



## Acoplamiento molecular de derivados de la 6-(piridin)-7H-indeno[2,1-c]quinolina como inhibidores de la Topoisomerasa 1 y PARP 1

*Molecular docking of 6-(pyridin)-7H-indeno[2,1-c]quinolines derivatives as Topoisomerase 1 and PARP 1 inhibitors*

**Cristian C. Bernal**

*Escuela de Ciencias, Programa de Química-Instituto Universitario de la Paz, Barrancabermeja, Colombia*

*Correspondencia:* cristian.bernal@unipaz.edu.co

*Recibido:* Septiembre 10, 2022. *Aceptado:* Octubre 14, 2022. *Publicado:* Octubre 26, 2022

### Resumen

Una variedad de compuestos derivados de la 7H-indeno[2,1-c]quinolina han sido reportados ya que poseen propiedades anticáncer significativas. Sin embargo, los modos de acción aún no están claramente definidos. Se seleccionaron treinta derivados 6-(piridin)-7H-indeno[2,1-c]quinolínicos los cuales exhiben actividad anticáncer y fueron sometidos a cálculos de acoplamiento molecular usando AutoDock Vina. Para investigar preliminarmente las dianas moleculares potenciales y confirmar la prueba de actividad experimental para estos compuestos anticancerígenos, el acoplamiento se realizó utilizando dos enzimas involucradas en el ciclo celular y en la replicación del ADN, e.g topoisomerasa 1 y PARP 1 (Poli [ADP-ribosa] polimerasa 1). Los resultados de acoplamiento revelaron que la 6-(piridin-4-il)-7H-indeno[2,1-c]quinolina-2-carboxamida 1j exhibió una mejor interacción de unión que el conocido inhibidor (D7N) co-cristalizado dentro de la (Poli [ADP-ribosa] polimerasa 1). Por otro lado, la 2-fluoro-6-(piridin-2-il)-7H-indeno[2,1-c]quinolina 3e se unió mejor a la ADN topoisomerasa 1. Los resultados obtenidos son útiles para comprender las características estructurales necesarias para mejorar las actividades inhibitoras.

**Palabras clave:** Acoplamiento molecular, Topoisomerasa 1, PARP 1, Interacción Ligando-Proteína, indeno[2,1-c]quinolinas.

### Abstract

A variety of compounds from 7H-indeno[2,1-c]quinoline derivatives have been reported to possess substantial anticancer properties. However, their modes of action have not been clearly defined. Selected thirty 6-(pyridin)-7H-indeno[2,1-c]quinoline derivatives that exhibit anticancer activity were subjected to docking simulations using AutoDock Vina. To preliminarily investigate the potential molecular targets and to confirm the experimental activity testing for these anticancer compounds, the docking was performed using two enzymes involved with cell cycle, and DNA replication, i.e., topoisomerase and 1 and PARP 1 (Poly [ADP-ribose] polymerase 1). The docking results revealed that 6-(pyridin-4-yl)-7H-indeno[2,1-c]quinoline-2-carboxamide 1j exhibited better binding interaction to (Poly [ADP-ribose] polymerase 1) than the known D7N co-crystallized inhibitor. By other hand 2-fluoro-6-(pyridin-2-yl)-7H-indeno[2,1-c]quinoline 3e was best bound to DNA topoisomerase 1. The obtained results are useful to understand the structural features required to enhance the inhibitory activities.

**Keywords:** Molecular docking, Topoisomerase 1, PARP 1, Ligand-Protein interaction, Indeno[2,1-c]quinolines.

## 1. Introducción

El acoplamiento molecular (*molecular docking*) es una herramienta computacional ampliamente utilizada con el fin de predecir energías de unión y maneras de interacción entre moléculas modelo (ligandos) y proteínas (receptores) [1-3]. Los datos obtenidos del acoplamiento molecular, brindan una excepcional información para el diseño y posible desarrollo de nuevos andamiajes moleculares con efectos terapéuticos específicos. Dentro de los variados efectos terapéuticos, se encuentran compuestos con potencial anticancerígeno, ya que podrían inhibir alguna de las muchas proteínas clave existentes en el ciclo celular [4-6]. Como dianas biológicas se encuentran estas proteínas clave, las enzimas de tipo

topoisomerasa 1 y PARP 1 (Poli [ADP-ribosa] polimerasa 1), ya que juegan un papel muy relevante. Estas entidades proteicas, participan exclusivamente en la fase de síntesis del ADN, en procesos de separación de las hebras, transcripción-reparación y replicación del material genético [7-9]. La función de la topoisomerasa 1 es evitar el superenrollamiento por medio de anulación de tensiones del ADN producidas durante cualquiera de los procesos mencionados con anterioridad. Al lograrse la inhibición de este tipo de enzima, la célula se vuelve incapaz de replicar su material genético, y la replicación del ADN se ve interrumpida por el exceso de tensiones creadas, lo que, en la mayoría de casos conduce a una muerte celular inminente [10-12]. Por otro lado, la función de la PARP 1 es iniciar un protocolo inmediato de

reparación en cuanto se identifican daños en el material genético. Cuando se detectan estas anomalías en el ADN, la PARP 1 se une en la zona averiada y sirve como marcador para que se inicie la cascada de reacciones que conllevan a la reparación [13-15].

