzyme Substrate. *Int J Mol Sci* 2024;25:6891. <https://doi.org/10.3390/ijms25136891>.

- [34] Synowiec A, Żyła K, Gniewosz M, Kieliszek M. An effect of positional isomerism of benzoic acid derivatives on antibacterial activity against *Escherichia coli*. *Open Life Sci* 2021;16:594–601. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0060>.
- [35] Ampofo J, Ngadi M. Novel Non-Thermal Processing Technologies: Impact on Food Phenolic Compounds during Processing. In: A. Badria F, editor. *Biochemistry*, vol. 26, IntechOpen; 2022. <https://doi.org/10.5772/intechopen.98688>.
- [36] Dias M, Romani-Pérez M, Romani A, De La Cruz A, Pastrana L, Fuciños P, et al. Recent Technological Advances in Phenolic Compounds Recovery and Applications: Source of Nutraceuticals for the Management of Diabetes. *Appl Sci* 2022;12:9271. <https://doi.org/10.3390/app12189271>.
- [37] Maqsood S, Benjakul S, Abushelaibi A, Alam A. Phenolic Compounds and Plant Phenolic Extracts as Natural Antioxidants in Prevention of Lipid Oxidation in Seafood: A Detailed Review. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2014;13:1125–40. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12106>.
- [38] Tsao R. Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols. *Nutrients* 2010;2:1231–46. <https://doi.org/10.3390/nu2121231>.
- [39] Melini V, Melini F, Acquistucci R. Phenolic Compounds and Bioaccessibility Thereof in Functional Pasta. *Antioxidants* 2020;9:343. <https://doi.org/10.3390/antiox9040343>.
- [40] Li J, Lu X, Zou X, Ye B-C. Recent Advances in Microbial Metabolic Engineering for Production of Natural Phenolic Acids. *J Agric Food Chem* 2024;72:4538–51. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c07658>.
- [41] Zeng Z, Liu C, Luo S, Chen J, Gong E. The Profile and Bioaccessibility of Phenolic Compounds in Cereals Influenced by Improved Extrusion Cooking Treatment. *PLOS ONE* 2016;11:e0161086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161086>.
- [42] Czubinski J, Dwiecki K. A review of methods used for investigation of protein–phenolic compound interactions. *Int J Food Sci Technol* 2017;52:573–85. <https://doi.org/10.1111/ijfs.13339>.
- [43] Abeywickrama G, Debnath SC, Ambigaipalan P, Shahidi F. Phenolics of Selected Cranberry Genotypes (*Vaccinium Macrocarpon* Ait.) and Their Antioxidant Efficacy. *J Agric Food Chem* 2016;64:9342–51. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04291>.
- [44] Razem M, Ding Y, Morozova K, Mazzetto F, Scampicchio M. Analysis of Phenolic Compounds in Food by Coulometric Array Detector: A Review. *Sensors* 2022;22:7498. <https://doi.org/10.3390/s22197498>.
- [45] Külen O, Stushnoff C, Holm DG. Effect of cold storage on total phenolics content, antioxidant activity and vitamin C level of selected potato clones. *J Sci Food Agric* 2013;93:2437–44. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6053>.
- [46] Bendary E, Francis RR, Ali HMG, Sarwat MI, El Hady S. Antioxidant and structure–activity relationships (SARs) of some phenolic and anilines compounds. *Ann Agric Sci* 2013;58:173–81. <https://doi.org/10.1016/j.a0as.2013.07.002>.
- [47] Kokkinidou S, Peterson DG. Control of Maillard-Type Off-Flavor Development in Ultrahigh-Temperature-Processed Bovine Milk by Phenolic Chemistry. *J Agric Food Chem* 2014;62:8023–33. <https://doi.org/10.1021/jf501919y>.
- [48] Ávila-Gálvez MÁ, Espín JC, González-Sarriás A. Physiological Relevance of the Antiproliferative and Estrogenic Effects of Dietary Polyphenol Aglycones versus Their Phase-II Metabolites on Breast Cancer Cells: A Call of Caution. *J Agric Food Chem* 2018;66:8547–55. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b03100>.
- [49] Koudoufio M, Desjardins Y, Feldman F, Spahis S, Delvin E, Levy E. Insight into Polyphenol and Gut Microbiota Crosstalk: Are Their Metabolites the Key to Understand Protective Effects against Metabolic Disorders? *Antioxidants* 2020;9:982. <https://doi.org/10.3390/antiox9100982>.
- [50] Monagas M, Urpi-Sarda M, Sánchez-Patán F, Llorach R, Garrido I, Gómez-Cordovés C, et al. Insights into the metabolism and microbial biotransformation of dietary flavan-3-ols and the bioactivity of their metabolites. *Food Funct* 2010;1:233. <https://doi.org/10.1039/c0fo00132e>.
- [51] Zhang H, Yu Y, Zhang H, Zhao X, Wang J. A comprehensive profiling of phenolic compounds and antioxidant activities of 24 varieties of red raspberry cultivated in Northeast China. *J Food Sci* 2025;90:e17623. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.17623>.
- [52] Di Lorenzo C, Colombo F, Biella S, Stockley C, Restani P. Polyphenols and Human Health: The Role of Bioavailability. *Nutrients* 2021;13:273. <https://doi.org/10.3390/nu13010273>.
- [53] Pietrek LM, Stelzl LS, Hummer G. Structural ensembles of disordered proteins from hierarchical chain growth and simulation. *Curr Opin Struct Biol* 2023;78:102501.
- [54] Silva S, Veiga M, Costa EM, Oliveira ALS, Madureira AR, Pintado M. Nanoencapsulation of Polyphenols towards Dairy Beverage Incorporation. *Beverages* 2018;4:61. <https://doi.org/10.3390/beverages4030061>.
