



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICO-BIOLÓGICA**

**ESTUDIO *IN SILICO* DE BIOISÓSTEROS DE TIPO ANTRACICLINA CON  
POTENCIAL ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**  
**P R E S E N T A:**  
**MARCO AURELIO SANTANDER MARTÍNEZ**

**JURADO DE EXAMEN**

**DIRECTOR: M. EN C. JUAN ANDRES ALVARADO SALAZAR**

**ASESOR: QFB. ARTURO VALLE MENDIOLA**

**ASESOR: DR. LUIS JESÚS CÓRDOBA BAHENA**

**SINODAL: DRA. RAQUEL RETANA UGALDE**

**SINODAL: DRA. JESSICA EDITH RODRIGUEZ RODRIGUEZ**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**AGOSTO 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Agradecimientos**

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza y todo su personal, por siempre brindar servicios e insumos de calidad para que toda la comunidad pueda llevar a cabo sus estudios profesionales de manera satisfactoria.

Al M. en C. Juan Andres Alvarado Salazar, por la guía a lo largo de todo el proyecto y su apoyo incondicional a cada momento.

Al Q.F.B. Arturo Valle Mendiola, por todas sus enseñanzas y los aportes brindados para el desarrollo del ámbito bioquímico del presente proyecto.

Al Dr. Luis Jesús Córdova Bahena, por todo el apoyo en el ámbito quimioinformático, tanto para esta tesis, como para mi formación.

Al Dr. Andrés Reyes Chaparro, por todo su apoyo para la participación en el congreso SQM 2021, derivada de este proyecto.

## **Dedicatorias**

A mis padres, Alicia Martínez Delgadillo e Ismael Santander Arteaga, por darme todo su apoyo en cada ámbito de mi vida, para cada decisión y en cada resultado. Nada podría expresar el agradecimiento que siento por recibir sus enseñanzas y su amor.

A mi hermano, Ángel Antonio Santander Martínez, por ayudarme a formar una hermandad honesta y llena de apoyo, por siempre retar mis ideas y mostrarme los puntos de vista que suelo pasar por alto.

A mis amigos: Raúl Rene Romero Ixta, Miguel Alfonso Delgado Gómez, Itzá Karen Fuentes Hernández, Fernando Aguilar Llanos y Alejandro Chávez Beltrán, por siempre mostrarse cercanos aun en la distancia. Han sido buenos amigos, los mejores que podría pedir, estuvieron al principio de este camino e incluso ahora que termina.

A mis compañeros y amigos durante esta etapa: Samantha Lizeth Barrera Flores, Erika Anayatzin Covarrubias Negrete, Fernando Abdías López Alba y Brayan García Gutiérrez, por siempre apoyar mi aprendizaje y hacerlo ameno. Fue un honor haber coincidido con un grupo de personas tan talentosas y apasionadas por la ciencia.

A mis mascotas; Cascabelito, Amber, Catman, Negrita y Esponjita, aun conmigo; José Ramon y Bafana (Q.E.P.D); y Enrique (M.I.A), por todo el cariño que me han brindado y por acompañar un tramo de mi vida.

Debemos hacer el bien a los demás tan naturalmente como un caballo corre, una abeja hace miel o una viña da uvas.

**-Marco Aurelio**

La sociedad que separa a sus intelectuales de sus guerreros hará que cobardes tomen las decisiones y tontos luchen las guerras.

**-Tucídides**

La vida de un hombre es lo que sus pensamientos hacen de ella.

**-Marco Aurelio**

Cuida los minutos, pues las horas ya cuidarán de sí mismas.

**- Felipe Stanhope de Chesterfield**

El amor es algo eterno, el aspecto puede cambiar, pero no la esencia.

**- Jeff Zinnert**

# Contenido

---

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>4</b>
CÁNCER	4
EPIDEMIOLOGÍA	4
FISIOPATOLOGÍA	5
TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.	6
TOPOISOMERASAS HUMANAS: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN	8
INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA II	8
<i>Antraciclinas</i>	9
QUÍMICA COMPUTACIONAL	12
GENERACIÓN DE BIOISÓSTEROS	12
CRIBADO VIRTUAL	14
<i>Cálculo de la actividad biológica</i>	14
<i>Propiedades fisicoquímicas y toxicológicas</i>	15
<i>Acoplamiento molecular</i>	20
Estructura de la proteína	20
Optimización de las moléculas	20
Cómputo de microespecies	22
Simulaciones de acoplamiento molecular	22
Detección de cavidades	23
Algoritmo de búsqueda	24
Función de evaluación	24
Acoplamiento molecular con plantilla	26
Análisis del acoplamiento molecular	27
Cálculo de afinidades de unión	27
Interacciones proteína-ligando	28
<i>Dinámica Molecular</i>	30
Preparación del sistema.	30
Estabilización del sistema.	34
Simulación de dinámica molecular.	37
Análisis de la dinámica molecular.	43
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>46</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>47</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>48</b>
GENERAL	48
PARTICULARES	48

<b>MÉTODO</b>	<b>49</b>
UNIVERSO	49
MATERIALES	50
<i>Hardware</i>	50
<i>Software</i>	50
VARIABLES	51
HIPÓTESIS	52
DISEÑO DE ESTUDIO	53
<i>Definición y diseño.</i>	53
<i>Experimentación in silico</i>	53
<i>Análisis y conclusiones</i>	53
PROCEDIMIENTO	54
<b>RESULTADOS</b>	<b>59</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>91</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>97</b>
<b>PERSPECTIVAS</b>	<b>98</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>99</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>113</b>
ANEXO A	113
ANEXO B	119
ANEXO C	122
ANEXO D	125
ANEXO E	127
ANEXO F	131

## Resumen

El cáncer es una de las principales enfermedades de alta mortalidad a nivel mundial, el número de muertos en 2020 se estimó en diez millones. Si bien existe una amplia variedad de medicamentos contra el cáncer, el presente proyecto de investigación se centró en las antraciclinas; estas moléculas tienen inconvenientes asociados a su toxicidad, ya que provocan cardiotoxicidad, se sabe que son irritantes e inducen mucositis. Una gran cantidad de datos publicados demuestra que el objetivo farmacológico relevante para la actividad terapéutica de las antraciclinas es la topoisomerasa II $\alpha$ . Por este motivo, se llevaron a cabo estudios de acoplamiento molecular en dicha proteína.

Con base en lo anterior, el objetivo de este proyecto fue encontrar nuevas moléculas de tipo antraciclina con actividad anticancerígena, en las cuales las limitaciones toxicológicas asociadas a este grupo de fármacos estuvieran atenuadas. El estudio partió de 200 moléculas bioisostéricas con núcleo de antraciclina generadas en la plataforma SwissBioisostere y un modo de unión de la doxorubicina al sitio catalítico de la topoisomerasa II $\alpha$ . A continuación, se realizó un cribado virtual a través de sucesivas etapas; cálculo de probabilidad de actividad biológica, en la plataforma en línea Way2Drug; predicción de propiedades fisicoquímicas y toxicológicas, en la plataforma Molinspiration y aplicaciones de escritorio Osiris property explorer junto a DataWarrior respectivamente; y un acoplamiento molecular con plantilla en la aplicación de escritorio Molegro Virtual Docker 6.0.

Se encontraron tres compuestos con propiedades toxicológicas nulas (a causa de una modificación estructural), y tres con potencial de irritabilidad. Asimismo, las energías de afinidad y los modos de unión para cada molécula con la enzima topoisomerasa II $\alpha$  en comparación con la doxorubicina fueron muy similares, mientras que los resultados de la dinámica molecular mostraron que los complejos formados son estables. Se destacan las interacciones catión- $\pi$  con anillos del núcleo de antraciclina y los enlaces de hidrógeno con los residuos ASN-150, ALA167 y LYS-168. De esta manera se concluye que estos seis compuestos muestran potencial de ser utilizables como fármacos en la terapia contra el cáncer.

## Introducción

El cáncer es una de las principales afecciones causantes de mortalidad entre la población a nivel mundial, según datos del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), en 2020 el número de muertos se contó alrededor de los diez millones [1]. En México el cáncer fue causal de 90 603 fallecimientos en 2020 [2].

El cáncer es una enfermedad multifactorial, la cual se produce cuando la información del DNA celular se corrompe, lo que da lugar a patrones anormales de expresión genética [3]. Existen una gran variedad de terapias farmacológicas contra el cáncer, entre estas se pueden encontrar amplios grupos de fármacos, como; agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes estabilizadores y desestabilizadores de microtúbulos, antagonistas hormonales, inhibidores proteína cinasa y agentes antibióticos anticáncer [4, 5], dentro de este último grupo tenemos a las antraciclinas, en las cuales se centra este proyecto de investigación.

Las antraciclinas son un grupo de medicamentos que se han extraído de *Streptomyces spp.*, y se utilizan en el tratamiento de varios tipos de cánceres, los fármacos pertenecientes a este grupo empleados en la práctica clínica son; doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona y valrubicina [6]. Una gran cantidad de datos publicados demuestran que la diana farmacológica relevante para la actividad terapéutica de las antraciclinas es la topoisomerasa II [7]. Un aspecto favorable para estos fármacos es que la FDA aprueba su uso en varios tipos de cáncer [6]. Sin embargo, las antraciclinas tienen inconvenientes relativos a su toxicidad, ya que presentan cardiotoxicidad, lo cual, es la principal limitante en su uso farmacológico, además se sabe que son irritantes e inducen mucositis [8, 9].

Dados los puntos anteriores, se pone de manifiesto la necesidad de contar con tratamientos más eficientes en la lucha contra el cáncer. Para ello se consideró útil partir de un set de bioisómeros con núcleo de antraciclina debido a que existe evidencia de que los compuestos con este núcleo son agentes importantes en terapias contra diversos tipos de cáncer; y a que en el bioisosterismo se reemplazan grupos funcionales de una molécula farmacológica manteniendo propiedades biológicas

similares mientras se da la posibilidad de mejorar propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas o toxicológicas de los fármacos [5, 10].

Se continuó con estudios prospectivos de cribado virtual para seleccionar las moléculas que no presenten riesgos en cuanto a toxicidad y cuenten con propiedades fisicoquímicas y de actividad biológica óptimas para su uso farmacológico, dichos estudios estuvieron centrados en el acoplamiento molecular con la topoisomerasa II $\alpha$  como objetivo, y fueron complementados con dinámicas moleculares para contar con más elementos que permitieran inferir sobre la estabilidad de los complejos. Se utilizó esta técnica dado que tiene ventajas respecto al desarrollo experimental para la identificación de compuestos de interés: disminuye el costo, requiere menor cantidad de tiempo, no requiere demasiada infraestructura y, evita falsos positivos y negativos relativos al método de experimentación [11]. En la última fase del proyecto se utilizó la dinámica molecular en los compuestos acoplados a la topoisomerasa II $\alpha$ , dado que esta técnica simula el comportamiento de los sistemas moleculares en función del tiempo considerando como flexibles todas las entidades químicas en el sistema [12], esto es importante porque en combinación el acoplamiento y la dinámica molecular nos ayudan a elucidar la fuerza de las interacciones, la afinidad de unión y la estabilidad del sistema proteína-ligando [13], obteniendo así resultados confiables y más elementos predictivos para el sistema propuesto.

## **Marco teórico**

### ***Cáncer***

Cáncer es un término genérico que designa a un amplio grupo de enfermedades de carácter multifactorial, se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo, las cuales son generadas por una gran variedad de factores, ello implica una génesis y progresión extremadamente complejas y que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se utilizan los términos de tumores malignos o de neoplasias malignas [5, 14, 15].

### ***Epidemiología***

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, se estima que en 2020 ocasionó diez millones de defunciones [1]. El consumo de tabaco y alcohol, la dieta poco saludable, inactividad física, contaminación del aire, infecciones crónicas (como las causadas por *Helicobacter pylori*, virus del papiloma humano, virus de la hepatitis B y C o el virus de Epstein-Barr) son factores de riesgo para el desarrollo de cáncer [14].

Para el año 2020, los cánceres con mayor cantidad de muertes causadas a nivel mundial fueron: 1.8 millones por cáncer de pulmón, 935 173 a consecuencia de cáncer colorrectal, 830 180 debidas a cáncer de hígado, 768 793 por cáncer de estómago y 684 996 como consecuencia del cáncer de mama [1, 14].

En México la magnitud de los efectos del cáncer en la salud de la población no es muy diferente al panorama mundial, pues es la cuarta causa de muerte, después de COVID-19, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes [16]. De acuerdo con el Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI), la tasa de defunciones a causa de tumores malignos pasó de 6.18 a 7.17 defunciones por cada 10 mil habitantes entre 2010 y 2020, registrando así alrededor de 90 mil decesos para 2020 [2, 17]. De acuerdo con el Global Cancer Observatory, en 2020, los cinco tipos de cáncer con mayor

incidencia de casos nuevos en México son: 29 929 de cáncer de mama, 26 742 en cáncer de próstata, 14 901 de cáncer colorrectal, 11 227 de cáncer de tiroides y 9 439 de cáncer cervicouterino [17].

## ***Fisiopatología***

Conocer y describir los mecanismos fisiopatológicos del cáncer es una tarea compleja, desde que el término agrupa entidades clínicas de diversos orígenes, como: cáncer de mama, neuroblastoma, osteosarcoma, leucemias, entre otras [18]. El comportamiento biológico del cáncer se puede ceñir a términos de un grupo de capacidades funcionales que adquieren las células en estados de crecimiento neoplásico divididas en características distintivas y habilitadoras [3, 19].

Características distintivas:

- Inmortalización por reactivación de telomerasas (potencial ilimitado de replicación)
- Capacidad para invadir tejidos adyacentes o distantes (metástasis)
- Capacidad para reclutar un suministro de sangre para la angiogénesis sostenida
- Anulación de la muerte celular programada (evasión de la apoptosis)
- Metabolismo energético reprogramado
- Independencia de los factores y señales de crecimiento
- Insensibilidad a las señales y / o estímulos que inhiben el crecimiento
- Inducción de la plasticidad fenotípica
- Evasión de la destrucción inmunológica de células cancerosas.

Características habilitadoras:

- Inestabilidad genómica y mutación
- Inflamación promovida por tumores
- Microbiomas polimórficos
- Reprogramación epigenética

Los patrones anormales de expresión génica causan cambios fundamentales en los procesos biológicos dentro de las células cancerosas, lo cual deriva en las llamadas

características distintivas y las características habilitadoras del cáncer [3]. Se presume que en una célula normal ocurren diariamente alrededor de 20 000 eventos que dañan el DNA y cerca de 10 000 errores de replicación; el principal mecanismo de alteración es la acumulación de mutaciones, aunque los cambios epigenéticos (no mutacionales, como la metilación del DNA) se reconocen como centrales en el proceso [3, 18]. Como ejemplos de los cambios mutacionales están los diferentes tipos de cáncer de pulmón, los cuales comparten un espectro mutacional dominado por transversiones de C→A, consistentes con la exposición a los hidrocarburos aromáticos policíclicos en el humo del tabaco, mientras que el melanoma muestra un patrón que refleja las frecuentes transiciones de C→T causadas por la reparación incorrecta de enlaces covalentes inducidos por rayos ultravioleta entre pirimidinas adyacentes [20].

Las células poseen mecanismos para reparar dichas alteraciones; por ejemplo, los genes reparadores de DNA, de los cuales existen alrededor de 153 que participan directamente en la reparación del material genético, los principales mecanismos incluyen la reparación del mal apareamiento, reparación por escisión de bases o nucleótidos, unión de extremos no homólogos y recombinación homóloga [18].

### ***Tratamientos farmacológicos.***

Entre las estrategias empleadas para el tratamiento del cáncer se incluyen la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, las cuales pueden ser utilizadas por separado o en combinación. La quimioterapia clásica se dirige directamente al DNA de la célula, mientras que los fármacos anticáncer contemporáneos implican una terapia dirigida a moléculas, como las proteínas que poseen una expresión anormal dentro de las células cancerosas [5].

En este apartado se tratarán algunas de las alternativas quimio terapéuticas como lo son:

- A. Los agentes alquilantes, los cuales actúan directamente sobre el DNA para evitar que las células cancerosas se reproduzcan, se utilizan para tratar leucemias crónicas, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, y cánceres de pulmón,

mama, ovario, cerebro, entre otros [4]. Estos agentes pueden interferir las fases del ciclo celular en tres formas [4]:

- 1) El agente alquilante une grupos alquilo a las bases nitrogenadas, esto lleva a que las enzimas de reparación de la célula rompan el DNA al intentar reemplazar las bases dañadas.
- 2) Los agentes alquilantes unen grupos alquilo a bases del DNA causando que se unan de manera diferente a como lo hacen normalmente, con ello evitan que las dos hebras de DNA se separen temporalmente como deberían hacerlo cuando comienza la reproducción celular.
- 3) Los agentes alquilantes hacen que los pares de bases de la molécula de DNA se emparejen incorrectamente, lo cual, conduce a mutaciones que deterioran o destruyen la función de la célula.