Dentro de las estructuras insignia en el camino de la inhibición de la enzima topoisomerasa 1, la Camptotecina se sitúa como un referente. Desde su primera extracción, a partir de la corteza del árbol de *camptoteca acuminata* hace más de 50 años, este compuesto logró posicionarse como compuesto clave en fines terapéuticos. La Camptotecina posee un sistema tetracíclico de elevada planaridad lo que le confiere propiedades intercalantes en el ADN y le permite inhibir las funciones de la topoisomerasa 1 en la liberación de tensiones de superenrollamiento. Adicionalmente, modificaciones al sistema plano base de la Camptotecina, brindan otro tipo de interacciones dentro del sitio activo que pueden llegar a potencializar la unión entre el complejo enzimático-ADN [16-18].

Para el tratamiento dirigido en la inhibición de la PARP 1 (Poli [ADP-ribosa] polimerasa 1), los avances son más reducidos, ya que los estudios disponibles que se han hecho con esta diana biológica en los últimos 15 años son pocos. Sin embargo, actualmente ya existen algunos fármacos desarrollados como el Olaparib y Niraparib, los cuales son utilizados en tratamientos de cáncer de ovario [19-21].

Los avances de tratamientos del cáncer, especialmente en la rama de la quimioterapia han ido en auge con el desarrollo y avance de las herramientas informáticas. Sin embargo, es necesario crear nuevas quimiotecas de compuestos con promisorias propiedades anticancerígenas, que ayuden al desarrollo de compuesto líderes en la obtención de fármacos anticancerígenos. Es por todo esto, que en este artículo se realizó un estudio de acoplamiento molecular tipo *docking* de una serie de 30 potenciales inhibidores de la Topoisomerasa 1 y PARP 1 (Poli [ADP-ribosa] polimerasa 1). Las diferentes interacciones fueron clasificadas por medio de los modos energéticos de unión de cada uno de los derivados 6-(piridin)-7H-indeno[2,1-c]quinolínicos propuestos con el complejo Topo1-ADN y PARP 1.

## 2. Metodología

El acoplamiento molecular fue llevado a cabo usando el software libre AUTODOCK VINA (AV) disponible en (<https://vina.scripps.edu/>) usando la interfaz gráfica Autodocktools 1.5.6 para detectar el tamaño del *Grid* de acoplamiento. Discovery Studio Visualizer (DSV), se usó para la determinación de coordenadas atómicas y obtener algunos ligandos en formato pdb. Autodock Tools y su extensión Raccoon, fue utilizada para la creación de los correspondientes archivos de entrada (formato pdbqt) de los ligandos trabajados. La visualización de las energías de acoplamiento, la evaluación de conformeros y la validación

del acoplamiento molecular (RMSD) se calcularon usando Chimera en su versión 1.16. La región del sitio activo fue determinada con el ligando co-cristalizado por medio de la creación de una esfera de radio aproximado de 15 Å con centro en el ligando. Las coordenadas seleccionadas en cada uno de los ejes para la topoisomerasa 1 (PDB ID:1sc7) fueron: en X (99,4965), Y (1,8187) y Z (11,3498). Las coordenadas seleccionadas en cada uno de los ejes para la PARP 1 (PDB ID:5A00) fueron: en X (21,1800), Y (13,900) y Z (76,250). El acoplamiento molecular fue hecho mediante un tamaño de caja de acoplamiento (30x30x30) para Topo 1 y PARP 1 respectivamente. El espaciado fue 0.375 Å, conteniendo 50 corridas independientes y con un máximo de 4000 iteraciones ejecutadas en una población simple de 100 determinado mediante un algoritmo por defecto [22-24]. El sitio activo de cada uno de los receptores fue considerado rígido, mientras que los enlaces de los ligandos se consideraron como rotables para dar grados de libertad durante el acoplamiento.

Se eligió la proteína topoisomerasa 1 (PDB ID:1sc7), la cual se encuentra co-cristalizada con el ácido 4-(5,11-dioxo-5,11-dihydro-6H-indeno[1,2-c]isoquinolin-6-il)butanóico (ligando M38). Se eligió la proteína PARP 1 (PDB ID:5A00), la cual se encuentra co-cristalizada con la 2-[1-(4,4-difluorociclohexil)-piperidin-4-il]-6-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida (ligando D7N). Las proteínas fueron descargadas del Colaboratorio Investigativo para Bioinformática Estructural (<http://www.rcsb.org/pdb>). La estructura 3D de la Topoisomerasa 1 posee resolución de 3.0 Å. La masa molecular es PDB ID:1sc7: 84.24 KDa con un contenido cercano de 611 residuos de aminoácidos. La estructura 3D de la PARP 1 posee resolución de 2.75 Å. La masa molecular fue PDB ID:5A00: 40.01 KDa con un contenido cercano de 340 residuos de aminoácidos. Antes de iniciar el acoplamiento molecular, cada una de las proteínas fue pretratada eliminando moléculas de agua, glicerol o iones que poseían, ya que estos son considerados en las interacciones durante la puntuación de Vina. Los átomos polares de hidrógeno fueron adicionados para corregir la ionización. Las cargas fueron ajustadas (*Kollman Charges* y *Gasteiger Charges*). Estas proteínas refinadas fueron guardadas en formato pdbqt.