- [55] Vaz A, Odriozola-Serrano I, Oms-Oliu G, Martín-Belloso O. Physicochemical Properties and Bioaccessibility of Phenolic Compounds of Dietary Fibre Concentrates from Vegetable By-Products. *Foods* 2022;11:2578. <https://doi.org/10.3390/foods11172578>.
- [56] Gómez-Juaristi M, Sarria B, Martínez-López S, Bravo Clemente L, Mateos R. Flavanol Bioavailability in Two Cocoa Products with Different Phenolic Content. A Comparative Study in Humans. *Nutrients* 2019;11:1441. <https://doi.org/10.3390/nu11071441>.
- [57] Zhang H, Zheng J, Liu X, Ding Q, Jiang L, Guo H, et al. Milk protein and fat play different roles in affecting the bioavailability and the antioxidant activity of jujube juice phenolics in rats. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:1511–9. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200085>.
- [58] Grgić J, Šelo G, Planinić M, Tišma M, Bucić-Kojić A. Role of the Encapsulation in Bioavailability of Phenolic Compounds. *Antioxidants* 2020;9:923. <https://doi.org/10.3390/antiox9100923>.
- [59] Polia F, Pastor-Belda M, Martínez-Blázquez A, Horcajada M-N, Tomás-Barberán FA, García-Villalba R. Technological and Biotechnological Processes To Enhance the Bioavailability of Dietary (Poly)phenols in Humans. *J Agric Food Chem* 2022;70:2092–107. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c07198>.
- [60] Redan BW, Buhman KK, Novotny JA, Ferruzzi MG. Altered Transport and Metabolism of Phenolic Compounds in Obesity and Diabetes: Implications for Functional Food Development and Assessment. *Adv Nutr* 2016;7:1090–104. <https://doi.org/10.3945/an.116.013029>.
- [61] Ribas-Agustí A, Martín-Belloso O, Soliva-Fortuny R, Elez-Martínez P. Influence of pulsed electric fields processing on the bioaccessible and non-bioaccessible fractions of apple phenolic compounds. *J Funct Foods* 2019;59:206–14. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.05.041>.
- [62] Erskine E, Gültekin Subaşı B, Vahapoglu B, Capanoglu E. Coffee Phenolics and Their Interaction with Other Food Phenolics: Antagonistic and Synergistic Effects. *ACS Omega* 2022;7:1595–601. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06085>.
- [63] Palafox-Carlos H, Gil-Chávez J, Sotelo-Mundo RR, Namiesnik J, Gorinstein S, González-Aguilar GA. Antioxidant Interactions between Major Phenolic Compounds Found in ‘Ataulfo’ Mango Pulp: Chlorogenic, Gallic, Protocatechuic and Vanillic Acids. *Molecules* 2012;17:12657–64. <https://doi.org/10.3390/molecules171112657>.
- [64] Dudonné S, Dubé P, Pilon G, Marette A, Jacques H, Weisnagel J, et al. Modulation of Strawberry/Cranberry Phenolic Compounds Glucuronidation by Co-Supplementation with Onion: Characterization of Phenolic Metabolites in Rat Plasma Using an Optimized μ SPE–UHPLC–MS/MS Method. *J Agric Food Chem* 2014;62:3244–56. <https://doi.org/10.1021/jf404965z>.
- [65] Nieto JA, Fernández-Jalao I, Siles-Sánchez MDL, Santoyo S, Jaime L. Implication of the Polymeric Phenolic Fraction and Matrix Effect on the Antioxidant Activity, Bioaccessibility, and Bioavailability of Grape Stem Extracts. *Molecules* 2023;28:2461. <https://doi.org/10.3390/molecules28062461>.

- [66] Palafox-Carlos H, Ayala-Zavala JF, González-Aguilar GA. The Role of Dietary Fiber in the Bioaccessibility and Bioavailability of Fruit and Vegetable Antioxidants. *J Food Sci* 2011;76. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2010.01957.x>.
- [67] Cortés-Martín A, Selma MV, Tomás-Barberán FA, González-Sarrias A, Espín JC. Where to Look into the Puzzle of Polyphenols and Health? The Postbiotics and Gut Microbiota Associated with Human Metabotypes. *Mol Nutr Food Res* 2020;64:1900952. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900952>.
- [68] Draijer R, Van Dorsten F, Zebregs Y, Hollebrands B, Peters S, Duchateau G, et al. Impact of Proteins on the Uptake, Distribution, and Excretion of Phenolics in the Human Body. *Nutrients* 2016;8:814. <https://doi.org/10.3390/nu8120814>.
- [69] Van Dorsten FA, Peters S, Gross G, Gomez-Roldan V, Klinkenberg M, De Vos RC, et al. Gut Microbial Metabolism of Polyphenols from Black Tea and Red Wine/Grape Juice Is Source-Specific and Colon-Region Dependent. *J Agric Food Chem* 2012;60:11331–42. <https://doi.org/10.1021/jf303165w>.
- [70] Williamson G, Kay CD, Crozier A. The Bioavailability, Transport, and Bioactivity of Dietary Flavonoids: A Review from a Historical Perspective. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2018;17:1054–112. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12351>.
- [71] Guasch-Ferré M, Merino J, Sun Q, Fitó M, Salas-Salvadó J. Dietary Polyphenols, Mediterranean Diet, Prediabetes, and Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:6723931. <https://doi.org/10.1155/2017/6723931>.
- [72] Escobar-Martínez I, Arreaza-Gil V, Muguera B, Arola-Arnal A, Bravo FI, Torres-Fuentes C, et al. Administration Time Significantly Affects Plasma Bioavailability of Grape Seed Proanthocyanidins Extract in Healthy and Obese Fischer 344 Rats. *Mol Nutr Food Res* 2022;66:2100552. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202100552>.