B. Los fármacos antimetabolitos imitan compuestos que las células normalmente necesitan para llevar a cabo sus funciones, pero son lo suficientemente diferentes como para detener estos procesos. Los fármacos antimetabolitos alteran la estructura estable del DNA, lo que hace imposible que la célula continúe con los procesos metabólicos que la mantienen viva [4]. Su incorporación al DNA lleva a la fragmentación de este y la célula entra en un proceso de apoptosis [21].

C. Alcaloides de la vinca, actúan cuando la célula se encuentra en metafase, interfieren con la formación de microtúbulos, sin ellos, la célula no puede dividirse [4]. La señal del ciclo celular que es necesaria para que la célula pase de metafase a anafase se bloquea y se produce la muerte celular por apoptosis [21].

D. Los antibióticos anticancerígenos son medicamentos que proceden de compuestos químicos encontrados por primera vez en bacterias cultivadas en el laboratorio, en su mayoría con modificaciones. Llevan a cabo su acción biológica mediante diversos mecanismos de acción. Algunos ejemplos de estos medicamentos son: dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, valrubicina, mitoxantrona, bleomicina y mitomicina [21]. En esta última clasificación se encuentran las moléculas utilizadas en el desarrollo de este estudio.

## ***Topoisomerasas humanas: estructura y función***

Las diversas enzimas topoisomerasas regulan la estructura topológica del material genético durante los procesos celulares, se pueden clasificar en dos subfamilias generales, topoisomerasas tipo I y tipo II [22, 23]. Estructuralmente, las topoisomerasas eucariotas de tipo I son proteínas monoméricas, producto de un solo gen. Este tipo de topoisomerasas afectan la topología del DNA y no dependen de la hidrólisis del ATP para generar la energía requerida en su reacción, sino que la obtienen de la tensión intrínseca del DNA superenrollado [23].

En cambio, las topoisomerasas eucariotas de tipo II son homodímeros, productos de genes distintos. La topoisomerasa de tipo II crea roturas de doble hebra, las cuales vuelve a unir posteriormente a pasar la hebra de DNA por la puerta de ácidos nucleicos. Son dependientes de ATP y de iones metálicos divalentes para su actividad catalítica, poseen un dominio de unión a ATP separado del dominio de unión al DNA [22, 23]. Los vertebrados expresamos dos isoformas de topoisomerasa II, las cuales se nombran  $\alpha$  o  $\beta$ . La expresión de la isoenzima  $\beta$  permanece constante y en un nivel relativamente bajo a lo largo del ciclo celular, mientras que la isoenzima  $\alpha$  aumenta su expresión en la fase S y alcanza su máximo en la fase G2/M [22, 24]. La topoisomerasa II $\alpha$  se sobre expresa en muchas células cancerosas, ya que proliferan rápidamente; por ende, la inhibición de la isoenzima mediante la formación de un complejo ternario con el DNA y el fármaco, así como el bloqueo de la hidrólisis de ATP son enfoques comunes en la terapia contra el cáncer [25].

### ***Inhibidores de la Topoisomerasa II***

A causa de lo mencionado anteriormente, las topoisomerasas han sido el objetivo de diversas clases de fármacos comercializados durante varias décadas; centrándonos en los inhibidores de la topoisomerasa II podemos distinguir dos grupos:

Venenos de la topoisomerasa II. Son utilizados como tratamiento de primera línea en la quimioterapia, estabilizan el complejo de escisión covalente de la topoisomerasa II con el DNA, esto conduce a rupturas de la doble cadena y eventualmente desencadenan en apoptosis. Sin embargo, este mecanismo de acción a menudo se asocia con efectos

secundarios graves, como la cardiotoxicidad y generación de cánceres secundarios, y dado que no son capaces de diferenciar entre células cancerosas y benignas, presentan efectos genotóxicos [25, 26].

Inhibidores catalíticos de la topoisomerasa II. Este grupo no induce el complejo ternario con el DNA, por tanto, reducen el daño hacia el mismo. Inhiben la actividad de la topoisomerasa II a través de diferentes mecanismos de acción: impiden la escisión del DNA, como la merbarona; inhiben la hidrólisis de ATP, como la bisdioxipiperazina; y bloquean el sitio de unión al ATP de la enzima, como los análogos de purina. Debido a dichos mecanismos de acción los inhibidores catalíticos pueden ser más selectivos para suprimir células cancerosas, y dan como resultado una genotoxicidad nula o baja para las células benignas que no se dividen. Gracias a ello, los inhibidores catalíticos son buscados como posibles fármacos antitumorales para aplicar de manera aislada o en combinación con otras quimioterapias de uso clínico [25, 26].

### Antraciclinas

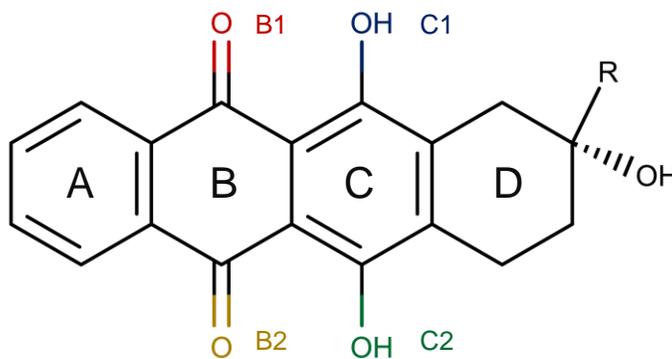
Las antraciclinas son fármacos extraídos de especies del género *Streptomyces*, se usan para tratar diversos tipos de cáncer; se encuentran entre los medicamentos contra el cáncer más efectivos y siguen siendo una de las principales opciones en el tratamiento clínico aún después de más de 50 años de su descubrimiento. Algunos de sus ejemplos más destacados son: doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina, valrubicina y mitoxantrona [4, 5].

Este grupo de moléculas cuenta con varias indicaciones aprobadas por la FDA como tratamiento en: leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de mama o cáncer de células pulmonares pequeñas [6]. A pesar de ello, tienen algunas limitantes: la principal y la más estudiada es la cardiotoxicidad; esto genera problemas en cuanto a su dosificación, ya que es dosis dependiente. Se han propuesto diversos mecanismos para la toxicidad cardiaca: interacción con la isoforma  $\beta$  de la topoisomerasa II, generación de especies reactivas de oxígeno al reducirse a semiquinona o la formación de radicales libres causados por hierro [8, 27, 28]. Otro de sus principales inconvenientes, y de la quimioterapia en general, es que inducen mucositis, lo cual puede explicarse debido a las reacciones

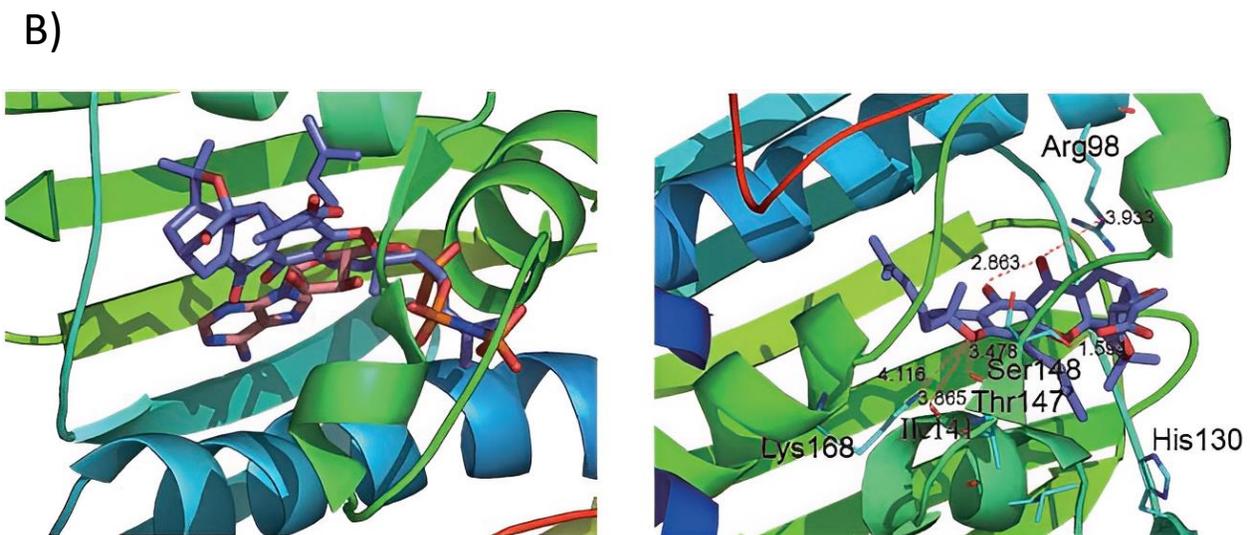
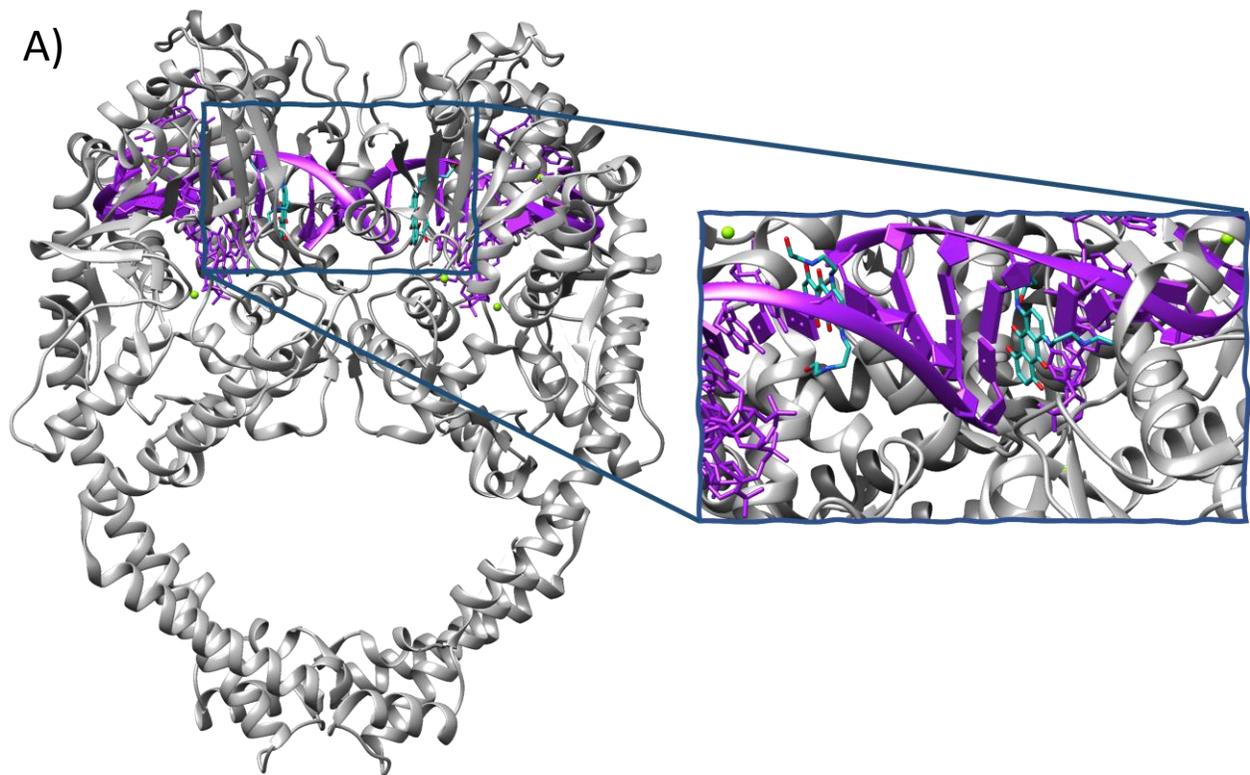
inespecíficas que se han descrito en compuestos con estructuras que contienen a la naftoquinona [9, 29, 30].

En lo concerniente al mecanismo de acción, existen diversas explicaciones de las acciones citostáticas y citotóxicas de las antraciclinas, entre estas se incluyen: la formación de radicales libres, la peroxidación de lípidos, los efectos directos de membrana e interacciones enzimáticas [5, 27].

La interacción enzimática es la explicación más ampliamente aceptada. La formación de un complejo ternario con la topoisomerasa impide la religación de las roturas del DNA; posteriormente, promueve la detención del crecimiento y la muerte celular apoptótica [5]. Para los efectos de este estudio se propuso un modo de unión distinto (véase figura 2 y anexo C), en este caso en el dominio catalítico ATPasa de la topoisomerasa II $\alpha$ . Lo anterior se sustenta en moléculas de núcleo similar al propuesto (Véase figura 1), como es el caso del ácido gambógico o de compuestos que contienen la estructura de la naftoquinona, dado que se han descrito los modos de unión de dichas moléculas a este dominio de la enzima [31, 32, 33].



**Figura 1.** Estructura general utilizada para formar los compuestos con núcleo de antraciclina



**Figura 2.** A) Modelo tridimensional de la mitoxantrona en complejo ternario con DNA (PDB: 4G0V),  
 B) Modo de unión del ácido gambogico en el sitio catalítico de la topoisomerasa II $\alpha$  [31].

## **Química computacional**

Dado todo lo anteriormente mencionado, es de interés explorar de manera prospectiva tanto los efectos tóxicos como la capacidad para inhibir catalíticamente a la enzima topoisomerasa II $\alpha$  de diversas moléculas con núcleo de antraciclina; para ello es necesario el uso de un modelo *in silico*; por tanto, concierne dar una breve introducción a la química computacional, y posteriormente al cribado virtual, ya que es el método utilizado a lo largo de este proyecto.

Así como la química es la ciencia que se ocupa de la construcción, transformación y propiedades de las moléculas; y la química teórica es el subcampo en el que métodos matemáticos se combinan con las leyes fundamentales de la física para estudiar procesos de relevancia química; la química computacional es el área de estudio en la que se utilizan equipos de cómputo como herramientas experimentales. El tratamiento general de la química computacional implica determinar geometría relevante del sistema, su energía de estado fundamental o las propiedades físicas de interés, se centra entonces en la obtención de resultados relevantes para problemas químicos, generando datos e información difícilmente obtenibles por métodos de experimentación tradicionales [34, 35].

En la actualidad una ventaja notable es que mientras en la química teórica solamente se pueden realizar cálculos para una pequeña cantidad de átomos, en la química computacional se pueden estudiar sistemas que contienen varios miles de átomos, realizando una gran cantidad de operaciones matemáticas [34].

## **Generación de bioisómeros**

La fase de optimización de fármacos normalmente implica realizar modificaciones estructurales a moléculas para modular algunas propiedades mientras se mantienen otras, la extensa aplicación del isosterismo para modificar una parte de la molécula biológicamente activa para obtener otra de actividad similar, ha dado lugar al término de “bioisosterismo” [36].

Los bioisómeros son sustituyentes o grupos con características físicas y/o químicas similares que tienen propiedades biológicas equivalentes a las del sustituyente original del compuesto químico de utilidad. En el diseño de fármacos, el propósito de intercambiar un bioisómero por otro es [10]:

- Mejorar las propiedades fisicoquímicas de un compuesto sin realizar cambios significativos en la estructura química.
- Disminuir o eliminar la toxicidad.
- Modificar la actividad farmacológica del compuesto base.
- Alterar el metabolismo del compuesto base.

Los dos enfoques principales para la identificación de reemplazos bioisostéricos han sido los métodos de similitud y la aplicación de técnicas de minería de datos en bibliotecas de compuestos.

Los métodos de similitud se basan en que las moléculas similares tienden a tener propiedades similares. Los métodos de minería de datos incluyen enfoques manuales e *in silico*. Los enfoques de minería de datos *in silico* incluyen pares moleculares coincidentes que se utilizan en un algoritmo de subestructura común máximo [36].