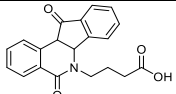
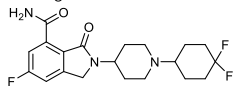
Un total de 30 ligandos fue evaluado. Se crearon usando *Chem Draw* y fueron guardados en formato cmx. Adicionalmente se verificó cada estructura y al encontrarse adecuada, se minimizaron energéticamente usando el campo de fuerza MM2 de la extensión de Gaussian. Las estructuras minimizadas energéticamente, fueron guardadas en formato pdb. Los archivos pdb de los ligandos, por medio de Autodock Raccoon, se ajustaron y fueron transformados en formato pdbqt, eligiendo el punto de torsión estructural, especificando el número de torsiones y realizando una asignación del criterio aromático a los carbonos aromáticos de la estructura.

### 3. Resultados y Discusión

#### 3.1 – Validación de los parámetros del acoplamiento molecular

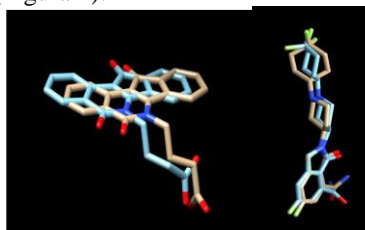
Como prueba preliminar, antes de la realización del acoplamiento molecular de la topoisomerasa 1 (ID PDB:1sc7) y la PARP 1 (PDB ID:5A00) con los 30 ligandos, fue necesaria la validación de esta metodología mediante un proceso llamado “redocking”. Este paso evalúa la eficiencia del acoplamiento molecular. Los ligandos co-cristalizados M38 de la Topoisomerasa 1 y el ligando D7N de la PARP 1 fueron retirados del sitio activo de cada una de las proteínas y se acoplaron al sitio activo de la misma por medio de los parámetros establecidos para los ligandos de estudio *docking*. Luego se determinó el RMSD entre las conformaciones *redockeadas* y las conformaciones originales que se encuentran co-cristalizadas dentro de cada una de las entidades enzimáticas de estudio (Tabla 1).

**Tabla 1.** Validación del acoplamiento molecular. Valor de RMSD (Å) para M38 Y D7N.

Estructura Ligandos	Enzima	RMSD (Å)
	ADN Topoisomerasa I (ID PDB:1sc7)	1.345
	PARP 1 (ID PDB:5A00)	1.149

#### 3.2 – Acoplamiento molecular 6-(piridin)-7H-indeno[2,1-c]quinolinas con el complejo Topo1-ADN (ID PDB:1sc7) y PARP 1 (ID PDB:5A00)

Es necesario resaltar que para que el acoplamiento molecular sea válido, el valor de RMSD debe ser menor a 2.0 Å. Los resultados obtenidos del método de validación del acoplamiento molecular mostrados en la tabla. 1 son una prueba de esto. En esta se puede observar, que el valor encontrado para el RMSD de todos los átomos entre la conformación co-cristalizada y “redockeada” es de 1.345 Å (M38) y 1.149 Å (D7N) en el experimento “redocking”. Este valor indica que los parámetros para la simulación del acoplamiento con los 30 ligandos son buenos para la reproducción dentro de la estructura cristalina de rayos X de la proteína (ID PDB: 1sc7) y (ID PDB: 5A00). El valor de RMSD puede ser visualizado, mediante la ligera desviación que se observa entre el ligando co-cristalizado y el ligando redockeado (Figura 1).



**Figura 1.** Validación del acoplamiento molecular para M38 (izquierda) y D7N (derecha). Ligando Ocre. Estructura co-cristalizada y caracterizada por DRX. b. Ligando azul celeste. Estructura producto del “Redocking”.

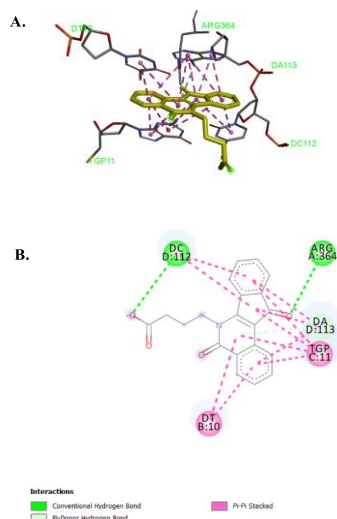
Una vez definidos los parámetros por medio de la validación del acoplamiento molecular, se realizaron los cálculos de energías de afinidad para los 30 ligandos propuestos. Cada uno de los experimentos evaluó la interacción proteína ligando de las 6-(piridin)-7H-indeno[2,1-c]quinolinas y la topoisomerasa 1 y PARP 1. Los resultados producto de estas interacciones se encuentran resumidos en la tabla 2.