- [73] Rothwell JA, Urpi-Sarda M, Boto-Ordóñez M, Knox C, Llorach R, Eisner R, et al. Phenol-Explorer 2.0: a major update of the Phenol-Explorer database integrating data on polyphenol metabolism and pharmacokinetics in humans and experimental animals. *Database* 2012;2012:bas031–bas031. <https://doi.org/10.1093/database/bas031>.
- [74] He F, Bian Y, Zhao Y, Xia M, Liu S, Gui J, et al. *In vitro* conversion of ellagic acid to urolithin A by different gut microbiota of urolithin metabolite A. *Appl Microbiol Biotechnol* 2024;108:215. <https://doi.org/10.1007/s00253-024-13061-1>.
- [75] Choi SR, Lee H, Singh D, Cho D, Chung J-O, Roh J-H, et al. Bidirectional Interactions between Green Tea (GT) Polyphenols and Human Gut Bacteria. *J Microbiol Biotechnol* 2023;33:1317–28. <https://doi.org/10.4014/jmb.2306.06014>.
- [76] Khine WWT, Halder S, De Loi S, Lee Y-K. A single serving of mixed spices alters gut microflora composition: a dose–response randomised trial. *Sci Rep* 2021;11:11264. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90453-7>.
- [77] Lin H, Meng L, Sun Z, Sun S, Huang X, Lin N, et al. Yellow Wine Polyphenolic Compound Protects Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Modulating the Composition and Metabolic Function of the Gut Microbiota. *Circ Heart Fail* 2021;14:e008220. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008220>.
- [78] Haş IM, Tit DM, Bungau SG, Pavel FM, Teleky B-E, Vodnar DC, et al. Cardiometabolic Risk: Characteristics of the Intestinal Microbiome and the Role of Polyphenols. *Int J Mol Sci* 2023;24:13757. <https://doi.org/10.3390/ijms241813757>.
- [79] Cano R, Bermúdez V, Galban N, Garrido B, Santeliz R, Gotera MP, et al. Dietary Polyphenols and Gut Microbiota Cross-Talk: Molecular and Therapeutic Perspectives for Cardiometabolic Disease: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2024;25:9118. <https://doi.org/10.3390/ijms25169118>.
- [80] Pasinetti GM, Singh R, Westfall S, Herman F, Faith J, Ho L. The Role of the Gut Microbiota in the Metabolism of Polyphenols as Characterized by Gnotobiotic Mice. In: Pasinetti GM, editor. *Adv Alzheimer's Dis.*, IOS Press; 2022. <https://doi.org/10.3233/AIAD220014>.
- [81] Sorrenti V, Ali S, Mancin L, Davinelli S, Paoli A, Scapagnini G. Cocoa Polyphenols and Gut Microbiota Interplay: Bioavailability, Prebiotic Effect, and Impact on Human Health. *Nutrients* 2020;12:1908. <https://doi.org/10.3390/nu12071908>.
- [82] Nemzer BV, Al-Tajer F, Kalita D, Yashin AY, Yashin YI. Health-Improving Effects of Polyphenols on the Human Intestinal Microbiota: A Review. *Int J Mol Sci* 2025;26:1335. <https://doi.org/10.3390/ijms26031335>.
- [83] Salawu SO, Bester MJ, Duodu KG. Phenolic Composition and Bioactive Properties of Cell Wall Preparations and Whole Grains of Selected Cereals and Legumes: Bioactives of Cereal and Legume Cell Walls. *J Food Biochem* 2014;38:62–72. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12026>.
- [84] Bhavya SN, Prakash J. Nutritional properties of iron fortified flatbreads enriched with greens and legumes. *J Food Process Preserv* 2021;45. <https://doi.org/10.1111/jfpp.15495>.
- [85] Sevilla MTE, Martínez CJ, Cardador-Martínez A. Phenolic Compounds in Cereals and Legumes. In: Nollet LML, Gutierrez-Urbe JA, editors. *Phenolic Compd. Food*. 1st ed., Boca Raton : CRC Press, Taylor & Francis Group, 2018.: CRC Press; 2018, p. 319–32. <https://doi.org/10.1201/9781315120157-16>.
- [86] Horvat D, Šimić G, Drezner G, Lalić A, Ledenčan T, Tucak M, et al. Phenolic Acid Profiles and Antioxidant Activity of Major Cereal Crops. *Antioxidants* 2020;9:527. <https://doi.org/10.3390/antiox9060527>.
- [87] Kandil A, Li J, Vasanthan T, Bressler DC. Phenolic Acids in Some Cereal Grains and Their Inhibitory Effect on Starch Liquefaction and Saccharification. *J Agric Food Chem* 2012;60:8444–9. <https://doi.org/10.1021/jf3000482>.
- [88] Malunga LN, Joseph Thandapilly S, Ames N. Cereal-derived phenolic acids and intestinal alpha glucosidase activity inhibition: Structural activity relationship. *J Food Biochem* 2018;42:e12635. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12635>.
- [89] Hefni ME, Amann LS, Withöft CM. A HPLC-UV Method for the Quantification of Phenolic Acids in Cereals. *Food Anal Methods* 2019;12:2802–12. <https://doi.org/10.1007/s12161-019-01637-x>.
- [90] Shahidi F, Yeo J. Insoluble-Bound Phenolics in Food. *Molecules* 2016;21:1216. <https://doi.org/10.3390/molecules21091216>.
- [91] Balli D, Bellumori M, Paoli P, Pieraccini G, Di Paola M, De Filippo C, et al. Study on a Fermented Whole Wheat: Phenolic Content, Activity on PTP1B Enzyme and *In Vitro* Prebiotic Properties. *Molecules* 2019;24:1120. <https://doi.org/10.3390/molecules24061120>.