SwissBioisostere es una base de datos de acceso libre que recopila más de 25 millones de reemplazos de subestructuras moleculares, su principal fuente de información es la base de datos ChEMBL versión 28, la cual ha sido almacenada en una base de datos local MySQL. Dado que los proyectos modernos de descubrimiento de fármacos producen gran cantidad de datos para diferentes moléculas químicas, es posible extraer fragmentos de dichas estructuras e identificar aquellos que difieren entre sí. Esto se logra mediante compuestos que difieren mínimamente, los llamados pares moleculares coincidentes (MMPs por su nombre en inglés), por ejemplo, cuando la fragmentación de dos compuestos diferentes encontrados en el mismo ensayo de ChEMBL hace que un fragmento sea diferente mientras que todos los demás son idénticos, se ha encontrado un reemplazo [37, 38]. El algoritmo de fragmentación puede cortar hasta tres enlaces simples de manera simultánea, siempre y cuando no sean parte de un ciclo o sistema aromático, también se evitan los cortes en cadenas alifáticas no ramificadas y en hexosas cíclicas [38].

La plataforma también provee información sobre la frecuencia con la que se han aplicado los reemplazos y su impacto en la actividad biológica medida, este conocimiento puede ser aplicado en la modificación de moléculas pequeñas para intentar aumentar su afinidad, o para eludir problemas farmacodinámicos. Además, los resultados de SwissBioisostere pueden ser utilizados para crear pequeñas bibliotecas químicas de estructuras bioisotéricas o relacionadas que luego pueden someterse a cribado virtual [37].

### ***Cribado virtual***

El cribado virtual se utiliza en las primeras etapas de un proyecto de descubrimiento de fármacos, tiene como propósito principal discernir las moléculas de una biblioteca que tienen potencial de convertirse en fármacos, es decir, moléculas que se unen a una diana molecular en particular y que no tienen inconvenientes en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas o toxicológicas [11]. A continuación, se presenta una explicación del funcionamiento de las herramientas utilizadas durante este trabajo:

### ***Cálculo de la actividad biológica***

La actividad biológica es una de las propiedades más importantes en los compuestos a ser utilizados con fines medicinales, 200 años de investigaciones han generado una gran cantidad de datos, los cuales ahora están disponibles en bases de datos como PubChem, ChEMBL, ChEBI, DrugBank, y SIDER para ser utilizados en futuros estudios [39]. Los métodos de diseño de fármacos basados en la estructura de los ligandos se fundamentan en que estructuras semejantes tienen una actividad biológica similar; sin embargo, esto no es del todo correcto, dado que existen pozos de actividad, por lo que los datos obtenidos con este método de análisis suelen considerarse poco precisos, en este sentido los métodos de aprendizaje automático suelen emitir resultados más satisfactorios [39, 40]. Las estimaciones de los espectros de actividad biológica en la plataforma en línea PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) de Way2Drug se basan en datos y conocimientos de las relaciones estructura-actividad (SAR), que acumulan los resultados de los análisis del conjunto de entrenamiento, y pueden predecir 4 000 tipos de actividad biológica [41].

El algoritmo de estimación utiliza un enfoque “naive Bayes”, lo cual implica que existen supuestos de independencia condicional entre cada descriptor. Para cada tipo de actividad que puede ser predicha por la plataforma con base en la estructura molecular, presentada en forma de descriptores MNA (Multilevel Neighborhoods of Atoms) se realizan los cálculos correspondientes, los descriptores se obtienen a partir de la estructura bidimensional de las moléculas introducidas en formato MOL file, Marvin JS o, como en el caso de este estudio, SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry Specification), mientras que la estimación de la probabilidad condicional se establece como [41]:

$$P(A_k|D_i) = \frac{\sum_n f_n(A_k)g_n(D_i)}{\sum_n g_n(D_i)}$$

Donde:

$f_n(A_k)$ : Es la función del compuesto n, el cual pertenece a un conjunto de compuestos que tienen la actividad  $A_k$  en el espectro de actividades.

$g_n(D_i)$ : Es la medida del compuesto n perteneciente al conjunto de compuestos que contienen el descriptor  $D_i$  en la descripción de la estructura, los valores que pueden adoptar van de cero a  $1/m_n$ , siendo  $m_n$  el número de descriptores de la molécula n.

El propósito principal de PASS es la predicción de espectros de actividad para compuestos nuevos, por tanto, el algoritmo PASS excluye sustancias equivalentes a la sustancia bajo predicción del conjunto de entrenamiento. Entonces, si la molécula n es equivalente a la molécula bajo predicción, esta sustancia se excluye de las sumas en las ecuaciones presentadas [41].

### Propiedades fisicoquímicas y toxicológicas

Al momento de diseñar fármacos es importante tomar en cuenta otros aspectos además del cómputo de las probabilidades de actividad biológica; entre las más importantes se encuentran las propiedades fisicoquímicas y toxicológicas, ya que permiten indagar en el comportamiento que tendrán las moléculas dentro del organismo de su usuario. Las maneras más comunes de estudiar estas características en el ámbito computacional son el uso de SAR y QSAR (relaciones cuantitativas estructura actividad), para ello

existen una gran cantidad de softwares y plataformas en línea, los utilizados en este trabajo fueron DataWarrior, OSIRIS Property Explorer y Molinspiration.

Las características fisicoquímicas más comúnmente evaluadas en los proyectos de descubrimiento de fármacos son la masa molecular, el coeficiente de reparto n-octanol/agua (logP), el número de donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno, el área de superficie topológica polar y el número de enlaces rotables, éstas fueron calculadas con la plataforma en línea molinspiration para el caso de este proyecto, las descripciones de cada una son las siguientes:

El coeficiente de reparto (logP) se utiliza en el diseño racional de fármacos como medida de la hidrofobicidad molecular. La hidrofobicidad afecta la absorción del fármaco, la biodisponibilidad, las interacciones hidrofóbicas fármaco-receptor, el metabolismo de las moléculas, y su toxicidad. Según las observaciones de Lipinski, en las moléculas farmacológicas este parámetro es menor a 5 [42, 43].

El método para la predicción de logP desarrollado por Molinspiration se basa en las contribuciones de cada grupo de la molécula. Estos se han obtenido ajustando el logP calculado con el logP experimental para un conjunto de entrenamiento de 12 202 compuestos, en su mayoría moléculas similares a fármacos, así se obtuvieron valores de hidrofobicidad para 35 fragmentos simples, y valores que caracterizan la contribución de los enlaces de hidrógeno intramoleculares y de las cargas al logP mediante 185 fragmentos más grandes. La metodología de Molinspiration para el cálculo de logP es muy robusta y es capaz de procesar prácticamente todas las moléculas orgánicas y la mayoría de las organometálicas [42].

El área de superficie polar (PSA) es la superficie de la molécula que pertenece a los átomos polares, es un descriptor que muestra una buena correlación en la absorción de fármacos, incluida la absorción intestinal, la biodisponibilidad, la permeabilidad medida en la línea celular de colon de Caco-2 y la penetración de la barrera hematoencefálica. En general se aceptan como compuestos de buena permeabilidad aquellos cuya PSA es menor a  $120 \text{ \AA}^2$  aunque algunos autores extienden esta tolerancia hasta  $140 \text{ \AA}^2$  [42, 44].

El cálculo de PSA requiere bastante tiempo debido a la necesidad de generar una geometría molecular 3D y posteriormente calcular la superficie. Por el contrario, el método denominado área de superficie polar topológica (TPSA) utiliza un cálculo basado en la suma de contribuciones de superficie de fragmentos polares previamente tabuladas, proporciona resultados prácticamente idénticos al PSA (el coeficiente de correlación entre el PSA 3D y el TPSA basado en fragmentos para 34 810 moléculas del World Drug Index es de 0.99), mientras que la velocidad de cálculo es de 2 a 3 órdenes de magnitud más rápido [45]. Molinspiration utiliza el enfoque topológico para el área de superficie polar considerando fragmentos polares centrados en O y N [42].

Para el caso de la masa molecular obtenida mediante molinspiration, se utiliza la suma de las masas atómicas, Lipinski considera que las moléculas con actividad farmacológica no rebasan las 500 unidades de masa atómica [42, 43].

En el cálculo de la cantidad de átomos donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno, se realiza el conteo de átomos que cumplen con la definición dada por Lipinski al formular su regla de los 5, es decir: los donantes de enlaces de hidrógeno expresados como la suma de átomos de oxígeno o nitrógeno unidos con al menos un átomo de hidrógeno, mientras que los aceptores de enlaces de hidrógeno se expresan como la suma de átomos de nitrógeno y oxígeno en la molécula. Lipinski hace la observación de que las moléculas con actividad farmacológica no cuentan con más de 5 donadores, ni más de 10 aceptores [42, 43].

Para concluir con los parámetros obtenidos mediante molinspiration, se encuentra el número de enlaces rotables. Este parámetro es una medida de la flexibilidad molecular y es un buen descriptor de la biodisponibilidad oral de los fármacos. En este caso generalmente es aceptable que estén presentes 7 de ellos o incluso 10 [42, 44].

El conteo de los enlaces rotables se realiza teniendo por definición cualquier enlace simple que no pertenezca a un anillo, unido a un átomo pesado y que no sea terminal, adicionalmente los enlaces entre carbono y nitrógeno de las amidas no se consideran debido a su alta barrera de energía rotacional [42].

DataWarrior es un software utilizado principalmente en proyectos de descubrimiento de fármacos, las estructuras químicas pueden introducirse con InChI keys, o como en el caso de este estudio, códigos SMILES. La interfaz gráfica muestra los datos en una tabla indicando las moléculas en filas y sus propiedades (numéricas o categóricas) en columnas [46, 47]. Aunque DataWarrior tiene un conjunto variado de herramientas especializadas para el análisis y la visualización de datos químicos y biológicos, durante este estudio nos centramos en los cómputos de relación estructura-propiedad toxicológica con los que cuenta este programa (Mutagenicidad, efectos sobre la reproducción, carcinogenicidad e irritación).

Durante la evaluación del riesgo de toxicidad se buscan fragmentos dentro de la estructura química que sean indicativos de riesgo dentro de una de las cuatro clases de toxicidad. Las alertas de riesgo de ninguna manera pretenden ser una predicción de toxicidad completamente confiable, tampoco debe concluirse la completa ausencia de alertas de riesgo para una determinada sustancia. El proceso de predicción se basa en un conjunto pre-calculado de fragmentos estructurales que generan alertas de toxicidad en caso de que se encuentren en la estructura introducida. Estas listas de fragmentos se crearon fragmentando los compuestos de la base de datos RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) que se saben activos en una determinada clase de toxicidad. Durante la trituración, cada una de las moléculas se corta en cada enlace rotatable obteniendo un conjunto de fragmentos centrales, los cuales se utilizaron para construir posibles fragmentos más grandes formando nuevas subestructuras de la molécula original. Posteriormente, un proceso de búsqueda de subestructuras determina la frecuencia de aparición de cada fragmento (centrales y contruidos) para cada clase de toxicidad. También se determinaron las frecuencias de aparición de estos fragmentos en las estructuras de más de 3 000 fármacos comercializados, bajo la suposición de que éstos compuestos en gran medida se encuentran libres de efectos tóxicos, cualquier fragmento se consideró un factor de riesgo si se presentaba con frecuencia como subestructura de compuestos nocivos, pero nunca o rara vez en fármacos comerciales [48].

Por último, OSIRIS Property Explorer (OPE) es una aplicación Java que permite dibujar estructuras químicas o introducir sus códigos SMILES y calcula sobre la marcha varias propiedades relevantes para los fármacos siempre que una estructura sea válida [49]. En este caso atendimos los resultados de alertas de toxicidad y la Drug Score, las propiedades de toxicidad en esta aplicación se calculan de la misma manera que en DataWarrior, la diferencia con ese programa radica en que OPE es más antiguo, y utiliza una versión anterior de la base de datos RTECS cuando aún era manejada por la US National Institute for Occupational Safety and Health [48, 49, 50]. OPE calcula el parámetro Drug Score, el cual es un valor que puede utilizarse para juzgar el potencial del compuesto para calificar como fármaco, esto se logra combinando la semejanza con fármacos (druglikeness), LogP, logS (logaritmo de la solubilidad), el peso molecular y los riesgos de toxicidad; se relacionan mediante la siguiente ecuación [49]:

$$ds = \prod \left( \frac{1}{2} + \frac{1}{2} s_i \right) \cdot \prod t_i$$

$$s = \frac{1}{1 + e^{ap+b}}$$

Donde:

$ds$ : Es el Drug Score

$s_i$ : Son las contribuciones calculadas para  $\log P$ , masa molecular, druglikeness y  $\log S$

$t_i$ : Son las contribuciones de los de la mutagenicidad, carcinogénesis, irritabilidad y efectos reproductivos, pueden tomar el valor de 1.0, 0.8 o 0.6 dependiendo de si el riesgo toxicológico es nulo, medio o alto.

$p$ : Es druglikeness

$a$  y  $b$ : Son parámetros que adoptan distintos valores dependiendo de las propiedades fisicoquímicas, los cuales son (1, -5), (1, 5), (0.012, -6) y (1, 0)

### Acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular o “docking”, se trata de la herramienta de alto rendimiento basada en estructuras moleculares, su objetivo principal es discernir qué moléculas se unen a una diana molecular en particular y de qué manera lo harán; para lograr ese objetivo, se necesita calcular la afinidad de unión que se rige por contribuciones entálpicas surgidas de interacciones con los respectivos objetivos macromoleculares [11, 51, 52]. Por ello, la metodología del acoplamiento molecular fue diseñada teniendo en cuenta diversos aspectos de estudio respecto al sistema ligando-receptor, como son; el conocimiento de la estructura, función y conformación de los receptores; y las propiedades ácido-base y de estructura molecular de los ligandos. Cabe destacar, que en este caso se realizaron acoplamientos moleculares rígidos, los cuales se realizan con la proteína inmóvil, dado que posteriormente se realizaron las dinámicas moleculares.

### *Estructura de la proteína*

El recurso utilizado para obtener la estructura de la proteína topoisomerasa II fue Protein Data Bank (PDB), una base de datos que se estableció en 1971 como la primer base de datos digitales de acceso abierto en biología. Actualmente alberga más de 190 000 estructuras tridimensionales de macromoléculas biológicas y complejos de macromoléculas con moléculas pequeñas, lo que brinda información valiosa sobre la función bioquímica y biológica [53].

El acceso abierto a los datos de PDB facilita el descubrimiento y el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos [53], en este caso la base de datos proporciona la estructura tridimensional de la topoisomerasa II $\alpha$ , se utiliza el archivo con código 1ZXM de PDB, dicha estructura fue determinada mediante difracción de rayos X con una resolución de 1.87 Å [54], se ha elegido esta estructura por ser la forma inactiva de la proteína [55].

### *Optimización de las moléculas*

Las moléculas fueron construidas con SPARTAN 08, éste es un programa diseñado por Wavefunction Inc. y Q-Chem Inc. para abordar cálculos químicos; esta herramienta utiliza modelos de mecánica molecular, semiempíricos y Hartree-Fock para realizar los

cálculos, además cuenta con modelos gráficos, funcionales de densidad y modelos post-Hartree-Fock basados en funciones de onda [56].

Los métodos computacionales que modelan la estructura electrónica de los compuestos químicos tienen tres tipos de enfoques: los métodos químico-cuánticos *ab initio*, la teoría del funcional de la densidad (DFT) y los métodos semiempíricos de química cuántica. Los más simples son los modelos semiempíricos, los cuales involucran aproximaciones integrales y parametrizaciones que limitan su precisión, pero las hacen muy eficientes, de modo que las moléculas grandes se pueden modelar de una manera realista [57].

Las geometrías de equilibrio de las moléculas utilizadas en el acoplamiento molecular fueron calculadas utilizando el método semiempírico PM3, ya que se ha utilizado anteriormente en sistemas que involucran a la doxorubicina y sus derivados [58, 59]. Además, se agregaron restricciones a los carbonilos del anillo B de la estructura para que se mantuvieran en el plano, y a los oxígenos de los hidroxilos del anillo C para que mantuvieran su orientación para la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares con las cetonas del anillo B observados en estudios conformacionales [60].