**Tabla 2.** Estructuras y valores de energía de afinidad del mejor conformero después del acoplamiento molecular con la topoisomerasa 1 (PDB ID:1sc7) y PARP 1 (PDB ID:5A00).

Entrada	Comp.	Vina Score Kcal/mol PARP 1	Vina Score Kcal/mol TOPO 1
1	1a	-10.5	-11.3
2	1b	-11.0	-11.0
3	1c	-10.8	-11.1
4	1d	-10.4	-11.3
5	1e	-10.3	-11.1
6	1f	-10.8	-11.5
7	1g	-10.8	-11.1
8	1h	-10.7	-11.1
9	1i	-10.3	-11.1
10	1j	-11.2	-11.2
11	2a	-10.4	-11.3
12	2b	-10.8	-11.1
13	2c	-10.6	-11.1
14	2d	-10.3	-11.1
15	2e	-10.2	-11.2
16	2f	-10.8	-11.4
17	2g	-10.7	-11.1
18	2h	-10.5	-11.1
19	2i	-10.5	-11.0
20	2j	-11.1	-11.1
21	3a	-10.2	-11.5
22	3b	-10.7	-11.7
23	3c	-10.5	-11.5
24	3d	-10.2	-11.5
25	3e	-10.2	-11.3
26	3f	-10.7	-11.9
27	3g	-10.5	-11.5
28	3h	-10.4	-11.5
29	3i	-10.1	-11.3
30	3j	-10.0	-11.6
31	D7N	-11.0	-----
32	M38	-----	-10.1

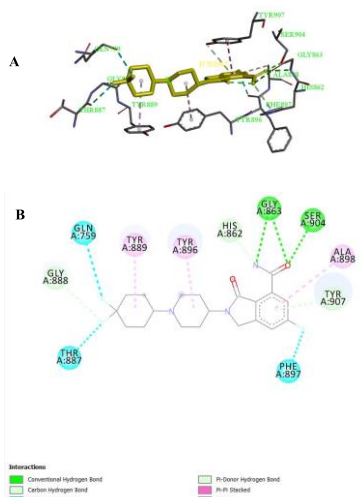
Los primeros resultados del acoplamiento molecular se realizaron con las estructuras del ligando co-cristalizado M38 para Topoisomerasa 1 y DN7 para PARP 1. En la figura 2 se muestran las interacciones que presenta el M38 con los residuos aminoacídicos de la proteína (ID PDB:1sc7). En esta se puede evidenciar que el andamiaje molecular isoquinolínico M38 presenta interacciones con 4 bases nucleotídicas donde se encuentra intercalado entre los siguientes nucleótidos TGP11, DA113, DC112 y DT 10. Las interacciones mostradas del ligando co-cristalizado con los residuos de aminoácidos son tipo puente de hidrógeno con la

ARG364 y arrojó un valor de energía de afinidad de -10.1 KCal/mol.



**Figura 2.** Interacciones M38 con complejo enzimático Topo 1-ADN (ID PDB:1sc7). A. Vista 3D de las interacciones. B. Vista 2D de las interacciones.

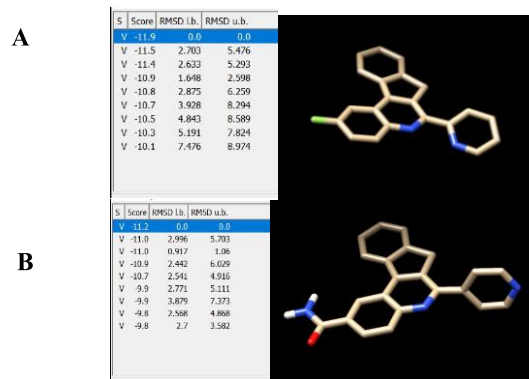
Ahora en la figura 3 se muestran las interacciones que presenta el D7N con los residuos aminoacídicos de la proteína (5A00). En esta se puede evidenciar que el andamiaje molecular isoindolcarboxamida D7N presenta tres de estas con los halógenos estructurales y los residuos GLN759, PHE897 y THR887. También se observan interacciones tipo pi alquílicas con los aminoácidos TYR889, TYR896 y ALA898. Finalmente, se observan interacciones de puente de hidrógeno con los aminoácidos GLY:863 y SER904. Todas las interacciones arrojan una energía de afinidad de -11.0 KCal/mol.



**Figura 3.** Interacciones D7N con estructura enzimática PARP 1 (5A00). A. Vista 3D de las interacciones. B. Vista 2D de las interacciones.