- [92] Zavala-López M, García-Lara S. An improved microscale method for extraction of phenolic acids from maize. *Plant Methods* 2017;13:81. <https://doi.org/10.1186/s13007-017-0235-x>.
- [93] Montesano V, Negro D, De Lisi A, Urbano M, Sarli G, Laghetti G. Agronomic performance and phenolic profile of Tritordeum (x Tritordeum martinii A. Pujadas) lines. *Cereal Chem* 2021;98:382–91. <https://doi.org/10.1002/cche.10378>.
- [94] Giusti F, Capuano E, Sagratini G, Pellegrini N. A comprehensive investigation of the behaviour of phenolic compounds in legumes during domestic cooking and *in vitro* digestion. *Food Chem* 2019;285:458–67. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.01.148>.
- [95] Rasera GB, De Camargo AC, De Castro RJS. Bioaccessibility of phenolic compounds using the standardized INFOGEST protocol: A narrative review. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2023;22:260–86. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.13065>.
- [96] Ribeiro L, Barros Santos MC, P. Gomes PW, Fernández-Ochoa Á, Simões Larraz Ferreira M. Overview of the Metabolite Composition and Antioxidant Capacity of Seven Major and Minor Cereal Crops and Their Milling Fractions. *J Agric Food Chem* 2024;72:19197–218. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c01312>.

- [97] Fonteles TV, Maia DLH, Santos BN, Fernandes FAN, Rodrigues S, Campelo P. Nonthermal Processing as a Tool to Enhance Fruit Juice Bioactive Compounds' Bioaccessibility. *Processes* 2024;12:1640. <https://doi.org/10.3390/pr12081640>.
- [98] Kerienė I, Mankevičienė A, Bliznikas S, Jablonskytė-Raščė D, Maikštėnienė S, Česnulevičienė R. Biologically active phenolic compounds in buckwheat, oats and winter spelt wheat. *Zemdirb-Agric* 2015;102:289–96. <https://doi.org/10.13080/z-a.2015.102.037>.
- [99] Khakimov B, Jespersen B, Engelsens S. Comprehensive and Comparative Metabolomic Profiling of Wheat, Barley, Oat and Rye Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry and Advanced Chemometrics. *Foods* 2014;3:569–85. <https://doi.org/10.3390/foods3040569>.
- [100] Shahidi F, Vamadevan V, Oh WY, Peng H. Phenolic compounds in agri-food by-products, their bioavailability and health effects. *J Food Bioact* 2019;57–119. <https://doi.org/10.31665/JFB.2019.5178>.
- [101] Hole AS, Rud I, Grimmer S, Sigl S, Narvhus J, Sahlström S. Improved Bioavailability of Dietary Phenolic Acids in Whole Grain Barley and Oat Groat following Fermentation with Probiotic *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus johnsonii*, and *Lactobacillus reuteri*. *J Agric Food Chem* 2012;60:6369–75. <https://doi.org/10.1021/jf300410h>.
- [102] N'Dri D, Mazzeo T, Zaupa M, Ferracane R, Fogliano V, Pellegrini N. Effect of cooking on the total antioxidant capacity and phenolic profile of some whole-meal African cereals. *J Sci Food Agric* 2013;93:29–36. <https://doi.org/10.1002/jsfa.5837>.
- [103] Wang R, Li M, Brennan MA, Dhital S, Kulasiri D, Brennan CS, et al. Complexation of starch and phenolic compounds during food processing and impacts on the release of phenolic compounds. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2023;22:3185–211. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.13180>.
- [104] Ben Alaya I, Alves G, Lopes J, Silva LR. Use of Encapsulated Polyphenolic Compounds in Health Promotion and Disease Prevention: Challenges and Opportunities. *Macromol* 2024;4:805–42. <https://doi.org/10.3390/macromol4040048>.
- [105] Cañas S, Rebollo-Hernanz M, Braojos C, Benítez V, Ferreras-Charro R, Dueñas M, et al. Understanding the Gastrointestinal Behavior of the Coffee Pulp Phenolic Compounds under Simulated Conditions. *Antioxidants* 2022;11:1818. <https://doi.org/10.3390/antiox11091818>.
- [106] Zhu Y, Yang S, Huang Y, Huang J, Li Y. Effect of *in vitro* gastrointestinal digestion on phenolic compounds and antioxidant properties of soluble and insoluble dietary fibers derived from hullless barley. *J Food Sci* 2021;86:628–34. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15592>.
- [107] Strauch RC, Lila MA. Pea protein isolate characteristics modulate functional properties of pea protein–cranberry polyphenol particles. *Food Sci Nutr* 2021;9:3740–51. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2335>.
- [108] Virtanen V, Green RJ, Karonen M. Interactions between Hydrolysable Tannins and Lipid Vesicles from *Escherichia coli* with Isothermal Titration Calorimetry. *Molecules* 2022;27:3204. <https://doi.org/10.3390/molecules27103204>.
- [109] Pineda-Vadillo C, Nau F, Dubiard CG, Cheynier V, Meudec E, Sanz-Buenhombre M, et al. *In vitro* digestion of dairy and egg products enriched with grape extracts: Effect of the food matrix on polyphenol bioaccessibility and antioxidant activity. *Food Res Int* 2016;88:284–92. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.01.029>.
- [110] Schmidt D, Wohlers A, Kuhnert N. Promiscuity in Polyphenol–Protein Interactions—Monitoring Protein Conformational Change upon Polyphenol–Protein Binding by Nano-Differential Fluorimetry (Nano-DSF). *Molecules* 2025;30:965. <https://doi.org/10.3390/molecules30040965>.
- [111] Karonen M. Insights into Polyphenol–Lipid Interactions: Chemical Methods, Molecular Aspects and Their Effects on Membrane Structures. *Plants* 2022;11:1809. <https://doi.org/10.3390/plants11141809>.