PM3 es un método semiempírico que toma en cuenta dieciocho parámetros para cada tipo de átomo distinto de hidrógeno, siendo estos: Energías de los orbitales atómicos ( $U_{ss}$ ,  $U_{pp}$ ), integrales de dos electrones ( $G_{ss}$   $\langle ss|ss\rangle$ ,  $G_{sp}$   $\langle ss|pp\rangle$ ,  $G_{pp}$   $\langle pp|pp\rangle$ ,  $G_{p2}$   $\langle pp|p'p'\rangle$ ,  $H_{sp}$   $\langle sp|sp\rangle$ ), exponentes de orbitales atómicos en la función de Slater ( $\xi_s$ ,  $\xi_p$ ), parámetros atómicos ( $\beta_s$ ,  $\beta_p$ ), y parámetros optimizables ( $ALP$ ,  $K_1$ ,  $L_1$ ,  $M_1$ ,  $K_2$ ,  $L_2$ ,  $M_2$ ), para el caso del átomo de hidrógeno se toman los once parámetros que no involucran orbitales p; en este tipo de métodos las geometrías optimizadas se obtienen mediante un algoritmo que utiliza la primera y segunda derivada de la energía con respecto a los parámetros geométricos para ubicar los puntos estacionarios. El método PM3 obtiene buenas longitudes y ángulos de enlace, siendo los ángulos diedros calculados los que tienen errores mayores [61, 62, 63].

### *Cómputo de microespecies*

Incluso si se utiliza el mismo programa de acoplamiento molecular, se pueden llegar a diferentes resultados para la misma molécula objetivo, esto es causado por distintas configuraciones de parámetros durante la ejecución del acoplamiento molecular, pero aun más importante: a causa de diferentes configuraciones de las estructuras del ligando y proteína. Lo anterior aunado a que las posiciones de los átomos de hidrógeno normalmente no están disponibles a partir de las estructuras de rayos X de los complejos, se deben aplicar métodos para decidir el estado de protonación de un ligando o esta información debe ser proporcionada por el experimentador, además de considerar cambios tautoméricos en las estructuras, ya que diversos autores coinciden en que durante mucho tiempo estos fenómenos fueron dejados de lado en el diseño de fármacos [64].

En el caso de este estudio, se utilizó la calculadora de pKa del programa MarvinSketch, la cual se basa en el cálculo de la distribución de carga parcial de los átomos en la molécula, asigna el carácter ácido o básico a la molécula según la teoría de Brønsted-Lowry, mientras que la relación entre las formas ionizada y neutra depende del pH, la temperatura y la actividad iónica. La constante de ionización  $K_a$  se obtiene a partir de la relación de actividad de la base y el ácido conjugados multiplicada por la actividad del protón. Además, cuando la molécula es multiprótica, se utiliza una constante de disociación macroácida obtenida a partir de la ley de conservación de carga y masa global para obtener el número total de microespecies, en cada caso se utilizó la microespecie mayoritaria a un pH de 7.3 ya que este ha sido medido en el núcleo de células cancerígenas [65, 66].

### *Simulaciones de acoplamiento molecular*

Aun cuando el cálculo de afinidades de unión se realiza mediante funciones de evaluación, las cuales son esencialmente modelos que construyen un mapeo lineal entre las características que describen un complejo proteína-ligando y su modo de unión, no siempre se obtienen poses precisas para clasificar correctamente las moléculas, pero ayuda que las poses predichas sean representativas de conformaciones bioactivas, lo cual depende en gran medida de la elección correcta de

un algoritmo de búsqueda para el acoplamiento y la cavidad de la proteína objetivo [11, 51]. La elección de la combinación de algoritmo de búsqueda y función de evaluación se realizó reacomodando el ligando co-cristalizado y tomando como criterio una desviación cuadrática media de las posiciones atómicas menor a dos Angstroms, ya que es uno de los parámetros más aceptados para guiar dicha elección [67, 68].

Para realizar las simulaciones de acoplamiento se utilizó Molegro Virtual Docker (MVD), el cual es un entorno integrado que sirve para estudiar y predecir cómo interactúan los ligandos con las macromoléculas, la identificación de los modos de unión de ligandos se realiza evaluando iterativamente conformaciones del ligando mediante estimaciones de la energía de sus interacciones con la macromolécula [69].

### Detección de cavidades

Para la búsqueda de cavidades MVD utiliza un algoritmo que emplea rejillas para determinar posibles sitios de unión. Este algoritmo crea una cuadrícula con una resolución de 0.8 Å que cubre la proteína, en cada punto de la cuadrícula se coloca una esfera de radio 1.4 Å y se comprueba si las esferas se superpondrán con alguno de los espacios esféricos determinados por los radios de Van der Waals de los átomos de la proteína. Los puntos de la cuadrícula donde chocan se consideran parte del volumen inaccesible, todos los demás puntos se denominarán accesibles [69].

En segundo lugar, se comprueba cada punto accesible de la cuadrícula para asegurarse de que forma parte de una cavidad mediante el siguiente procedimiento: desde cada punto accesible de la cuadrícula se elige una dirección aleatoria, y se sigue esta dirección (y la dirección opuesta) hasta que se llega a los límites de la cuadrícula verificando si se golpea un punto inaccesible en el camino. Esto se repite varias veces, y si el porcentaje de líneas que alcanzan un volumen inaccesible es mayor que un umbral dado, el punto se marca como parte de una cavidad. Por último, se determinan las regiones conectadas, dos puntos de cuadrícula están conectados si son vecinos [69].

## Algoritmo de búsqueda

Las conformaciones del ligando son obtenidas a partir de un algoritmo de búsqueda, el seleccionado en este caso fue MolDock Optimizer, un algoritmo de evolución diferencial guiada, la evolución diferencial utiliza un enfoque de selección y modificación de soluciones candidatas, crea descendencia a partir de una diferencia ponderada de soluciones parentales. En primer lugar, se crea una población inicial de posición aleatoria y de orientación acorde al algoritmo de Shoemake (basado en obtener cuaterniones distribuidos uniformemente sobre una esfera) para evitar sesgos hacia la rotación identitaria [69, 70]. A continuación, y mientras no se cumpla la condición de terminación, se ejecutará un proceso en el que, para cada individuo de la población, se crea un descendiente sumando una diferencia ponderada de las soluciones parentales seleccionadas aleatoriamente de la población.

Posteriormente, la descendencia reemplaza al padre, si y solo si es más apto. De lo contrario, el padre sobrevive y pasa a la siguiente generación concluyendo así una iteración del algoritmo, la ecuación que representa la utilización de este esquema de descendencia es [69, 71]:

$$\underline{v} = \underline{x}_{r_1,G} + F(\underline{x}_{r_2,G} - \underline{x}_{r_3,G})$$

Donde:

$\underline{v}$ : Es el vector de prueba

$\underline{x}_{r_i,G}$ : Son los vectores seleccionados de la generación respectiva

$F$ : Es el factor que controla la amplificación de la variación diferencial

## Función de evaluación

Las estimaciones de la energía entre una proteína y un ligando son resultado de una función de evaluación, en el caso de este estudio se utilizó MolDock Score Grid, la cual es una versión basada en cuadrículas de la función MolDock Score, esta versión precalcula valores de energía potencial en una cuadrícula cúbica uniformemente espaciada para acelerar los cálculos, el potencial de energía se evalúa mediante interpolación trilineal entre puntos relevantes de la cuadrícula. Se toman en cuenta términos energéticos intra e intermoleculares, de la forma [69, 72]:

$$E_{score} = E_{inter} + E_{intra}$$

La fracción intermolecular del cálculo suma todos los átomos pesados (átomos distintos a hidrógeno) del ligando y todos los átomos pesados de la proteína, incluidos los átomos del cofactor y de moléculas de agua en caso de estar presentes [69, 72], estas últimas no están presentes para el sistema propuesto en este estudio.

$$E_{inter} = \sum_{i=1}^{lig} \sum_{j=1}^{pro} \left[ E_{PLP}(r_{ij}) + 332.0 \frac{q_i q_j}{4r_{ij}^2} \right]$$

Donde:

$E_{PLP}$ : Es una función de potencial atómico por pares

$r_{ij}$ : Es la distancia entre los dos átomos que interactúan

$q_i, q_j$ : Representan las cargas formales

332.0 es el factor que convierte la energía electrostática para obtenerla en kilocalorías por mol

Para garantizar que ninguna contribución de energía pueda ser superior a la penalización por colisión, la energía electrostática se corta a una distancia de 2.0 Å. En el caso del potencial atómico por pares, se usan dos conjuntos de términos, uno para aproximar un componente estérico entre átomos y otro potencial más fuerte para enlaces de hidrógeno que depende únicamente de la distancia entre los átomos con capacidad de formarlos [69].

Para el caso de la de las contribuciones energéticas intramoleculares del ligando, se tiene definido que [69, 72]:

$$E_{intra} = \sum_{i=1}^{lig} \sum_{j=i+2}^{lig} E_{PLP}(r_{ij}) + \sum_{k=1}^{dihed} A[1 - \cos(m\theta_k - \theta_0)] + E_{clash}$$

Donde:

$E_{PLP}$ : Es una función de potencial atómico por pares

$r_{ij}$ : Es la distancia entre dos átomos alejados por al menos dos enlaces

$A, m, \theta_0$ : Son parámetros acordes al tipo de hibridación de los átomos

$\theta_k$ : Es el ángulo de torsión del enlace

$E_{clash}$ : Término de penalización si  $r_{ij} < 2 \text{ \AA}$

Cabe mencionar que, si se determina más de un ángulo de torsión para algún enlace, el cálculo considera el promedio de la contribución energética de éstos. Además, se agregan penalizaciones en caso de que el ligando se encuentre fuera del espacio de búsqueda definido [69].

Para el caso de la Rerank Score, mencionada en los resultados, se usa la misma metodología para la aproximación, pero los coeficientes utilizados son distintos, MVD reporta que esta función de evaluación muestra capacidad de discernir entre modos de unión de un mismo ligando y re-ordenarlos de acuerdo a qué tan favorables son [69].

### Acoplamiento molecular con plantilla

Aun con todo lo anteriormente mencionado, existen herramientas adicionales que pueden ser requeridas para mejorar la precisión de los acoplamientos moleculares, la de interés para este caso es el uso de una plantilla, la cual fue formada a partir de la posición de la doxorubicina en el sitio catalítico de la enzima topoisomerasa II $\alpha$  resultante de un acoplamiento realizado durante este estudio. Se eligió esta posición dado que presentaba interacciones relevantes; catión- $\pi$ , entre los anillos A-B y el cofactor magnesio; enlace de hidrógeno, entre la cetona B2 y la asparagina 150 [32, 33].

En MVD, una vez conocida la conformación tridimensional del ligando, la plantilla se genera utilizando los átomos pesados que se requieran, en este caso los pertenecientes a los anillos A y B sin contar a las cetonas. El uso de la plantilla permite que la simulación del acoplamiento se centre en la búsqueda de poses similares, en este caso, la plantilla se usa junto con una función de evaluación simple para guiar la búsqueda [69].

La función implementada es Template Scoring Function, recompensa poses similares al patrón especificado, se toman en cuenta las características de los átomos seleccionados para agruparlos y los centros en la ubicación espacial de la plantilla: si

un átomo coincide con la definición del grupo, será recompensado dependiendo de su distancia al centro en cuestión, para ello se utiliza una función Gaussiana [69]:

$$E = \omega e^{\left(-\frac{d^2}{r_0^2}\right)}$$

Donde

$d$ : Es la distancia del átomo a un centro

$\omega$ : Es un factor de ponderación que depende de la característica del átomo

$r_0$ : Es una distancia característica para cada tipo de átomo en la plantilla

En caso de que un átomo del ligando contribuya a varios centros y/o coincida con distintos grupos; un átomo no está restringido al centro coincidente más cercano o un solo grupo. Además, la puntuación resultante se divide por la puntuación de un ligando perfectamente ajustado para normalizarla [69].

### *Análisis del acoplamiento molecular*

Una vez que se han obtenido las conformaciones del ligando en la cavidad del receptor es necesario conocer sus afinidades de unión por la proteína, y de esta manera tener una idea de cuál es el más apto para acoplarse en el sitio de unión, además de conocer las interacciones que presenta con el fin de buscar coincidencias con las previamente reportadas y tener más elementos que sustenten la conformación en cuestión.

### Cálculo de afinidades de unión

Para el cálculo de las afinidades de unión se utilizó Kdeep, es una plataforma en línea basada en aprendizaje profundo (rama del aprendizaje automático), la cual funciona a base de redes neuronales convolucionales 3D. En primer lugar, tanto la proteína como el ligando se caracterizan mediante la representación en una malla tridimensional de 24 Å del sitio de unión considerando ocho propiedades: hidrofobicidad, aromaticidad, aceptor de enlaces de hidrógeno, donador de enlaces de hidrógeno, ionización positiva, ionización negativa, metálicas y volumen excluido [73].

Dichos descriptores son utilizados por el modelo de la red neuronal convolucional 3D, la cual es capaz de calcular la afinidad de unión del complejo, ya que cuenta con

suficientes ejemplos dados en el conjunto de entrenamiento. Este conjunto está compuesto por 290 complejos seleccionados de la base de datos PDBbind v.2016 (con 13 308 complejos), los datos tomados de cada complejo fueron: constante de disociación ( $K_d$ ), constante de inhibición ( $K_i$ ) y concentración inhibitoria 50 ( $IC_{50}$ ) [73].

### Interacciones proteína-ligando

Otro de los puntos clave para el análisis del modo de unión son las interacciones entre el receptor y el ligando, en este proyecto se utilizó Discovery Studio Visualizer para observarlas, este programa caracteriza los átomos de los residuos del sitio de unión y los del ligando, las interacciones no covalentes, en las que nos centramos, se identifican de acuerdo con criterios de ángulo y distancia asociados al tipo de interacción [74]. A continuación, se describirán las interacciones que se presentaron durante este estudio:

Interacción catión- $\pi$ . Es la interacción que se da entre un grupo catiónico con uno aromático, en diversos estudios se ha establecido que juegan un papel importante en el reconocimiento y señalización bioquímica de numerosos ligandos. Son interacciones bastante fuertes, su aporte energético al sistema puede ir desde 2.6 a 38 kcal/mol. Los límites establecidos para esta interacción fueron  $45^\circ$  para el ángulo máximo entre el catión y el centroide del anillo y 6 Å para la distancia máxima [75, 76, 77, 78].

Enlace de hidrógeno. Un enlace de hidrógeno es una interacción favorable entre un átomo con un par de electrones libres y un átomo de hidrógeno parcialmente despojado de sus electrones porque está unido covalentemente a un átomo de alta electronegatividad. En un enlace de hidrógeno convencional, la base de Lewis es el aceptor y el protón parcialmente expuesto está unido al donador del enlace. Se estima que sus valores energéticos van de 1 a 40 kcal/mol. Los límites del ángulo se establecieron entre  $90^\circ$  y  $180^\circ$ , mientras que la distancia máxima entre el donador y el aceptor se estableció en 3.4 Å [79-82].

Enlaces de hidrógeno débiles. Son enlaces de hidrógeno que involucran interacciones entre hidrógenos unidos a átomos de distintos elementos; sean de alta o baja electronegatividad, y distintos tipos de aceptores; ya sean átomos altamente electronegativos, metales de transición, alquinos o sistemas  $\pi$ . Al expandir el concepto

de los enlaces de hidrógeno, se les ha llamado enlaces de hidrógeno no convencionales. Se considera que este tipo de enlaces de hidrógeno tiene energías entre 0.25 y 3.5 kcal/mol. Durante el estudio de los acoplamientos moleculares se observaron dos tipos de enlaces de hidrógeno débiles; con carbono como átomo donador, utilizando las limitantes de 4.1 Å de distancia donador-aceptor y ángulo entre 90 y 180°; entre sistemas  $\pi$  y donadores de enlaces de hidrógeno para los cuales se utilizaron los límites de 4.3 Å de distancia donador-centroide y 30° de desviación respecto al centroide [80, 81, 83-85].

Interacción par solitario- $\pi$ . Es una interacción estabilizante de hiperconjugación entre un par de electrones no compartidos y un sistema  $\pi$ , La energía que aporta va de 1 a 2 kcal/mol. Los límites utilizados en este trabajo fueron 3 Å de distancia y 45° para el ángulo entre el átomo con electrones libres y el centroide [86-89].

Interacciones alquilo y  $\pi$ -alquilo. Las interacciones entre un alcano y un sistema  $\pi$  o entre alcanos se dan a causa de fuerzas de dispersión de London, se encuentran entre las interacciones más débiles que poseen relevancia biológica y química, la energía que aporta se encuentran en un rango de 1.5 a 2 kcal/mol. Se estableció su límite de distancia en 4 Å [81, 90-92].