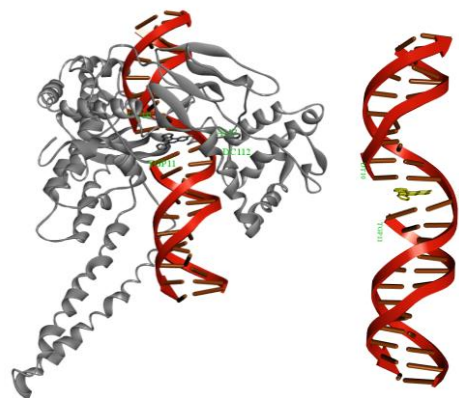
Una vez analizadas las interacciones de los compuestos co-cristalizados, se procedió evaluar las energías de afinidad obtenidas para cada uno de los 30 ligandos propuestos y comparar los resultados con las energías de afinidad de las

especies co-cristalizadas. Para poder comprender a detalle la información producto del acoplamiento molecular, se decidió escoger aquellos compuestos que presentaron mayores energías en el proceso. Para el caso de las interacciones de los compuestos de estudio con la topoisomerasa 1, el compuesto 3j exhibió la mejor energía de afinidad figura 4A (-11.9 Kcal/mol) muy superior a la mostrada por su ligando co-cristalizado M38 (-10.1 Kcal/mol). Por otra parte, las interacciones de los ligandos con la PARP 1, arrojaron que el compuesto 1j mostró la mejor energía de afinidad figura 4B (-11.2 Kcal/mol) muy cercana a la del ligando co-cristalizado D7N (-11.0 Kcal/mol). Estos resultados dan un indicio respecto a que los ligandos de estudio se acoplan de manera similar a los ligandos co-cristalizados y en algunos casos, de una manera mejor que estos dentro del sitio activo de la respectiva enzima.



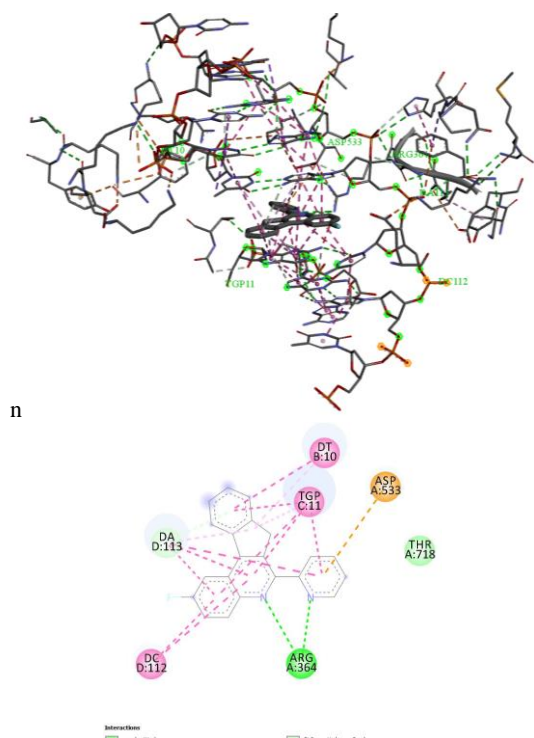
**Figura 4.** Conformeros con mejor VinaScore para las interacciones Topo 1 y PARP1. A. Conformer compuesto 3f (TOPO 1). B. Conformer compuesto 1j (PARP 1).

Evaluando más a fondo las interacciones del conformero 3f con la enzima topoisomerasa 1, se observa la intercalación perfecta por parte de la molécula. Se puede ver, que la 2-fluoro-6-(piridin-2-il)-7H-indeno[2,1-c]quinolina 3f se posa en la única zona escindida por el enzima Topoisomerasa 1. La molécula 3f queda rodeada por dos pares de nucleótidos DT10, DG12, DA113 y DC112. Todas estas interacciones se ajustan a interacciones tipo pi-pi, entre los anillos del ligando y los anillos de las bases nucleotídicas (Figura 5).