- [112] Ma J, Zheng Y, Tang W, Yan W, Nie H, Fang J, et al. Dietary polyphenols in lipid metabolism: A role of gut microbiome. *Anim Nutr* 2020;6:404–9. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2020.08.002>.
- [113] Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients* 2018;10:1618. <https://doi.org/10.3390/nu10111618>.
- [114] Fernandez-Pancho MS, Villano D, Troncoso AM, Garcia-Parrilla MC. Antioxidant Activity of Phenolic Compounds: From *In Vitro* Results to *In Vivo* Evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2008;48:649–71. <https://doi.org/10.1080/10408390701761845>.
- [115] Ożarowski M, Pietrowiak A, Gryszczyńska A, Chaves DSDA, Krajewska-Patan A, Wielgus K, et al. Comparison of *in vitro* antioxidative activities of crude methanolic extracts of three species of *Passiflora* from greenhouse using DPPH, ABTS and FRAP methods. *Herba Pol* 2019;65:10–21. <https://doi.org/10.2478/hepo-2019-0014>.
- [116] Li S, Shah NP. Effects of Various Heat Treatments on Phenolic Profiles and Antioxidant Activities of *Pleurotus eryngii* Extracts. *J Food Sci* 2013;78. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12189>.
- [117] Figueiredo EAD, Alves NFB, Monteiro MMDO, Cavalcanti CDO, Silva TMSD, Silva TMGD, et al. Antioxidant and Antihypertensive Effects of a Chemically Defined Fraction of Syrah Red Wine on Spontaneously Hypertensive Rats. *Nutrients* 2017;9:574. <https://doi.org/10.3390/nu9060574>.
- [118] Ferrer-Gallego R, Hernández-Hierro JM, Brás NF, Vale N, Gomes P, Mateus N, et al. Interaction between Wine Phenolic Acids and Salivary Proteins by Saturation-Transfer Difference Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (STD-NMR) and Molecular Dynamics Simulations. *J Agric Food Chem* 2017;65:6434–41. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b05414>.
- [119] Zhang D, Zhu P, Han L, Chen X, Liu H, Sun B. Highland Barley and Its By-Products Enriched with Phenolic Compounds for Inhibition of Pyrraline Formation by Scavenging α -Dicarbonyl Compounds. *Foods* 2021;10:1109. <https://doi.org/10.3390/foods10051109>.
- [120] Wu J, Xue W, Voth GA. K-Means Clustering Coarse-Graining (KMC-CG): A Next Generation Methodology for Determining Optimal Coarse-Grained Mappings of Large Biomolecules. *J Chem Theory Comput* 2023;19:8987–97. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.3c01053>.
- [121] Abd El Kawy M, Michel C, Kirolos F, El Kerdawy A, Sedeek M. *In Vitro* Mao-B Inhibitory Effect of Citrus Trifoliata L. Via Enzyme Assay and Molecular Docking Study. *Egypt J Chem* 2019;0:0–0. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2019.14735.1892>.
- [122] Negru PA, Bota SR, Stanasel OD, Blidar CF, Serban G. Molecular Docking Studies on Phenolic Constituents of *Anethum graveolens* L. Seed Extracts. *J Pharm Res Int* 2021;119–28. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i56B33939>.
- [123] Chen C-Y, Huang C-C, Tsai K-C, Huang W-J, Huang W-C, Hsu Y-C, et al. Evaluation of the Antihyperuricemic Activity of Phytochemicals from *Davallia formosana* by Enzyme Assay and Hyperuricemic Mice Model. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:873607. <https://doi.org/10.1155/2014/873607>.
- [124] Kumboonma P, Saenglee S, Senawong T, Phaosiri C. Histone Deacetylase Inhibitors and Antioxidants From the Root of *Gluta usitata*. *Nat Prod Commun* 2019;14:1934578X19895370. <https://doi.org/10.1177/1934578X19895370>.
- [125] Naspiah N, Rizki Fadhil Pratama M, Sukardiman S S. Xanthine Oxidase Inhibition Activity and ADMET Properties of Terap (*Artocarpus odoratissimus* Blanco) Leaves Metabolites: Phytochemical Screening and *in silico* Studies. *Pharmacogn J* 2021;13:1150–60. <https://doi.org/10.5530/pj.2021.13.148>.
- [126] Gallucci MN, Carezzano ME, Oliva MM, Demo MS, Pizzolitto RP, Zunino MP, et al. *In vitro* activity of natural phenolic compounds against fluconazole-resistant *Candida* species: a quantitative structure-activity relationship analysis. *J Appl Microbiol* 2014;116:795–804. <https://doi.org/10.1111/jam.12432>.
- [127] Kolawole OA, Olatomide A F, Banjo S. Anti-gastric cancer activity of 1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidine hybrids (1,2,3-TPH): QSAR and molecular docking approaches. *Heliyon* 2020;6:e03561. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03561>.

- [128] Wang Z, Zhu Y, Xu M, Peng K, Shi B, Wang Y, et al. Chrysanthemum as a remarkable edible flower resource with anti-glycation effects: Representative variety differences, phenolic compositions, and the interaction mechanism. *Food Front* 2024;5:907–19. <https://doi.org/10.1002/fft2.385>.
- [129] Ekowati J, Tejo BA, Maulana S, Kusuma WA, Fatriani R, Ramadhanti NS, et al. Potential Utilization of Phenolic Acid Compounds as Anti-Inflammatory Agents through TNF- α Convertase Inhibition Mechanisms: A Network Pharmacology, Docking, and Molecular Dynamics Approach. *ACS Omega* 2023;8:46851–68. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c06450>.