Interacciones no favorables. Son interacciones que no contribuyen de manera favorable a la afinidad de unión por el receptor, pero son aceptables en el modo de unión dado que las interacciones favorables las superan toda vez que se haya elegido de manera adecuada la función de evaluación utilizada, entre éstas se encuentran; golpes estéricos, ocurren cuando la distancia entre átomos es menor a una fracción (0.67 en este caso) de la suma de radios de Van der Waals implicados; interacciones de carga repulsiva, las cuales ocurren entre átomos que tienen la misma carga formal con una distancia límite carga-carga de 5.6 Å; y choques donador-donador o aceptor-aceptor, los cuales se producen entre dos átomos con la misma naturaleza, ya sea donador o aceptor de enlace de hidrógeno, que están dentro de la distancia a la que se daría un enlace de hidrógeno [93, 94].

## Dinámica Molecular

Para el caso de esta investigación, no es suficiente el acoplamiento molecular realizado durante el cribado virtual para asegurar la unión de estas moléculas al sitio catalítico de la enzima, por ello también se realizaron dinámicas moleculares para cada uno de los compuestos seleccionados al final del cribado virtual.

La dinámica molecular es una técnica computacional que simula el comportamiento de los movimientos atómicos en sistemas moleculares, trata a los ligandos, proteínas, moléculas de agua y cualquier otra entidad química que figure en el sistema como flexible. La mecánica clásica es el modelo físico utilizado en esta clase de estudios, en concordancia con la aproximación de Born-Oppenheimer, los átomos se consideran como esferas cargadas conectadas por resortes y se desprecia la presencia de electrones. Al desarrollo matemático se suma la utilización de potenciales empíricos para estudiar los movimientos físicos de los átomos en función del tiempo. Esto permite alterar algunos parámetros para estudiar su efecto directo en el sistema [12, 13].

La utilidad de las dinámicas moleculares se da en una amplia variedad de procesos biomoleculares como: cambios conformacionales, unión de ligandos y plegamiento de proteínas. Además, es posible estudiar cómo reaccionan las biomoléculas a nivel atómico a cambios como mutaciones, fosforilación, protonación y adición o eliminación de un ligando [95].

En este trabajo se utilizó el programa Gromacs 2021.5, el cual se define como un motor para realizar simulaciones de dinámica molecular y minimización de energía. Simula el comportamiento de sistemas con cientos a millones de átomos utilizando ecuaciones de movimiento newtonianas. Se utiliza principalmente para la investigación de proteínas, lípidos y polímeros, pero se puede aplicar a una amplia variedad de cuestiones de investigación química y biológica [96].

### Preparación del sistema.

Este sistema está constituido por moléculas de agua, iones, la proteína y alguno de los bioisómeros de antraciclina en cuestión. Todos los átomos del sistema deben estar parametrizados, esto se logra mediante archivos de topología de cada entidad química

que lo conforma, entendiéndose por topología molecular la descripción algebraica de los compuestos químicos, lo que les otorga una caracterización única y sencilla, la topología nos da información sobre el espacio en que se encuentran los átomos, la conectividad que tienen, e información para su transformación [97, 98].

Para obtener la topología del ligando se utilizó la plataforma en línea ACPYPE Server de Bio2Byte como herramienta externa, ya que Gromacs no cuenta con alguna opción para parametrizar este tipo de moléculas. ACPYPE (AnteChamber PYthon Parser interfacE) es el script del software ANTECHAMBER que simplifica la generación de topologías y parámetros de moléculas pequeñas para una variedad de programas de dinámica molecular, está escrito en el lenguaje de programación Python y es de código abierto [99]. Este servidor facilita la utilización de ACPYPE, toma un archivo PDB, MDL o MOL2 de una molécula orgánica pequeña y asigna cargas y parametrizaciones de acuerdo con el campo de fuerza GAFF (Generalised Amber Force Field), el cual de manera similar a otros campos de fuerza AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement), aplica una función armónica simple: [100, 101]:

$$E = \sum_{Bonds} k_r (r - r_0)^2 + \sum_{Angles} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{Dihedrals} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\Phi + \gamma)] + \sum_{i < j} \left[ \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right]$$

Donde:

$r_0$ : Longitud de enlace en el equilibrio

$\theta_0$ : Ángulo de enlace en el equilibrio

$k_r$ ,  $k_\theta$  y  $V_n$ : Son constantes de fuerza

$n$ : Multiplicidad

$\gamma$ : Ángulo diedro

$A$ ,  $B$  y  $q$ : Son parámetros que caracterizan la contribución del potencial no enlazado

Por parte de la proteína se utilizó el campo de fuerza AMBER99SB-ILDN presente en GROMACS, ya que en diversos estudios que involucran a la enzima topoisomerasa II se ha utilizado el campo de fuerza AMBER99SB y su mencionada modificación [102-

105]. Se eligió la versión ILDN, ya que muestra una concordancia considerablemente mayor con datos de RMN, esto lo logra al mejorar los potenciales de torsión del campo de fuerza AMBER99SB para las cadenas laterales de cuatro tipos de aminoácidos (isoleucina, leucina, ácido aspártico y asparagina). Se llegaron a estos residuos mediante simulaciones de sistemas alfa-helicoidales, dado que estas estructuras se encuentran sobre estabilizadas en AMBER99SB, se seleccionaron los tipos de aminoácidos cuya distribución de rotámeros difería más de la esperada basándose en las estadísticas de Protein Data Bank [106, 107]. Los términos energéticos de torsión para los cuatro aminoácidos fueron optimizados tomando en cuenta la diferencia entre cálculos mecano cuánticos y mecánico moleculares, utilizando la siguiente función [106]:

$$\phi = \sum_{i=1}^N (E_i^{QM} - E_i^{MM})^2 e^{-\beta E_i^{QM}}$$

Donde:

$E^{QM}$ : Energía mecano cuántica

$E^{MM}$ : Energía del campo de fuerza

$N$ : Numero de conformaciones optimizadas a nivel mecano cuántico

$e^{-\beta E_i^{QM}}$ : Factor de Boltzmann que pondera la diferencia.

La función que representa finalmente al campo de fuerza utilizado para la proteína es [106-108]:

$$E_{Total} = \sum_{Bonds} k_r (r - r_0)^2 + \sum_{Angles} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + k_0 + \sum_{Dihedrals}^M k_m [1 + \cos(m\varphi - \varphi_0)]$$

$$+ \sum_{i < j} \left[ \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right]$$

Donde:

$r_0$ : Longitud de enlace en el equilibrio

$\theta_0$ : Ángulo de enlace en el equilibrio

$k_r$ ,  $k_\theta$  y  $k_0$ : Son constantes

$k_m$ : Son las constantes de fuerza que representan los ajustes para los M términos.

$m$ : Multiplicidad

$\varphi$ : Ángulo diedro

$\varphi_0$ : Ángulo diedro en el equilibrio

$A$ ,  $B$  y  $q$ : Son parámetros que caracterizan la contribución del potencial no enlazado

Para el caso del agua fue utilizado el modelo TIP3P (Transferable intermolecular potential three-point), dado que fue el modelo de agua utilizado en la validación del campo de fuerza AMBER99SB-ILDN y durante dinámicas que involucran a la topoisomerasa II $\alpha$  [102, 106]. Este modelo de agua utiliza tres puntos fijos, y coloca al oxígeno como el centro de masa con carga negativa de 0.834 veces la carga del electrón y los hidrógenos con una fracción de 0.417 la del protón, respecto a la geometría, las longitudes de enlace son de 0.9572 Å y su ángulo HOH de 104.52°, la ecuación que describe las interacciones de las moléculas de agua es [109, 110]:

$$E_{ab} = \sum_i^{on\ a} \sum_j^{on\ b} \frac{k_C q_{a_i} q_{b_j}}{r_{a_i b_j}} + \sum_i^{on\ a} \sum_j^{on\ b} 4 \epsilon_{a_i b_j} \left[ \left( \frac{\sigma_{a_i b_j}}{r_{a_i b_j}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{a_i b_j}}{r_{a_i b_j}} \right)^6 \right]$$

Donde:

$k_C$ : Constante electrostática (332.06 Å kcal/mol)

$q_i$  y  $q_j$ : Son las cargas parciales.

$r_{ij}$ : Es la distancia entre los sitios cargados

$\sigma_{a_i}$  y  $\sigma_{b_j}$ : Son parámetros de Lennard-Jones

En el caso de esta solvatación se utilizó una caja cuadrada y iones cloruro para neutralizar las cargas, ello debido a que ambos parámetros han sido utilizados en sistemas para dinámica molecular de inhibidores de la misma proteína [111, 112].

## Estabilización del sistema.

Una vez construido el sistema se realizan tres pasos para llevarlo a un punto en que se pueda iniciar la simulación: en primera instancia, se somete a una minimización de energía, en este caso utilizando el algoritmo Steepest descent debido a que se ha involucrado en dinámicas moleculares para la topoisomerasa II $\alpha$  [112, 113]. El algoritmo Steepest descent define en primer lugar un vector para las coordenadas del átomo, se calculan la fuerza y la energía potencial, y después las nuevas posiciones se determinan mediante la siguiente ecuación [96]:

$$r_{n+1} = r_n + \frac{F_n}{\max(|F_n|)} h_n$$

Donde:

$r_n$ : Es el vector que contiene las coordenadas del átomo.

$F_n$ : Es la fuerza.

$h_n$ : Es el desplazamiento máximo.

$\max(|F_n|)$ : La mayor fuerza entre todos los átomos.

Si el potencial de la nueva posición es menor al de la anterior esta se acepta y hay desplazamiento, en caso contrario se rechaza y no se desplaza de esa manera [96].

El algoritmo se detiene cuando se ha realizado cierto número de evaluaciones o cuando el máximo de fuerza es menor que un valor especificado (ambos establecidos por el usuario). Dado que el truncamiento forzado produce algo de ruido en la evaluación de energía, el criterio de parada no debe ser demasiado estricto [96].

Los siguientes pasos son de equilibrio, esta fase consta de dos etapas donde se efectúan dinámicas moleculares cortas; la primera cuya principal característica es utilizar un volumen constante y la segunda a presión constante.

La fase NVT (constant Number of atoms, Volume, and Temperature) es una simulación que se utiliza para colocar y mantener el sistema en su temperatura final [114], para este caso 310.15 K (la temperatura humana). En esta simulación se utilizan algoritmos que intervienen en el cálculo de la energía potencial de los átomos y que aplican

algunas restricciones; sin embargo, estos serán descritos en la sección correspondiente a la simulación de dinámica molecular y aquí se habla del algoritmo utilizado para mantener constante la temperatura, el seleccionado en este caso es Velocity rescaling temperature coupling, esto debido a que junto al algoritmo Berendsen temperature coupling ha sido utilizado en equilibrios de proteínas topoisomerasas de tipo II. Se elige el primero debido a que añade un término estocástico que asegura una correcta distribución de la energía cinética [96, 115, 116].

El algoritmo Velocity rescaling temperature coupling toma en cuenta una energía cinética promedio cada cierta cantidad de pasos, se mueve el sistema y se utiliza un integrador que conserva el área reversible en el tiempo, como la integración de Verlet. Después se calcula la energía cinética, la cual evoluciona el tiempo correspondiente a un paso de la dinámica, para ello se auxilia de un proceso estocástico continuo y se vuelven a escalar las velocidades para cumplir con el nuevo valor de la energía cinética [117]. El proceso auxiliar mencionado anteriormente está descrito por la siguiente ecuación [96, 117]:

$$dK = (\bar{K} - K) \frac{dt}{\tau} + 2 \sqrt{\frac{K\bar{K}}{N_f}} \frac{dW}{\sqrt{\tau}}$$

Donde:

$K$ : Es la energía cinética.

$\tau$ : Es la constante de tiempo.

$N_f$ : Es el desplazamiento máximo.

$dW$ : Es el proceso de Wiener.

Después del equilibrio de la temperatura, el sistema se relaja a una presión constante en la fase NPT (constant Number of atoms, Pressure, and Temperature) para encontrar la densidad correcta [114]. En este caso se usó el algoritmo Berendsen pressure coupling, ya que ha sido utilizado en esta etapa de equilibrio para sistemas que involucran a la topoisomerasa II $\alpha$  [113, 118]. El algoritmo de Berendsen cambia la escala del volumen del sistema al reasignar coordenadas atómicas cada cierta cantidad

de pasos, para ello se vale de una matriz que proyecta el efecto de una cinética de primer orden durante la relajación [96, 119]. Una vez dicho lo anterior, la presión se lleva a su objetivo según la siguiente ecuación [96]:

$$\frac{dP}{dt} = \frac{P_0 - P}{\tau_p}$$

Donde:

$P_0$ : Es la presión de referencia.

$P$ : Es la presión inmediata.

$\tau_p$ : Es la constante de tiempo.

La matriz de escalamiento que utiliza el algoritmo está representada por la siguiente expresión [96]:

$$\mu_{ij} = \delta_{ij} - \frac{\eta p c \Delta t}{3 \tau_p} \beta_{ij} [P_{0ij} - P_{ij}]$$

Donde:

$\mu_{ij}$ : Es la matriz de escalamiento.

$\delta_{ij}$ : Es la delta de Kronecker.

$\eta p c$ : Es el número de pasos.

$\Delta t$ : Es el incremento del tiempo.

$\tau_p$ : Es la constante de tiempo.

$\beta_{ij}$ : Es la compresibilidad isotérmica del sistema.

$P_{0ij}$ : Es la presión de referencia.

$P_{ij}$ : Es la presión inmediata.

## Simulación de dinámica molecular.

Una vez que el sistema está preparado se puede proceder a la etapa de producción de la dinámica, durante este proceso se resuelven ecuaciones newtonianas, las cuales corresponden al siguiente modelo matemático [12, 96]:

$$m_i \frac{\partial^2 r_i}{\partial t^2} = F_i \quad , \quad i = 1, \dots, N$$

Donde:

$F_i$ : Fuerza ejercida sobre el átomo en función del tiempo.

$r_i$ : Vector de posición del átomo en función del tiempo.

$m_i$ : Masa del átomo.

La fuerza se define como la derivada negativa de la función del potencial ( $V$ ), tal que [96]:

$$F_i = - \frac{\partial V}{\partial r_i}$$

Ambas ecuaciones se resuelven a la vez, a pequeños pasos de tiempo hasta llegar a la duración que se estipule, esto se hace cuidando que la temperatura y la presión se mantengan dentro de los parámetros requeridos [96].

Las coordenadas resultantes de la resolución son escritas en un archivo de salida a intervalos regulares, estas coordenadas en función del tiempo terminan por representar una trayectoria del sistema, para lograr esto se tiene que utilizar un algoritmo de integración temporal. Dichos algoritmos se desarrollan con base en el método de diferencia finita, en el cual el tiempo se discretiza, dadas las posiciones, velocidades y aceleraciones atómicas a un tiempo, el esquema de integración devuelve el valor de estas variables a un tiempo posterior [119]. En este caso se utilizó el algoritmo leap-frog, el cual ha sido usado en dinámicas moleculares para sistemas con topoisomerasa II $\alpha$  y suele ser considerado el más utilizable para la mayoría de los propósitos [120 - 122].

El integrador leap-frog utiliza las posiciones de los átomos a un tiempo dado y sus velocidades al tiempo intermedio entre las dos posiciones de átomos consideradas,

actualiza estas posiciones y velocidades basándose en las fuerzas determinadas a cada tiempo, para ello establece las siguientes relaciones [96, 119, 122]:

$$v_{n+\frac{1}{2}} = v_{n-\frac{1}{2}} + \frac{\Delta t}{m} F_n$$

$$r_{n+1} = r_n + \Delta t \cdot v_{n+\frac{1}{2}}$$

Donde:

$v_{n-\frac{1}{2}}, v_{n+\frac{1}{2}}$ : Velocidad del átomo en función del tiempo.

$\Delta t$ : Es la amplitud del paso de tiempo

$m$ : Masa del átomo.