**Figura 5.** Intercalación ligando 3f con complejo enzimático Topo 1-ADN (PDB ID:1sc7).

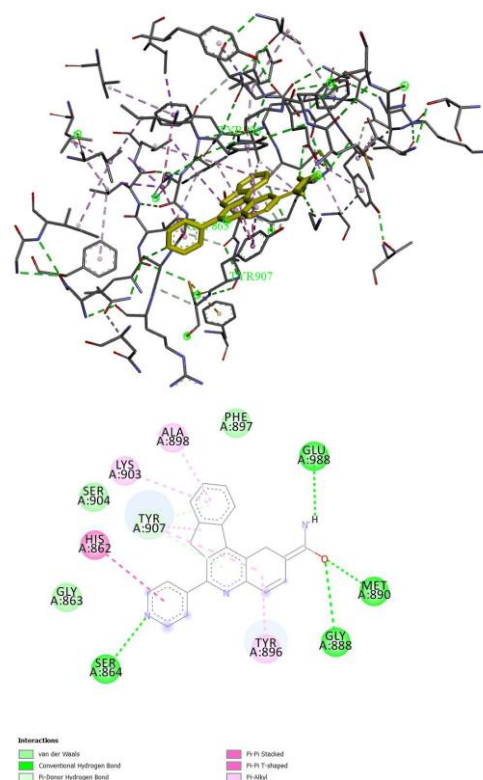
Viendo más a detalle y restringiendo la zona únicamente a las interacciones del ligando, se puede observar una serie de interacciones directas con residuos aminoacídicos clave durante el proceso de replicación del ADN, esos aminoácidos son: THR718, ARG364, ASP533. Se encontró también que el compuesto 3f forma un enlace de hidrógeno con la ARG364. Así mismo, se reveló que, en la mayoría de los compuestos sintetizados y evaluados, el átomo de nitrógeno quinolínico forma un enlace de hidrógeno con el residuo de Arginina 364. Es de recalcar que, para los compuestos con sustituyente diferente a flúor en la posición dos del anillo quinolínico, se forma un enlace más débil con el residuo de Arginina 364 en lugar del puente de hidrógeno con su átomo de nitrógeno, motivo que hace que cambien los valores de la energía de afinidad respecto a los otros sustituyentes. Las interacciones adicionales que se observan, corresponden a complementos hidrofóbicos de aminoácidos y nucleótidos, los cuales ayudan a estabilizar el complejo Enzima-ADN-Ligando, obteniéndose de esta manera una energía de afinidad de -11.9 Kcal/mol. Los resultados de acoplamiento molecular muestran, que todos los compuestos estudiados siguen patrones de unión similares al de la estructura co-cristalizada (M38) y se pueden ver claramente las similitudes existentes en el sitio de unión del complejo ADN-Topoisomerasa 1 (Figura 6).



**Figura 6.** Interacciones ligando 3f con complejo enzimático Topo 1-ADN. A. Vista 3D de las interacciones. B. Vista 2D de las interacciones.

Pasando ahora a los valores de energías de afinidad del complejo enzimático PARP 1 (Poli [ADP-ribosa] polimerasa 1), se logró evidenciar lo siguiente. El compuesto 1j mostró un número significativo de interacciones, las cuales

corroboran la elevada energía de afinidad que presentó, superando aunque por poco, la energía de afinidad presentada por el ligando co-cristalizado (D7N). De esta serie de interacciones se puede resaltar que, la molécula presenta contactos cercanos con 12 residuos de aminoácidos. Cuatro de estas interacciones son tipo pi con 5 residuos, HIS862, LYS903, ALA898, TYR896 y TYR 907. Tres interacciones son de tipo van der Waals con los residuos GLY863, SER904 y PHE897. Las últimas cuatro interacciones y más importantes son tipo puente de hidrógeno con los residuos SER864, GLY888, MET890 y GLU988. Todas las interacciones mostradas en la figura 7 presentan homología con el ligando co-cristalizado en la PARP 1 (ID PDB:5A00), de ahí que sus energías de afinidad sean relativamente cercanas.



**Figura 7.** Interacciones ligando 1j en sitio activo de PARP 1. A. Vista 3D de las interacciones. B. Vista 2D de las interacciones.

### 3.3 – Índice de estabilidad

Con los datos obtenidos de los valores de las energías de unión en el apartado anterior, se puede llegar a establecer un valor llamado índice de estabilidad. Este dato cuantifica la fuerza que ejerce la interacción del sitio activo de cada entidad enzimática con el ligando en su interior. Otro dato importante, es que el índice de estabilidad limita el análisis al sitio activo de la proteína.

El índice de estabilidad se calcula por medio de los valores energéticos de las interacciones proteína-ligando y se divide entre el menor valor energético hallado en la ecuación 1, por

último los valores son normalizados mediante el uso de la ecuación 2.

$$IE = \frac{E_i}{E_{menor}} \quad (1)$$

$$IEN = \frac{|(E_i - E_{menor})|}{|E_{mayor} - E_{menor}|} \quad (2)$$

Donde:

E<sub>i</sub>=Energía de interacción obtenida

E<sub>menor</sub>= Menor energía de interacción obtenida

E<sub>mayor</sub>= Mayor energía de interacción obtenida

De acuerdo a la tabla 3, se puede observar que los compuestos 1j y 3f mostraron la mayor estabilidad dentro del sitio activo de la topoisomerasa 1 y la PARP 1 respectivamente. También se puede evidenciar que, los ligandos estudiados tienen una alta selectividad sobre la topoisomerasa 1 que por la PARP 1. Sin embargo, los índices de estabilidad superan a los de las especies co-cristalizadas de cada entidad enzimática indicando que estos ligandos se unen de una manera mejor y más estable dentro de cada sitio activo.

**Tabla 3.** Índice de estabilidad normalizado para cada ligando con la PARP 1 (ID PDB:5A00) y Topoisomerasa (PDB ID:1sc7).