- [130] Sedykh A, Fourches D, Duan J, Hucke O, Garneau M, Zhu H, et al. Human Intestinal Transporter Database: QSAR Modeling and Virtual Profiling of Drug Uptake, Efflux and Interactions. *Pharm Res* 2013;30:996–1007. <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0935-x>.
- [131] Zhao G, Zhang R, Dong L, Huang F, Liu L, Deng Y, et al. A Comparison of the Chemical Composition, *In Vitro* Bioaccessibility and Antioxidant Activity of Phenolic Compounds from Rice Bran and Its Dietary Fibres. *Molecules* 2018;23:202. <https://doi.org/10.3390/molecules23010202>.
- [132] Tangney CC, Rasmussen HE. Polyphenols, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep* 2013;15:324. <https://doi.org/10.1007/s11883-013-0324-x>.
- [133] Kalita A, Das M, Das B, Baro MR. Molecular docking prediction and *in vitro* studies elucidate anti-inflammatory effect of Garcinia extract against inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 targets. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci* 2022;11:32. <https://doi.org/10.1186/s43088-022-00214-2>.
- [134] Dral PO. AI in computational chemistry through the lens of a decade-long journey. *Chem Commun* 2024;60:3240–58. <https://doi.org/10.1039/D4CC00010B>.
- [135] Zhang J, Chen D, Xia Y, Huang Y-P, Lin X, Han X, et al. Artificial Intelligence Enhanced Molecular Simulations. *J Chem Theory Comput* 2023;19:4338–50. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.3c00214>.
- [136] Butler KT, Davies DW, Cartwright H, Isayev O, Walsh A. Machine learning for molecular and materials science. *Nature* 2018;559:547–55. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0337-2>.
- [137] Chen JC, Kim AS. Brownian Dynamics, Molecular Dynamics, and Monte Carlo modeling of colloidal systems. *Adv Colloid Interface Sci* 2004;112:159–73. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2004.10.001>.
- [138] Salahshoori I, Mohseni A, Namayandeh Jorabchi M, Ghasemi S, Afshar M, Wohlrab S. Study of modified PVDF membranes with high-capacity adsorption features using Quantum mechanics, Monte Carlo, and Molecular Dynamics Simulations. *J Mol Liq* 2023;375:121286. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.121286>.
- [139] Tiwary P, Herron L, John R, Lee S, Sanwal D, Wang R. Generative artificial intelligence for computational chemistry: a roadmap to predicting emergent phenomena 2024. <https://doi.org/10.48550/ARXIV.2409.03118>.
- [140] Manzhos S, Carrington TJr. Neural Network Potential Energy Surfaces for Small Molecules and Reactions. *Chem Rev* 2021;121:10187–217. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00665>.
- [141] Neha, Tiwari V, Mondal S, Kumari N, Karmakar T. Collective Variables for Crystallization Simulations—from Early Developments to Recent Advances. *ACS Omega* 2023;8:127–46. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c06310>.
- [142] Rogal J. Reaction coordinates in complex systems—a perspective. *Eur Phys J B* 2021;94:223. <https://doi.org/10.1140/epjb/s10051-021-00233-5>.
- [143] Bal KM, Fukuhara S, Shibuta Y, Neyts EC. Free energy barriers from biased molecular dynamics simulations. *J Chem Phys* 2020;153:114118. <https://doi.org/10.1063/5.0020240>.
- [144] Ayres L, Benavidez T, Varillas A, Linton J, Whitehead DC, Garcia CD. Predicting Antioxidant Synergism via Artificial Intelligence and Benchtop Data. *J Agric Food Chem* 2023;71:15644–55. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c05462>.
- [145] Bhaskar H, Hoyle DC, Singh S. Machine learning in bioinformatics: A brief survey and recommendations for practitioners. *Comput Biol Med* 2006;36:1104–25. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2005.09.002>.
- [146] Nematzadeh S, Kiani F, Torkamanian-Afshar M, Aydin N. Tuning hyperparameters of machine learning algorithms and deep neural networks using metaheuristics: A bioinformatics study on biomedical and biological cases. *Comput Biol Chem* 2022;97:107619. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2021.107619>.
- [147] 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;23:13568. <https://doi.org/10.3390/ijms232113568>.
- [148] Hartley M, Iudin A, Padwardhan A, Sarkans U, Yoldaş AK, Kleywegt GJ. Providing open imaging data at scale: An EMBL-EBI perspective. *Histochem Cell Biol* 2023;160:211–21. <https://doi.org/10.1007/s00418-023-02216-2>.
- [149] Eraslan G, Avsec Ž, Gagneur J, Theis FJ. Deep learning: new computational modelling techniques for genomics. *Nat Rev Genet* 2019;20:389–403.
- [150] Taddese AA, Addis AC, Tam BT. Data stewardship and curation practices in AI-based genomics and automated microscopy image analysis for high-throughput screening studies: promoting robust and ethical AI applications. *Hum Genomics* 2025;19:16. <https://doi.org/10.1186/s40246-025-00716-x>.
- [151] Houtgast EJ, Sima V-M, Bertels K, Al-Ars Z. Hardware acceleration of BWA-MEM genomic short read mapping for longer read lengths. *Comput Biol Chem* 2018;75:54–64.
- [152] Hasan ME, Osman MA, Hemeida AA, ElHefnawi M. Bioinformatics and Artificial Intelligence Approaches in Metabolic Pathways. In: Soliman SSM, Hussein MI, editors. *Metab. Dyn. Host-Microbe Interact.*, Singapore: Springer Nature Singapore; 2025, p. 17–32. https://doi.org/10.1007/978-981-96-1305-2_2.
- [153] Lu H, Xiao L, Liao W, Yan X, Nielsen J. Cell factory design with advanced metabolic modelling empowered by artificial intelligence. *Metab Eng* 2024.