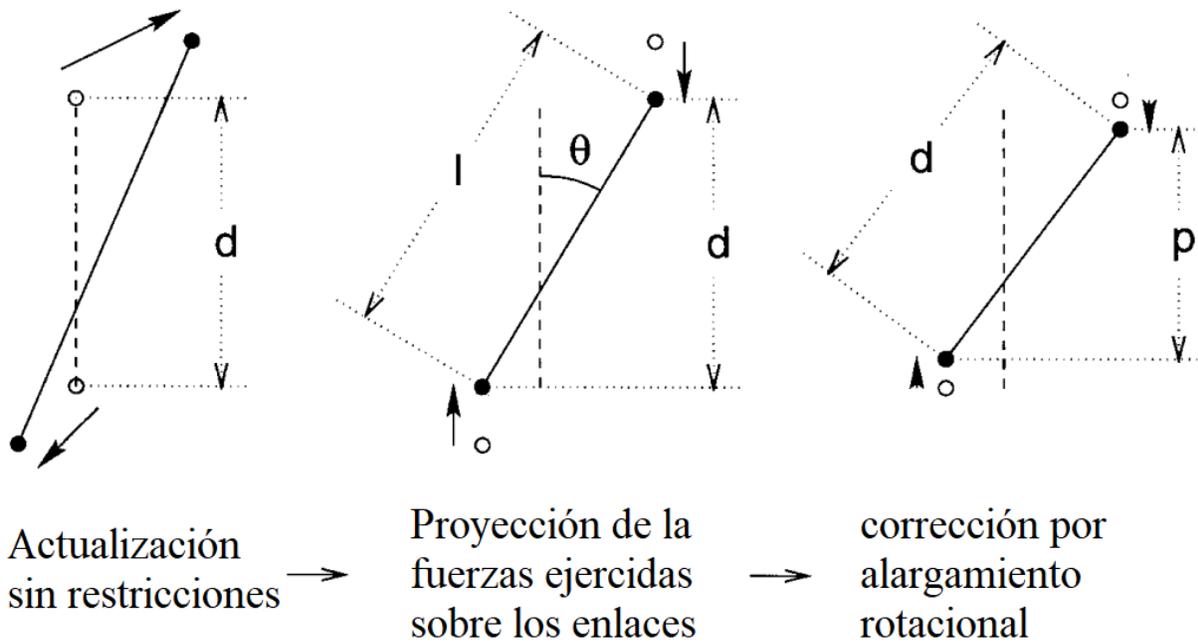
$F_n$ : Fuerza ejercida sobre el átomo en el tiempo de la posición.

$r_n, r_{n+1}$ : Vector de posición del átomo en función del tiempo.

Además del algoritmo de integración también se utilizan algoritmos de restricción, esto debido a que las restricciones a menudo se consideran una representación más fiel del comportamiento físico de las vibraciones de enlace, las cuales se encuentran casi exclusivamente en su estado fundamental de vibración [123]. Para el caso de los inhibidores de topoisomerasa II, en trabajos que implican dinámica molecular se han restringido enlaces en los que se ven involucrados hidrógenos [124, 125]. En este caso se utilizó el algoritmo LINCS (Linear Constraint Solver), ya que fue elaborado en detalle para su aplicación en conjunto al algoritmo de integración leap-frog, y además ha sido utilizado en dinámicas moleculares de sistemas con inhibidores de topoisomerasas de tipo II [126, 127].

El algoritmo de restricción LINCS restablece los enlaces a sus longitudes correctas después de una actualización sin restricciones, considera un sistema de átomos con posiciones dadas por un vector, como en las ecuaciones newtonianas que se plantean para la dinámica molecular, y restringe sus enlaces y ángulos mediante ecuaciones de restricción independientes del tiempo. El algoritmo funciona en dos pasos; en el primero, las proyecciones de los nuevos enlaces sobre los antiguos se establecen en cero; y en el segundo, se aplica una corrección por alargamiento de enlaces debido a la

rotación [96]. A continuación, se observa un esquema que muestra las tres actualizaciones de posición que realiza el algoritmo de restricción para un paso de tiempo de la dinámica. Las líneas discontinuas plantean el enlace inicial con longitud ( $d$ ), las líneas sólidas muestran el nuevo enlace. Además, caben destacar las relaciones:  $l = d \cos \theta$  y  $p = \sqrt{2d^2 - l^2}$  observables en la misma imagen [123].



**Figura 3.** Esquema de actualizaciones de posición de enlace utilizadas por el algoritmo de restricción LINCS (Esquema traducido) [123].

Otros de los algoritmos que son necesarios para las simulaciones de dinámica molecular son aquellos que limitan el computo de energía potencial entre núcleos, esto debido al alto costo computacional en simulaciones con grandes grupos de átomos, calcular el potencial energético entre núcleos no enlazados solo vale la pena para los que se encuentran más cercanos. Para discernir entre átomos a los que se ha de calcular su potencial, se utilizan listas de vecinos, las cuales toman en cuenta solo una vez a los átomos que se encuentran a una distancia menor a un cierto límite (un radio de corte): tienen información del átomo de referencia, su vector de desplazamiento, y los átomos vecinos [96].

Existen distintos métodos para generar dichos límites, en este caso se utiliza el algoritmo de Verlet para la búsqueda de átomos vecinos que generan interacciones de

Van der Waals, ya que este uso ha sido reportado en dinámicas de topoisomerasa II $\alpha$  [128, 129].

El método de Verlet genera y actualiza automáticamente una lista de átomos vecinos, para ello se guía de un rango de interacción representado por una esfera cuyo radio se expresa [96, 130, 131]:

$$R_{NL} = R_c + skin$$

Donde:

$R_{NL}$ : Es el rango de interacción.

$R_c$ : Es el rango de corte

$skin$ : Es una distancia extra, se utiliza para evitar que átomos ajenos a la lista de vecinos entren en el rango de corte antes de que dicha lista se actualice. Por lo general se aproxima a  $0.3\sigma$ , siendo  $\sigma$  el diámetro del átomo.

Durante los próximos pasos de tiempo, la lista se utiliza en la rutina de evaluación de fuerza/energía del potencial de Lennard-Jones, en este esquema, el potencial es desplazado por una constante tal que es cero en la distancia de corte. Si el átomo no tiene vecinos en algún punto, el cálculo de interacciones se omite [96, 130].

Para el caso de las interacciones coulómbicas se utilizó el método PME (Particle-mesh Ewald), ya que es el método más ampliamente utilizado y con mejor rendimiento para las mismas [132]. Además, ha sido el método seleccionado en estudios de dinámica molecular para inhibidores de topoisomerasa II $\alpha$  [128, 133].

Para explicar el método mencionado, tenemos que partir de la energía electrostática del total de partículas de un sistema y sus imágenes periódicas, la cual está definida por [96]:

$$V = \frac{1}{2} \sum_{n_x} \sum_{n_y} \sum_{n_z} \sum_i^n \sum_j^n \frac{q_i q_j}{r_{ij,n}}$$

Donde:

$n_x, n_y, n_z$ : Es el vector de la caja, el cálculo se omite cuando  $i = j$

$r_{ij,n}$ : Es la distancia entre las cargas

$q_i, q_j$ : Son las cargas.

La suma de Ewald calcula el potencial energético de las interacciones de largo alcance tomando en cuenta las imágenes periódicas de los cristales. Este método busca convertir la sumatoria original, la cual tiene una convergencia lenta, a una expresión compuesta por dos términos, los cuales convergen de manera rápida, y un término constante [96]. La nueva sumatoria tiene la forma [96, 134, 135]:

$$V = V_{dir} + V_{rec} + V_0$$
$$V_{dir} = \frac{1}{2} \sum_{i,j}^n \sum_{n_x} \sum_{n_y} \sum_{n_z} q_i q_j \frac{\text{erfc}(\alpha r_{ij,n})}{r_{ij,n}}$$
$$V_{rec} = \frac{1}{2\pi v} \sum_{i,j}^n q_i q_j \sum_{m_x} \sum_{m_y} \sum_{m_z} \frac{e^{-\left(\frac{\pi m}{\alpha}\right)^2 + (2\pi i m)(r_i - r_j)}}{m^2}$$
$$V_0 = -\frac{\alpha}{\sqrt{\pi}} \sum_i^n q_i^2$$

Donde:

$V_{dir}$ : Es la contribución energética en el espacio real.

$V_{rec}$ : Es la contribución energética del espacio recíproco o de Fourier.

$V_0$ : Es la energía de interacción de un átomo con él mismo (autoenergía)

$n_x, n_y, n_z$ : Es el vector de la caja, el cálculo se omite cuando  $i = j$ .

$r_{ij,n}$ : Es la distancia entre las cargas.

$q_i, q_j$ : Son las cargas.

$\alpha$ : Es el factor de decaimiento que permite modular la convergencia del potencial.

$m_x, m_y, m_z$ : Es el vector en el espacio de Fourier.

$v$ : volumen asociado.

PME trata el componente de largo alcance de las interacciones no enlazadas, para ello calcula la suma de Ewald a través de un enfoque de Fourier-Poisson, que mejora el

rendimiento de la ecuación original de  $O(N^2)$  a  $O(N \log N)$ , esto lo logra asignando cargas a una cuadrícula en lugar de sumar directamente los vectores de onda [96, 132].

En primer lugar, el algoritmo elige un valor de  $\alpha$  grande para garantizar que  $V_{dir}$  decaiga rápidamente mientras que  $V_{rec}$  decae lento, luego se calcula  $V_{dir}$  usando un límite, y  $V_{rec}$  se evalúa aproximando el factor de estructura  $V_0$  en una malla usando una 3D FFT (Three Dimensional Fast Fourier Transform), obteniendo así el término de energía recíproca mediante una sola suma del espacio de la cuadrícula [96, 132].

Para el caso del algoritmo de control de la temperatura se utilizó el mismo que se describió en el equilibrio NVT, mientras que para el control de la presión se cambió el algoritmo de Berendsen por el de Parrinello-Rahman, esto debido a que el primero puede ser una buena opción para realizar un equilibrio de presión inicial del sistema, pero, conducirá a imprecisiones durante las dinámicas de mayor duración [136], además el algoritmo de Parrinello-Rahman ha sido utilizado en dinámicas con inhibidores de la topoisomerasa II $\alpha$  [111,128].

En el algoritmo de Parrinello-Rahman los vectores de caja, que están representados por una matriz, están sujetos a una ecuación de movimiento, la cual es dependiente del tiempo, siendo el modelo matemático [96]:

$$\frac{db^2}{dt^2} = VW^{-1}b'^{-1}(P - P_{ref})$$

$$(W^{-1})_{ij} = \frac{4\pi^2\beta_{ij}}{3\tau_p^2L}$$

Donde:

$V$ : Es el volumen de la caja.

$b$ : Es la matriz que representa a los vectores de la caja.

$P, P_{ref}$ : Son respectivamente la presión actual y la de referencia.

$W$ : Es un parámetro matricial que determina la fuerza del acoplamiento.

$\beta_{ij}$ : Es la compresibilidad aproximada.

$\tau_p$ : Es la constante de tiempo.

$L$ : Es el elemento más grande de la matriz de la caja.

Las ecuaciones de movimiento de las partículas se ven cambiadas, esto a causa de la modificación del hamiltoniano, así las ecuaciones de movimiento para los átomos se denotan por [96]:

$$\frac{d^2 r_i}{dt^2} = \frac{F_i}{m_i} - M \frac{dr_i}{dt}$$
$$M = b^{-1} \left[ b \frac{db'}{dt} + \frac{db}{dt} b' \right] b'^{-1}$$

Donde:

$F_i$ : Fuerza ejercida sobre el átomo en función del tiempo.

$r_i$ : Vector de posición del átomo en función del tiempo.

$m_i$ : Masa del átomo.

$b$ : Es la matriz que representa a los vectores de la caja.

El término adicional hace que la ecuación tenga forma de un modelo de fricción dinámica, sin embargo, en GROMACS solo es un efecto de las ecuaciones de movimiento de Parrinello-Rahman, dado que las coordenadas de los átomos se representan con relación a los vectores de caja, mientras que el programa toma en cuenta al sistema cartesiano estándar [96].

Análisis de la dinámica molecular.

Una vez comprendidos todos los elementos necesarios para establecer los parámetros de la dinámica molecular, tenemos que tocar el tema del análisis de las trayectorias, en este caso se utilizaron cuatro elementos de análisis, los cuales fueron los siguientes:

RMSD (root-mean-square deviation), es una medida de similitud ampliamente utilizada en el análisis de estructuras y análisis de trayectorias de dinámica molecular, en este último caso sirve para establecer el período de equilibrio, la calidad de las simulaciones biomoleculares y/o agrupar conformaciones similares. La obtención de RMSD se basa en las coordenadas atómicas tomando como referencia a la posición inicial (resultante del acoplamiento molecular) comparándola con cada conformación extraída del archivo

de trayectoria [96, 137]. El RMSD, en unidades de longitud, se calcula de acuerdo con [137]:

$$RMSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N d_i^2}{N}}$$

Donde:

$d_i$ : Es la distancia que existe para un mismo átomo en dos conformaciones distintas.

$N$ : Es el número de átomos involucrados.

RMSF (Root Mean Square Fluctuations), es una medida del desplazamiento de un átomo o grupo de átomos en particular tomando como marco de referencia la formación inicial, se concluye promediado sobre el número de átomos para obtener la desviación estándar. En dinámica molecular puede ser utilizada para analizar cambios locales a lo largo de la cadena proteica, y variaciones en la posición de los átomos del ligando a valores específicos de temperatura y presión [96, 138]. Para comprender de donde se obtienen las fluctuaciones estructurales, es necesario saber que una conformación proteica se caracteriza utilizando un vector columna, de la forma [139]:

$$r = (r_1, r_2, \dots)^T$$
$$\mu = \bar{r}$$

Donde:

$T$ : Denota la transposición.

$r_i$ : Es el vector de posición de un  $C_\alpha$  en una posición  $i$ .

$\mu$ : Es la conformación media.

De esta manera, la fluctuación para cada aminoácido se caracteriza por la expresión [139]:

$$\delta r_i = r_i - \mu_i$$

Donde:

$\delta r_i$ : Representa la fluctuación.

$r_i$ : Es el vector de posición de un  $C_\alpha$  en una posición  $i$ .

$\mu_i$ : Es la posición media de uno del  $C_\alpha$  en cuestión.

Por lo anterior, y siendo el RMSF el perfil de fluctuación para cada grupo de átomos, podemos resumirlo como [139]:

$$RMSF_i = \sqrt{\delta r_i^2}$$

Donde:

$RMSF_i$ : Es el RMSF del grupo de átomos.

$\delta r_i$ : Es el perfil de fluctuación del grupo de átomos.

Radio de giro, el cual es una medida de la compactabilidad que presenta una molécula, por ello es un parámetro utilizado en la evaluación de estabilidad de sistemas biológicos a lo largo del tiempo, siendo las proteínas plegadas el objeto de estudio [96, 138, 140]. El cálculo de este valor se realiza mediante la ecuación [96]:

$$R_g = \sqrt{\frac{\sum_i \|r_i\|^2 m_i}{\sum_i m_i}}$$

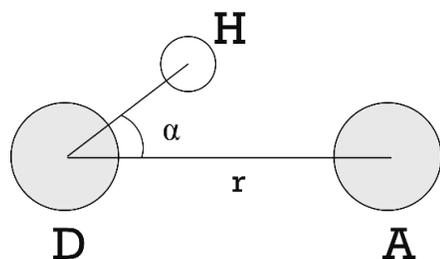
Donde:

$R_g$ : Es el radio de giro de la proteína.

$r_i$ : Es la posición del átomo  $i$  respecto al centro de masa de la molécula.

$m_i$ : Es la masa del átomo  $i$ .

Numero de enlaces de hidrógeno, siendo este un análisis de todos los enlaces de hidrógeno existentes entre dos grupos de átomos a lo largo del tiempo de simulación. Con dicho fin, se toman en cuenta criterios geométricos para determinar cuántas interacciones de este tipo existen [79, 96, 141]:



El enlace de hidrógeno se presenta sí:

$$r \leq 3.4 \text{ \AA} \text{ y } \alpha \leq 30^\circ$$

**Figura 4.** Criterios geométricos utilizados para el análisis de enlaces de hidrógeno en dinámica molecular (modificado del manual de GROMACS 2021.5) [96].

## **Planteamiento del problema**

Las muertes a causa del cáncer a nivel mundial fueron estimadas alrededor de los diez millones en el año 2020 [1]. De acuerdo con el Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI), en nuestro país, el cáncer es la cuarta causa de muerte; y la tasa de defunciones pasó de 6.18 a 7.17 por cada 10 mil habitantes entre 2010 y 2020, registrando así alrededor de 90 mil decesos al cierre de 2020 [2, 20].

Por tanto, para prevenir que el número de muertes por cáncer siga a la alza, es necesario buscar nuevas alternativas para su tratamiento dado que las terapias existentes a pesar de mostrar eficacia no llevan a resultados óptimos para combatir la enfermedad, y generan daños colaterales a la salud del paciente; tal es el caso de las antraciclinas debido a su espectro de toxicidades [8, 9]. En este sentido, la química computacional es un campo de estudio que ha demostrado ser funcional, ya que mediante técnicas como el cribado virtual ha logrado reducir extensas bibliotecas de moléculas candidatas a fármacos, optimizado así recursos económicos y de tiempo en el diseño de fármacos dentro de la industria farmacéutica [11].