Entrada	Comp.	IEN PARP 1	IEN TOPO 1
1	1a	0,42	0,68
2	1b	0,83	0,52
3	1c	0,70	0,58
4	1d	0,33	0,68
5	1e	0,25	0,58
6	1f	0,70	0,79
7	1g	0,70	0,58
8	1h	0,58	0,58
9	1i	0,25	0,58
10	1j	1,00	0,68
11	2a	0,33	0,68
12	2b	0,70	0,58
13	2c	0,50	0,58
14	2d	0,25	0,58
15	2e	0,17	0,63
16	2f	0,70	0,73
17	2g	0,58	0,58
18	2h	0,50	0,58
19	2i	0,50	0,52
20	2j	0,91	0,58
21	3a	0,17	0,79
22	3b	0,58	0,89
23	3c	0,50	0,79
24	3d	0,17	0,79
25	3e	0,17	0,68
26	3f	0,58	1,00
27	3g	0,50	0,78
28	3h	0,33	0,79
29	3i	0,08	0,68
30	3j	0	0,84
31	D7N	0,83	-----
32	M38	-----	0

#### 4. Conclusiones

Se podría esperar que los compuestos estudiados logren inhibir la topoisomerasa 1 y la PARP 1. Sin embargo, es necesario realizar ensayos enzimáticos que potencialicen los resultados obtenidos. Además, estos resultados demuestran

por medio de las validaciones realizadas que, los parámetros establecidos son óptimos para su reproducibilidad en un amplio espectro de ligandos potenciales inhibidores de la topoisomerasa 1 y la PARP 1. Los compuestos 1j y 3f mostraron los valores de energías de afinidad e índices de estabilidad del sitio activo de la PARP 1 (Poli [ADP-ribosa] polimerasa 1) y de la topoisomerasa 1 respectivamente. Adicionalmente, se puede destacar que estos compuestos inhiben de forma significativa ambas entidades enzimáticas lo que los podría postular como potenciales inhibidores duales en la detención del ciclo celular. De la misma manera, el estudio proporciona un indicio de que estos compuestos pueden ser investigados más a fondo en la interacción con otros tipos de enzimas dentro del ciclo celular.

#### Referencias

- [1] Li, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). An Overview of Scoring Functions Used for Protein-Ligand Interactions in Molecular Docking. *Interdisciplinary Sciences – Computational Life Sciences*, 11(2), 320–328. <https://doi.org/10.1007/s12539-019-00327-w>
- [2] Fu, Y., Zhao, J., & Chen, Z. (2018). Insights into the Molecular Mechanisms of Protein-Ligand Interactions by Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation: A Case of Oligopeptide Binding Protein. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3502514>
- [3] Wu, Q., Peng, Z., Zhang, Y., & Yang, J. (2018). COACH-D: Improved protein-ligand binding sites prediction with refined ligand-binding poses through molecular docking. *Nucleic Acids Research*, 46(W1), W438–W442. <https://doi.org/10.1093/nar/gky439>
- [4] Ammar, Y. A., Sh El-Sharief, A. M., Belal, A., Abbas, S. Y., Mohamed, Y. A., Mehany, A. B. M., & Ragab, A. (2018). Design, synthesis, antiproliferative activity, molecular docking and cell cycle analysis of some novel (morpholinylsulfonyl) isatins with potential EGFR inhibitory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156, 918–932. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.061>
- [5] AboulWafa, O. M., Daabees, H. M. G., & Badawi, W. A. (2020). 2-Anilinopyrimidine derivatives: Design, synthesis, in vitro anti-proliferative activity, EGFR and ARO inhibitory activity, cell cycle analysis and molecular docking study. *Bioorganic Chemistry*, 99(March), 103798. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103798>
- [6] Gurung, A. B., Ali, M. A., Bhattacharjee, A., Abul Farah, M., Al-Hemaid, F., Abou-Tarboush, F. M., Al-Anazi, K. M., Al-Anazi, F. S. M., & Lee, J. (2016). Molecular docking of the anticancer bioactive compound proceraside with macromolecules involved in the cell cycle and DNA replication. *Genetics and Molecular Research*, 15(2), 1–8. <https://doi.org/10.4238/gmr.15027829>
- [7] Fielden, J., Wiseman, K., Torrecilla, I., Li, S., Hume, S., Chiang, S. C., Ruggiano, A., Narayan Singh, A., Freire, R., Hassanieh, S., Domingo, E., Vendrell, I., Fischer, R., Kessler, B. M., Maughan, T. S., El-Khamisy, S. F., & Ramadan, K. (2020). TEX264 coordinates p97- and SPRTN-mediated resolution of topoisomerase I-DNA adducts. *Nature Communications*, 11(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15000-w>
- [8] Zhao, B., Liu, P., Fukumoto, T., Nacarelli, T., Fatkhutdinov, N., Wu, S., Lin, J., Aird, K. M., Tang, H. Y., Liu, Q., Speicher, D. W., & Zhang, R. (2020). Topoisomerase I cleavage complex enables pattern recognition and inflammation during senescence. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14652-y>
- [9] Takahashi, D. T., Gabelle, D., Agama, K., Kiselev, E., Zhang, H., Yab, E., Petrella, S., Forterre, P., Pommier, Y., & Mayer, C. (2022). Topoisomerase I (TOP1) dynamics: conformational transition from open to closed states. *Nature Communications*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27686-7>
- [10] Promonet, A., Padiou, I., Liu, Y., Sanz, L., Biernacka, A., Schmitz, A. L., Skrzypczak, M., Sarrazin, A., Mettling, C., Rowicka, M., Ginalski, K., Chedin, F., Chen, C. L., Lin, Y. L., & Pasero, P. (2020). Topoisomerase I prevents replication stress at R-loop-enriched transcription termination

sites. *Nature Communications*, 11(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17858-2>