- [154] Song EZ. AI-enabled exploration of the “dark matter” of the protein universe. *Theor Nat Sci* 2024;59:86–93. <https://doi.org/10.54254/2753-8818/59/20241365>.
- [155] Jumper J, Hassabis D. The Protein Structure Prediction Revolution and Its Implications for Medicine: 2023 Albert Lasker Basic Medical Research Award. *JAMA* 2023;330:1425. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.17095>.
- [156] Ren X, Li M, Zhang M, Zhao R, Han C. Invertase Plays a Vital Role in Regulating Wound-Induced Accumulation of Phenolic Compounds in Carrot Tissue. *Horticulturae* 2024;10:72. <https://doi.org/10.3390/horticulturae10010072>.
- [157] Sarankar SK, Brajesh Rajak, Santosh Ojha, Sushma Somkuwar. Exploring the utilization of phenolic compounds in pharmaceuticals and healthcare. *GSC Biol Pharm Sci* 2023;24:095–102. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2023.24.3.0372>.
- [158] Kim S. Variable Autoencoders for Biosensor Data Augmentation 2021.
- [159] Tatipamula VB, Kukavica B. Phenolic compounds as antidiabetic, anti-inflammatory, and anticancer agents and improvement of their bioavailability by liposomes. *Cell Biochem Funct* 2021;39:926–44. <https://doi.org/10.1002/cbf.3667>.
- [160] Borges A, De Freitas V, Mateus N, Fernandes I, Oliveira J. Solid Lipid Nanoparticles as Carriers of Natural Phenolic Compounds. *Antioxidants* 2020;9:998. <https://doi.org/10.3390/antiox9100998>.
- [161] Idowu SO, Fatokun AA. Artificial Intelligence (AI) to the Rescue: Deploying Machine Learning to Bridge the Biorelevance Gap in

- Antioxidant Assays. *SLAS Technol* 2021;26:16–25. <https://doi.org/10.1177/2472630320962716>.
- [162] Wang W, Shang H, Li J, Ma Y, Xu C, Ma J, et al. Four Different Structural Dietary Polyphenols, Especially Dihydromyricetin, Possess Superior Protective Effect on Ethanol-Induced ICE-6 and AML-12 Cytotoxicity: The Role of CYP2E1 and Keap1-Nrf2 Pathways. *J Agric Food Chem* 2023;71:1518–30. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c06478>.
- [163] Damián-Medina K, Salinas-Moreno Y, Milenkovic D, Figueroa-Yáñez L, Marino-Marmolejo E, Higuera-Ciajara I, et al. *In silico* analysis of antidiabetic potential of phenolic compounds from blue corn (*Zea mays* L.) and black bean (*Phaseolus vulgaris* L.). *Heliyon* 2020;6:e03632. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03632>.
- [164] Euston S. Modelling of Protein–Polyphenol Interactions. 1st Int. E-Conf. Antioxid. Health Dis., MDPI; 2020, p. 22. <https://doi.org/10.3390/CAHD2020-08893>.
- [165] Wróblewska B, Kuliga A, Wnorowska K. Bioactive Dairy-Fermented Products and Phenolic Compounds: Together or Apart. *Molecules* 2023;28:8081. <https://doi.org/10.3390/molecules28248081>.
- [166] Wu Z, Chen J, Li Y, Deng Y, Zhao H, Hsieh C-Y, et al. From Black Boxes to Actionable Insights: A Perspective on Explainable Artificial Intelligence for Scientific Discovery. *J Chem Inf Model* 2023;63:7617–27. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c01642>.
- [167] Fehr J, Citro B, Malpani R, Lippert C, Madai VI. A trustworthy AI reality-check: the lack of transparency of artificial intelligence products in healthcare. *Front Digit Health* 2024;6. <https://doi.org/10.3389/fdgh.2024.1267290>.
- [168] Dwivedi R, Dave D, Naik H, Singhal S, Omer R, Patel P, et al. Explainable AI (XAI): Core Ideas, Techniques, and Solutions. *ACM Comput Surv* 2023;55:1–33. <https://doi.org/10.1145/3561048>.
- [169] Xu F, Uszkoreit H, Du Y, Fan W, Zhao D, Zhu J. Explainable AI: A Brief Survey on History, Research Areas, Approaches and Challenges. In: Tang J, Kan M-Y, Zhao D, Li S, Zan H, editors. *Nat. Lang. Process. Chin. Comput.*, vol. 11839, Cham: Springer International Publishing; 2019, p. 563–74. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32236-6_51.
- [170] Kalayil NV, D'Souza SS, Khan SY, Paul P. Artificial intelligence in pharmacy drug design. *Artif Intell* 2022;15.
- [171] Raza MA, Aziz S, Noreen M, Saeed A, Anjum I, Ahmed M, et al. Artificial intelligence (AI) in pharmacy: an overview of innovations. *Innov Pharm* 2022;13:10–24926.
- [172] Jacoba CMP, Celi LA, Silva PS. Biomarkers for Progression in Diabetic Retinopathy: Expanding Personalized Medicine through Integration of AI with Electronic Health Records. *Semin Ophthalmol* 2021;36:250–7. <https://doi.org/10.1080/08820538.2021.1893351>.
- [173] Wasilewski T, Kamysz W, Gębicki J. AI-assisted detection of biomarkers by sensors and biosensors for early diagnosis and monitoring. *Biosensors* 2024;14:356.
- [174] Vadapalli S, Abdelhalim H, Zeeshan S, Ahmed Z. Artificial intelligence and machine learning approaches using gene expression and variant data for personalized medicine. *Brief Bioinform* 2022;23:bbac191. <https://doi.org/10.1093/bib/bbac191>.