De esta manera, con el presente proyecto se pretende aportar a la búsqueda de nuevas moléculas con menos limitaciones en cuanto a toxicidad se refiere, que a futuro puedan ser de utilidad en el tratamiento quimioterapéutico contra el cáncer.

## Pregunta de investigación

Un grupo de nuevas moléculas con núcleo de antraciclina, seleccionadas mediante estudios *in silico*, y de menores predicciones de toxicidad que la doxorubicina, ¿serán capaces de interaccionar con el sitio catalítico de la topoisomerasa II $\alpha$  generando interacciones favorables y estables; y por tanto, muestren indicios de ser utilizables en la terapia contra el cáncer?

## Objetivos

### **General**

Diseñar un conjunto de moléculas bioisostéricas que contengan un núcleo químico de antraciclina, y discernir mediante estudios *in silico* cuales de ellas muestran potencial actividad contra el cáncer.

### **Particulares**

- Generar a partir de un núcleo de antraciclina 200 moléculas bioisostéricas nuevas.
- Seleccionar con base en parámetros fisicoquímicos, toxicológicos y de actividad biológica un grupo de moléculas promisorias a través de diversos estudios *in silico*.
- Observar las interacciones intermoleculares de las moléculas más promisorias con la proteína topoisomerasa II $\alpha$  mediante estudios de acoplamiento molecular
- Observar la estabilidad de los complejos formados durante el acoplamiento molecular mediante estudios de dinámica molecular.

## **Método**

### ***Universo***

Moléculas que contienen en su núcleo la estructura de la 6,8,11-trihidroxi-5,7,8,9,10,12-hexahidrotetraceno-5,12-diona perteneciente al grupo de las antraciclinas, y un radical distinto en la posición 8 de dicho núcleo.

*Criterios de inclusión:* Moléculas que contienen la estructura de la 6,8,11-trihidroxi-5,7,8,9,10,12-hexahidrotetraceno-5,12-diona y que han sido generadas como bioisómeros.

*Criterios de exclusión:* Moléculas que presenten riesgo de mutagenicidad, carcinogenicidad, efectos sobre la reproductividad o irritabilidad. Moléculas que a pesar de contar con la estructura mencionada no presenten una buena predicción de actividad biológica.

*Criterios de eliminación:* Moléculas que presenten una menor afinidad de unión al receptor durante los estudios de acoplamiento molecular o se observe que su modo de unión es inestable durante la dinámica molecular.

## ***Materiales***

### Hardware

Computadora con procesador AMD® Ryzen5™ 3600, memoria RAM de 8GB, tarjeta gráfica NVIDIA GeForce 210, monitor con resolución de 1360X768 a 60 Hz y capacidad de almacenamiento de 2 TB.

### Software

Sistema operativo Windows 10 Home X64 (Versión 10.0.19044, Compilación 19044) y subsistema Linux (Ubuntu 20.04.4 LTS).

Plataforma en línea para generar moléculas bioisostéricas (SwissBioisostere. Disponible en: <http://www.swissbioisostere.ch/>).

Plataforma en línea para realizar cálculos de las propiedades farmacológicas (PASS Online. Disponible en: <http://www.way2drug.com/passonline/>).

Plataforma en línea para realizar cálculos de las propiedades fisicoquímicas (Molinspiration Cheminformatics. Disponible en: <https://www.molinspiration.com/>).

Programas de predicción de propiedades toxicológicas (Osiris Property Explorer y DataWarrior v5.5.0).

Base de datos de proteínas en línea (Protein Data Bank. Disponible en: <https://www.rcsb.org/>).

Programas computacionales para dibujo y optimización de estructuras químicas ( MarvinSketch v20.20.0 y Spartan '08 v1.2.0).

Programas de acoplamiento molecular y visualización de interacciones proteína ligando (Molegro Virtual Docker v6.0.1 y Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298).

Plataforma en línea para el cálculo de afinidad proteína-ligando (Kdeep. Disponible en: <https://playmolecule.com/Kdeep/>).

Programa para realización de dinámicas moleculares (GROMACS 2021.5)

Programas de visualización de gráficos y trayectorias obtenidos en la dinámica molecular (QTGrace 0.2.6).

## Variables

<b>Variables independientes</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Valores adoptados</b>	<b>Clasificación de la variable</b>
Molécula con núcleo de antraciclina	Código de la molécula	Estructura de la molécula	Categoría nominal
<b>Variables dependientes</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Valores adoptados</b>	<b>Clasificación de la variable</b>
Propiedades farmacológicas	Predicción de actividad Biológica	Probabilidades	Numérica continua
Propiedades fisicoquímicas	Masa molecular	g/mol	Numérica continua
	Coefficiente de reparto octanol-agua	Valor del logaritmo	Numérica continua
	Aceptores de protones	Unidades	Numérica discreta
	Donadores de protones	Unidades	Numérica discreta
	Enlaces rotables TPSA	Unidades Å <sup>2</sup>	Numérica discreta Numérica continua
Predicciones toxicológicas	Mutagenicidad Carcinogenicidad Efectos sobre la reproductividad Irritabilidad	La presenta No la presenta	Categoría nominal
Modo de unión	Interacciones fármaco-receptor	Tipos de interacción	Categoría nominal
Afinidad de unión	Cambio de la energía libre de Gibbs	Kcal/mol	Numérica continua
Estabilidad del complejo formado	RMSD a través del tiempo	Es estable No es estable	Categoría nominal
	RMSF		
	Radio de giro		
	Cantidad de enlaces de hidrógeno a través del tiempo	Unidades	Numérica discreta

## ***Hipótesis***

Dado que las moléculas pertenecientes al grupo de las antraciclinas han demostrado tener actividad contra el cáncer y que dicha actividad se da mediante diversos mecanismos, algunos de los cuales involucran a la topoisomerasa II $\alpha$ ; los compuestos derivados de un núcleo de antraciclina formarán complejos estables con dicha enzima, siendo así compuestos válidos para considerarse como candidatos a fármacos quimioterapéuticos.

## ***Diseño de estudio***

### *Definición y diseño.*

Revisión bibliográfica. Durante esta etapa se buscaron en documentos de diversa índole, principalmente artículos indexados, los elementos necesarios para proponer el sistema mediante el cual se realizó el estudio *in silico*.

Protocolo. Se escribió el protocolo a seguir durante la investigación, se hizo conforme a lo establecido en el reglamento de titulación de las licenciaturas de la FES Zaragoza aprobado el 10 de marzo del 2022 en el acuerdo No. 22/03-SO/3.2.

### *Experimentación in silico*

Obtención del set de 200 bioisómeros. Se realizó una búsqueda de 200 radicales distintos para el núcleo de antraciclina, los códigos SMILES de las moléculas resultantes se obtuvieron en la plataforma SwissBioisostere.

Cómputo de propiedades y acoplamiento molecular. Con las moléculas obtenidas se realizaron predicciones de probabilidad de actividad biológica, propiedades fisicoquímicas y toxicológicas, así como un estudio de acoplamiento molecular. Durante cada una de las etapas se depuraron moléculas para mantener solo las más prometedoras.

Dinámicas moleculares. Se realizaron estos estudios a partir de los complejos obtenidos del acoplamiento molecular para obtener datos de la estabilidad de unión proteína-ligando a través del tiempo.

### *Análisis y conclusiones*

Análisis de resultados. Se observó la energía que mostró el complejo, así como la estabilidad de las interacciones observadas.

Escritura de tesis. Se escribió el informe de tesis conforme a lo estipulado en el reglamento de titulación de las licenciaturas de la FES Zaragoza aprobado el 10 de marzo del 2022 en el acuerdo No. 22/03-SO/3.2.

## **Procedimiento**

El estudio computacional se realizó a partir de un conjunto de 200 moléculas de núcleo de antraciclina (Set A), dichas moléculas fueron generadas utilizando reemplazos bioisostéricos que presentaban incrementos de actividad, los cuales fueron obtenidos de la plataforma SwissBioisostere, los códigos SMILES de las moléculas resultantes se obtuvieron mediante el dibujado de las estructuras en el sitio en línea de Molinspiration. Posteriormente, se realizó un cribado virtual utilizando a la doxorubicina como fármaco de referencia, cuatro filtros fueron empleados: predicción de propiedades farmacológicas, predicción de propiedades fisicoquímicas y toxicológicas, estudio de acoplamiento molecular y estudio de dinámica molecular. Durante el primer filtro, se introdujo el código SMILES de cada molécula en el sitio de PASS Online y se obtuvieron sus probabilidades de actividad biológica en diversos ámbitos, fueron seleccionadas 50 moléculas (Set B) valorando principalmente actividades anticancerígenas y capacidades inhibitoras contra topoisomerasa II $\alpha$ .

En el segundo filtro se utilizó la plataforma Molinspiration para obtener los cálculos de propiedades fisicoquímicas a partir del formato de entrada SMILES de las moléculas restantes, por otro lado, se predijeron de manera cualitativa las propiedades toxicológicas utilizando las aplicaciones de escritorio OSIRIS Property Explorer y DataWarrior, tomando en cuenta las propiedades obtenidas de ambos cálculos diez moléculas fueron seleccionadas. Sin embargo, con el cómputo de las toxicidades se observó que ninguna de las moléculas evitaba la potencial irritabilidad, por ello a las moléculas selectas se les realizó una modificación estructural, en la cual se eliminó la cetona B2 del anillo B del núcleo general de las moléculas (véase figura 1).

Al finalizar las dos primeras etapas del cribado mencionado, las moléculas más aptas y sus versiones modificadas (Set C), se construyeron y se optimizaron con un método semiempírico PM3 utilizando el programa Spartan '08; se consideraron restricciones totales de movimiento en los oxígenos B1, B2 y sus respectivos carbonos unidos; también se restringió el movimiento de los hidroxilos C1 y C2. Además, se usó el programa MarvinSketch para encontrar la microespecie mayoritaria a pH fisiológico de cada uno de los compuestos. Por parte de la diana farmacológica, se obtuvo la

estructura de la proteína topoisomerasa II $\alpha$  de la base de datos Protein Data Bank, el código del cristal utilizado es 1ZXM.

Durante la etapa de acoplamiento molecular, se calibró el método con un re-acoplamiento del ligando co-cristalizado utilizando distintas combinaciones de función de evaluación y algoritmo de búsqueda, siendo la de mejor resultado la función de evaluación MolDock Score Grid (espaciado de la cuadrícula 0.2 Å) junto al algoritmo de búsqueda MolDock Optimizer. Utilizando dicha combinación se realizó el acoplamiento molecular de la doxorubicina con el sitio catalítico de la topoisomerasa II $\alpha$ , se seleccionó la pose con mayor energía de afinidad, la cual además interactuaba con residuos clave de la proteína, con ello se generó una plantilla considerando los anillos A y B del núcleo del fármaco.

Para concluir la tercera etapa, se realizaron los estudios de acoplamiento molecular utilizando la plantilla generada con la doxorubicina para cada antraciclina seleccionada, se observaron las interacciones con el receptor utilizando la aplicación de escritorio Discovery Studio Visualizer y las afinidades de unión fueron computadas con el servidor en línea Kdeep, tomando estos dos parámetros en cuenta se seleccionaron siete complejos con topoisomerasa II $\alpha$ , uno para doxorubicina y seis con moléculas nuevas.

En última etapa, la cual consta de una dinámica molecular para todo complejo seleccionado; se comenzó separando manualmente (utilizando el bloc de notas) cada uno de los ligandos del complejo y se generó su topología de acuerdo con el campo de fuerza GAFF, con este fin se utilizó el servidor en línea ACPYPE; a continuación, se produjo la topología de la proteína de acuerdo con el campo de fuerza AMBER99SB-ILDN y se seleccionó el modelo de agua a utilizar (TIP3P), para ello se utilizó la aplicación GROMACS 2021.5, cabe destacar que durante ambos procesos los archivos en formato pdb se convierten a un formato gro. Después de esto, ambas estructuras y topologías (las de la proteína y el ligando) se unieron manualmente rearmando así el complejo.

Cada complejo fue sometido a una serie de procesos para producir la dinámica molecular, todas ellas utilizando GROMACS, primero se solvato, se utilizó una caja cubica con un espacio de un nanómetro entre la proteína y los límites de la caja,

después se le añadieron iones de cloruro para neutralizar las cargas y se minimizó la energía del sistema, para ello se utilizó; el algoritmo de minimización steepest descent, con un límite de 50, 000 pasos de  $0.01 \text{ KJ}/_{mol}$  cada uno, y otro cuando su fuerza máxima sea menor a  $1000 \text{ KJ}/_{mol \cdot nm}$ ; el esquema de corte Verlet, con una frecuencia de actualización de la lista de átomos vecinos de un paso y un límite de corte de un nanómetro; y condiciones de contorno periódicas en los ejes  $X, Y$  y  $Z$ . Después de esto se generaron restricciones necesarias para el ligando utilizadas durante la dinámica molecular, las cuales no genera la plataforma de ACPYPE.

Para realizar el equilibrio NVT de 100 ps se emplearon; un integrador leap-frog con pasos de 2 fs; un algoritmo de restricción LINCS para los enlaces que involucran al hidrógeno; un esquema de corte Verlet para las interacciones de Van der Waals, con la frecuencia de actualización para la lista de átomos vecinos a cada 20 pasos, y un límite de corte de 1.2 nm; el algoritmo PME para las interacciones electrostáticas, con un corte a 1.2 nm, y un espaciado de la malla cubica de 0.16 nm; la temperatura del sistema se controló utilizando el algoritmo velocity-rescale a una temperatura de referencia de 310.15 K, y con una constante de tiempo de 0.1 ps; y condiciones de contorno periódicas en los ejes  $X, Y$  y  $Z$ .

En el caso del equilibrio NPT de 100 ps se emplearon de la misma manera que en el equilibrio NVT: el integrador leap-frog, algoritmo de restricción LINCS, esquema de corte Verlet, algoritmo PME, control de temperatura velocity-rescale, y condiciones de contorno periódicas en los ejes  $X, Y$  y  $Z$ . Pero se añade el algoritmo Berendsen para el control de presión en el sistema, el cual se lleva a cabo de manera isotrópica a presión de referencia de 1 bar con una constante de tiempo de 2 ps y un factor de compresibilidad de  $4.5 \times 10^{-5} \text{ 1}/_{bar}$ .

Para la producción de la dinámica molecular de 30 ns se manejaron de la misma manera que en el equilibrio NVT: el integrador leap-frog, algoritmo de restricción LINCS, esquema de corte Verlet, algoritmo PME, control de temperatura velocity-rescale, y condiciones de contorno periódicas en los ejes  $X, Y$  y  $Z$ . En esta ocasión se cambia el algoritmo de control de presión por el de Parrinello-Rahman, y se conservan los mismos parámetros que en el caso del control con el baróstato Berendsen.

Por último, con las trayectorias de las dinámicas realizadas, se analiza el comportamiento del sistema extrayendo las gráficas: RMSD del ligando vs. tiempo, RMSF de la proteína vs. número de residuo, radio de giro de la proteína vs. tiempo y cantidad de enlaces de hidrógeno vs. tiempo.