[11] Saha, L. K., Wakasugi, M., Akter, S., Prasad, R., Wilson, S. H., Shimizu, N., Sasanuma, H., Huang, S. Y. N., Agama, K., Pommier, Y., Matsunaga, T., Hirota, K., Iwai, S., Nakazawa, Y., Ogi, T., & Takeda, S. (2020). Topoisomerase I-driven repair of UV-induced damage in NER-deficient cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(25), 14412–14420. <https://doi.org/10.1073/pnas.1920165117>

[12] Li, F., Li, S., Guo, X., Dong, Y., Yao, C., Liu, Y., Song, Y., Tan, X., Gao, L., & Yang, D. (2020). Chiral Carbon Dots Mimicking Topoisomerase I To Mediate the Topological Rearrangement of Supercoiled DNA Enantioselectively. *Angewandte Chemie - International Edition*, 59(27), 11087–11092. <https://doi.org/10.1002/anie.202002904>

[13] Nilov, D., Maluchenko, N., Kurgina, T., Pushkarev, S., Lys, A., Kutuzov, M., Gerasimova, N., Feofanov, A., Švedas, V., Lavrik, O., & Studitsky, V. M. (2020). Molecular mechanisms of PARP-1 inhibitor 7-methylguanine. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 1–11. <https://doi.org/10.3390/ijms21062159>

[14] Zandarashvili, L., Langelier, M. F., Velagapudi, U. K., Hancock, M. A., Steffen, J. D., Billur, R., Hannan, Z. M., Wicks, A. J., Krastev, D. B., Pettitt, S. J., Lord, C. J., Talele, T. T., Pascal, J. M., & Black, B. E. (2020). Structural basis for allosteric PARP-1 retention on DNA breaks. *Science*, 368(6486). <https://doi.org/10.1126/science.aax6367>

[15] Ramadan, S. K., Elrazaz, E. Z., Abouzid, K. A. M., & El-Naggar, A. M. (2020). Design, synthesis and: In silico studies of new quinazolinone derivatives as antitumor PARP-1 inhibitors. *RSC Advances*, 10(49), 29475–29492. <https://doi.org/10.1039/d0ra05943a>

[16] Martino, E.; Della, S.; Terribile, E.; Benetti, E.; Sakaj, M.; Centamore, A.; Sala, A.; Collina, S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* The Long Story of Camptothecin : From Traditional Medicine to Drugs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 1, 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.12.085>

[17] Huang, Q.; Wang, L.; Lu, W. *European Journal of Medicinal Chemistry Evolution in Medicinal Chemistry of E-Ring-Modified Camptothecin Analogs as Anticancer Agents. Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 63, 746–757. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.01.058>

[18] Munagala, S.; Sirasani, G.; Kokkonda, P.; Phadke, M.; Krynetskaia, N.; Lu, P.; Sharom, F. J.; Chaudhury, S.; Abdulhameed, M. D. M.; Tawa, G.; et al. Synthesis and Evaluation of Strychnos Alkaloids as MDR Reversal Agents for Cancer Cell Eradication. *Bioorganic Med. Chem.* **2014**, 22, 1148–1155. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.12.022>

[19] Tavares, T. S., Hofman, J., Lekešová, A., Želazková, J., & Wsól, V. (2020). Olaparib synergizes the anticancer activity of daunorubicin via interaction with akr1c3. *Cancers*, 12(11), 1–16. <https://doi.org/10.3390/cancers12113127>

[20] Sahin, K., & Durdagi, S. (2021). Identifying new piperazine-based PARP1 inhibitors using text mining and integrated molecular modeling approaches. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(2), 681–690. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1715262>

[21] Wang, B. L., Pan, D. Q., Kou, S. B., Lin, Z. Y., & Shi, J. H. (2020). Exploring the binding interaction between bovine serum albumin and perindopril as well as influence of metal ions using multi-spectroscopic, molecular docking and DFT calculation. *Chemical Physics*, 530(May 2019), 110641. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2019.110641>

[22] Becke A.D. Density-functional thermochemistry. IV. A new dynamical correlation functional and implications for exact-exchange mixing. *J. Chem. Phys.* **1996**, 104, 1040 - 1046. <https://doi.org/10.1063/1.470829>

[23] Mullay J. A simple method for calculating atomic charge in molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1770 - 1775. <https://doi.org/10.1021/ja00268a010>

[24] Morris, G.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M.; Belew, R.; Goodsell, D.; Olson, A. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *J Comput Chem.* 2009 Dec; 30(16): 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>