- [175] Sherani AMK, Khan M, Qayyum MU, Hussain HK. Synergizing AI and Healthcare: Pioneering Advances in Cancer Medicine for Personalized Treatment. *Int J Multidiscip Sci Arts* 2024;3:270–7. <https://doi.org/10.47709/ijmdsa.v3i01.3562>.
- [176] Varghese R, Shringi H, Efferth T, Ramamoorthy S. Artificial intelligence driven approaches in phytochemical research: trends and prospects. *Phytochem Rev* 2025. <https://doi.org/10.1007/s11101-025-10096-8>.
- [177] Machitescu AMD, Stanga CM, Stanila A, Diaconeasa ZM. Emerging technologies in polyphenol analysis: from traditional methods to -omics approaches. *Hop Med Plants* 2024;32:56–101. <https://doi.org/10.15835/hpm.v32i1-2.15019>.
- [178] Chan HCS, Shan H, Dahoun T, Vogel H, Yuan S. Advancing Drug Discovery via Artificial Intelligence. *Trends Pharmacol Sci* 2019;40:592–604. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.06.004>.
- [179] Ding H, Tian J, Yu W, Wilson DI, Young BR, Cui X, et al. The Application of Artificial Intelligence and Big Data in the Food Industry. *Foods* 2023;12:4511. <https://doi.org/10.3390/foods12244511>.
- [180] Versini R, Sritharan S, Aykac Fas B, Tubiana T, Aimeur SZ, Henri J, et al. A Perspective on the Prospective Use of AI in Protein Structure Prediction. *J Chem Inf Model* 2024;64:26–41. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c01361>.
- [181] García-Vera YS, Juca-Maldonado FX, Torres-Gallegos V. Automatización de procesos contables mediante Inteligencia Artificial: Oportunidades y desafíos para pequeños empresarios ecuatorianos. *Rev Transdisciplinaria Estud Soc Tecnológicos* 2023;3:68–74.
- [182] Michel JG. Could Machines Replace Human Scientists?: Digitalization and Scientific Discoveries. *Artif. Intell., Brill mentis*; 2020, p. 361–76.
- [183] Thomas A, Kuppasani PR. Advantages and Disadvantages of Artificial Intelligence. *Artif. Intell. Biol. Sci.*, CRC Press; 2025, p. 93–110.
- [184] Usher M, Barak M. Unpacking the role of AI ethics online education for science and engineering students. *Int J STEM Educ* 2024;11:35. <https://doi.org/10.1186/s40594-024-00493-4>.
- [185] Obregón Domínguez JA. Beneficio de redes neuronales en el modelamiento de la optimización del pre-tratamiento osmótico en mermelada de arándano (*vaccinium corymbosum* L.) variedad biloxi 2018.
- [186] López-Valdez LG, Martínez-Blanco G, Zuleta-Prada H. Análisis QSAR con Machine Learning de una biblioteca virtual de derivados del O-etil-glucósido de semillas de *randia aculeata*. *Mem Mesa 4 Quím* 2021:127.
- [187] Hansch C, McKarns SC, Smith CJ, Doolittle DJ. Comparative QSAR evidence for a free-radical mechanism of phenol-induced toxicity. *Chem Biol Interact* 2000;127:61–72.
- [188] Bian Y, Xie X-Q. Generative chemistry: drug discovery with deep learning generative models. *J Mol Model* 2021;27:71. <https://doi.org/10.1007/s00894-021-04674-8>.
- [189] Cui Z, Qi C, Zhou T, Yu Y, Wang Y, Zhang Z, et al. Artificial intelligence and food flavor: How AI models are shaping the future and revolutionary technologies for flavor food development. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2025;24:e70068. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.70068>.
- [190] García-Jiménez B, Muñoz J, Cabello S, Medina J, Wilkinson MD. Predicting microbiomes through a deep latent space. *Bioinformatics* 2021;37:1444–51.
- [191] Hameed K, Chai D, Rassau A. Texture-based latent space disentanglement for enhancement of a training dataset for ANN-based classification of fruit and vegetables. *Inf Process Agric* 2023;10:85–105.
- [192] Esfandjani AF, Jafari SM. Biopolymer nano-particles and natural nano-carriers for nano-encapsulation of phenolic compounds. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016;146:532–43.
- [193] Macías-Cortés E, Gallegos-Infante JA, Rocha-Guzmán NE, Moreno-Jiménez MR, Medina-Torres L, González-Laredo RF. Microencapsulation of phenolic compounds: Technologies and novel polymers. *Rev Mex Ing Quím* 2020;19:491–521.
- [194] Hu Q, Luo Y. Chitosan-based nanocarriers for encapsulation and delivery of curcumin: A review. *Int J Biol Macromol* 2021;179:125–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.02.216>.
- [195] Abdel-Aty AM, Gad AAM, Barakat AZ, Mohamed SA. Microencapsulation of Antioxidant Phenolics from Tamarind Seed Peels Using Chia Gum and Maltodextrin. *Sci Rep* 2025;15:6720. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89792-6>.

- [196] Serini S, Trombino S, Curcio F, Sole R, Cassano R, Calviello G. Hyaluronic Acid-Mediated Phenolic Compound Nanodelivery for Cancer Therapy. *Pharmaceutics* 2023;15:1751. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061751>.
- [197] Costa C, Anselmo H, Ferro R, Matos AS, Casimiro T, Aguiar-Ricardo A. Dry Dosage Forms of Add-Value Bioactive Phenolic Compounds by Supercritical CO₂-Assisted Spray-Drying. *Molecules* 2022;27:2001. <https://doi.org/10.3390/molecules27062001>.
- [198] Azkia MN, Setyaningsih W, Mayangsari Y, Cahyanto MN. Enhancement in Bioaccessibility and Bioavailability of Phenolic Compounds during Black Glutinous Rice Tape Fermentation. *agriTECH* 2024;44:362. <https://doi.org/10.22146/agritech.92729>.