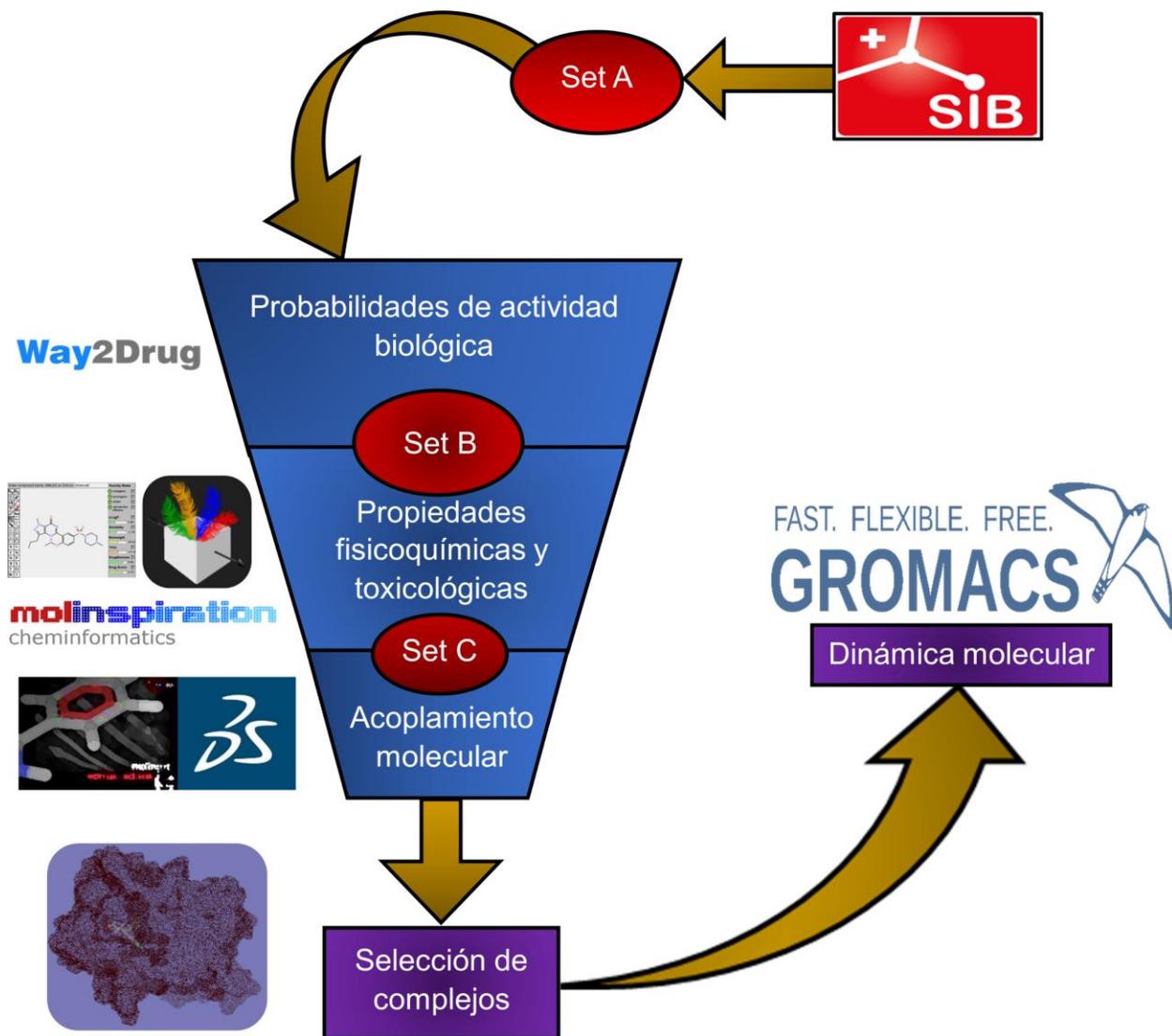


Figura 5. Esquema general de la metodología experimental.

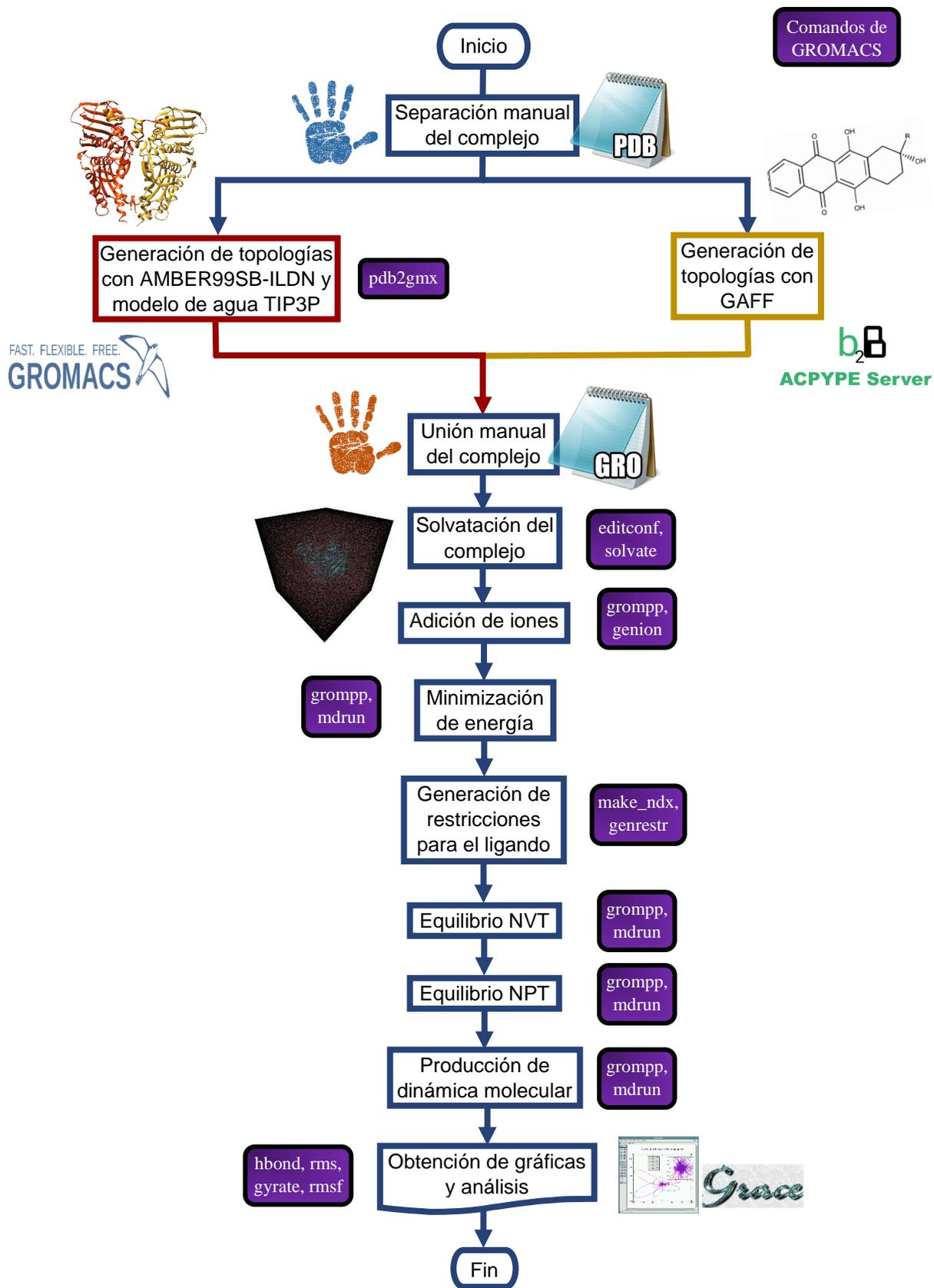


Figura 6. Esquema general para la realización de dinámica molecular.

## Resultados

Datos obtenidos durante la primera fase del cribado virtual (cálculo de propiedades de actividad biológica).

**Tabla 1.** Actividad farmacológica de bioisómeros determinada con la plataforma way2drug

Compuesto	A	TopII in	ACM	AL	AMM	ALNH	ACPCP	ATS	ACU	AA	AAL
DOX	0.960	0.818	0.372	0.604		0.661	0.383	0.392	0.620	0.824	0.574
ANT-1	0.914	0.669	0.404	0.460	0.513	0.680	0.443	0.365	0.589	0.621	0.437
ANT-2	0.783	0.432	0.208	0.262	0.292	0.516	0.341		0.198	0.456	0.300
ANT-3	0.873	0.356		0.209	0.535	0.456	0.300	0.274	0.199	0.503	0.156
ANT-4	0.865	0.414	0.177	0.281	0.249	0.481	0.369		0.227	0.487	0.198
ANT-5	0.927	0.398	0.302	0.803	0.359	0.549	0.408	0.220	0.214	0.465	0.194
ANT-6	0.727	0.345	0.182	0.264	0.301	0.519	0.317		0.175	0.438	0.254
ANT-7	0.829	0.141	0.712			0.341	0.270	0.289	0.128	0.256	0.398
ANT-8	0.415	0.143				0.395	0.269		0.124	0.203	0.106
ANT-9	0.604	0.284	0.238	0.294	0.354	0.430	0.322		0.199	0.363	0.329
ANT-10	0.832	0.392	0.188	0.240	0.335	0.485	0.320		0.235	0.483	0.251
ANT-11	0.829	0.429	0.250	0.273	0.424	0.375	0.319		0.198	0.467	0.207
ANT-12	0.893	0.452	0.496	0.445	0.269	0.549	0.358		0.267	0.527	0.466
ANT-13	0.893	0.206		0.165		0.360	0.272		0.141	0.239	0.147
ANT-14	0.876	0.427	0.467	0.422	0.428	0.513	0.404	0.218	0.360	0.533	0.432
ANT-15	0.933	0.455	0.219	0.833	0.364	0.583	0.360	0.230	0.257	0.503	0.338
ANT-16	0.702	0.313	0.195	0.203	0.372	0.443	0.321	0.236	0.189	0.327	0.245
ANT-17	0.848	0.209		0.295	0.237	0.493	0.306	0.233	0.162	0.246	
ANT-18	0.852	0.334	0.303	0.270	0.239	0.463	0.338		0.177	0.474	0.152
ANT-19	0.796	0.365	0.380	0.293	0.342	0.558	0.342		0.202	0.412	0.377
ANT-20	0.221	0.215		0.176	0.248	0.414	0.275		0.139	0.263	0.112
ANT-21	0.225	0.121				0.300	0.221		0.121	0.190	
ANT-22	0.327	0.148				0.285	0.223		0.126	0.207	
ANT-23	0.341	0.145				0.291	0.229		0.120	0.193	
ANT-24	0.730	0.247	0.165	0.298		0.441	0.277	0.238	0.145	0.236	
ANT-25	0.873	0.336		0.399		0.478	0.298		0.161	0.353	0.146
ANT-26	0.833	0.308	0.480	0.200	0.270	0.501	0.326		0.181	0.387	0.217
ANT-27	0.689	0.281		0.192	0.232	0.513	0.274		0.145	0.374	0.138
ANT-28	0.412	0.262		0.191		0.515	0.277		0.146	0.374	0.149

A: antineoplásico, TopII in: Inhibidor de la topoisomerasa II, ALNH: antineoplásico Linfoma no-Hodgkin, AA: antibiótico Antineoplásico, ACU: antineoplásico cáncer uterino, AMM: antineoplásico mieloma múltiple, AL: antineoplásico linfoma, ACPCP: antineoplásico cáncer de pulmón de células pequeñas, AAL: antineoplásico alquilante, ACM: antineoplásico cáncer de mama, ATS: antineoplásico tumor sólido.

■ Selecta, □ Mayor actividad contra un tipo de cáncer específico (moléculas selectas).

**Tabla 1.** Actividad farmacológica de bioisómeros determinada con la plataforma way2drug  
(Continuación)

Compuesto	A	TopII in	ACM	AL	AMM	ALNH	ACPCP	ATS	ACU	AA	AAL
ANT-29	0.550	0.220	0.164	0.188		0.469	0.263		0.133	0.396	
ANT-30	0.724	0.255	0.177	0.263		0.665	0.285	0.381	0.135	0.287	0.114
ANT-31	0.611	0.205	0.165	0.184		0.568	0.271		0.125	0.318	
ANT-32	0.816	0.182		0.161		0.365	0.256		0.120	0.540	
ANT-33	0.540	0.211		0.165	0.234	0.426	0.262		0.122	0.361	
ANT-34	0.747	0.182		0.150	0.234	0.426	0.262		0.122	0.523	
ANT-35	0.497	0.243		0.447	0.250	0.469	0.293		0.144	0.282	0.207
ANT-36	0.251	0.201		0.222	0.348	0.373	0.293		0.140	0.210	0.164
ANT-37	0.387	0.170	0.163	0.161		0.416	0.268		0.145	0.249	
ANT-38	0.555	0.262	0.205	0.159		0.345	0.282	0.219	0.167	0.206	
ANT-39	0.489	0.196	0.278	0.180		0.389	0.296		0.174	0.233	0.110
ANT-40	0.615	0.241	0.308	0.202		0.439	0.321		0.188	0.314	0.142
ANT-41	0.582	0.161	0.328	0.193		0.330	0.273		0.128	0.256	0.092
ANT-42	0.827	0.239	0.145	0.326	0.358	0.479	0.294	0.337	0.151	0.244	
ANT-43	0.805	0.282	0.208	0.333	0.314	0.461	0.311		0.193	0.243	0.120
ANT-44	0.500	0.194		0.189	0.247	0.410	0.272		0.138	0.219	0.099
ANT-45	0.310	0.230	0.153	0.170	0.301	0.487	0.278		0.149	0.237	0.131
ANT-46		0.166		0.268			0.227		0.149	0.195	
ANT-47	0.693	0.157				0.297	0.281		0.309	0.182	0.110
ANT-48	0.631	0.161		0.134	0.263	0.288	0.290		0.146	0.137	0.166
ANT-49	0.716	0.193		0.161			0.229		0.136	0.238	
ANT-50	0.746	0.208	0.150	0.170	0.252	0.431	0.289		0.140	0.458	0.125
ANT-51	0.794	0.268	0.383	0.262	0.275	0.473	0.349		0.203	0.327	0.130
ANT-52	0.813	0.297	0.288	0.202	0.261	0.506	0.332		0.200	0.375	0.179
ANT-53	0.799	0.266	0.242	0.176	0.282	0.510	0.342		0.177	0.277	0.132
ANT-54	0.766	0.258	0.283	0.197	0.292	0.493	0.327		0.193	0.287	0.135
ANT-55	0.727	0.213	0.269	0.175	0.248	0.426	0.313		0.206	0.258	0.148
ANT-56	0.787	0.262	0.349	0.209	0.264	0.475	0.368		0.218	0.323	0.133
ANT-57	0.857	0.192	0.710	0.194	0.266	0.515	0.276		0.155	0.283	0.214
ANT-58	0.839	0.227	0.668	0.224	0.307	0.448	0.319		0.156	0.231	0.322
ANT-59		0.104					0.224			0.214	
ANT-60	0.870	0.356	0.204	0.282	0.279	0.514	0.337		0.182	0.434	0.171
ANT-61	0.764	0.284	0.224	0.198	0.445	0.645	0.309		0.163	0.322	0.129

A: antineoplásico, TopII in: Inhibidor de la topoisomerasa II, ALNH: antineoplásico Linfoma no-Hodgkin, AA: antibiótico Antineoplásico, ACU: antineoplásico cáncer uterino, AMM: antineoplásico mieloma múltiple, AL: antineoplásico linfoma, ACPCP: antineoplásico cáncer de pulmón de células pequeñas, AAL: antineoplásico alquilante, ACM: antineoplásico cáncer de mama, ATS: antineoplásico tumor sólido.

■ Selecta, □ Mayor actividad contra un tipo de cáncer específico (moléculas selectas).

**Tabla 1.** Actividad farmacológica de bioisómeros determinada con la plataforma way2drug  
(Continuación)

Compuesto	A	TopII in	ACM	AL	AMM	ALNH	ACPCP	ATS	ACU	AA	AAL
ANT-62	0.776	0.238	0.280	0.186	0.294	0.576	0.294		0.150	0.305	0.141
ANT-63	0.665	0.220		0.170	0.307	0.435	0.271		0.131	0.360	0.150
ANT-64	0.611	0.195		0.421	0.284	0.524	0.285		0.133	0.248	0.145
ANT-65	0.796	0.246	0.204	0.249	0.371	0.372	0.278		0.162	0.249	0.219
ANT-66	0.716	0.271	0.165	0.168		0.377	0.308		0.149	0.387	0.134
ANT-67	0.708	0.295	0.178	0.214	0.331	0.514	0.324		0.171	0.307	0.172
ANT-68	0.682	0.273	0.203	0.317	0.299	0.476	0.289		0.158	0.310	0.101
ANT-69	0.689	0.294	0.267	0.216	0.241	0.463	0.317		0.179	0.339	0.183
ANT-70	0.278	0.124				0.316	0.239		0.119	0.201	
ANT-71	0.726	0.330	0.203	0.217	0.262	0.453	0.307		0.211	0.400	0.137
ANT-72	0.901	0.326	0.465	0.308	0.401	0.575	0.340	0.320	0.179	0.454	0.421
ANT-73	0.606	0.239		0.203	0.250	0.452	0.296		0.128	0.227	
ANT-74	0.568	0.242	0.145	0.190	0.233	0.465	0.271		0.139	0.326	0.180
ANT-75	0.751	0.293	0.377	0.188	0.346	0.464	0.322		0.178	0.305	0.135
ANT-76	0.802	0.295	0.338	0.245		0.458	0.305		0.157	0.466	0.152
ANT-77	0.811	0.245	0.367	0.283	0.322	0.415	0.319		0.175	0.427	0.305
ANT-78	0.807	0.327	0.227	0.288	0.281	0.531	0.329	0.401	0.169	0.474	0.197
ANT-79	0.343	0.180	0.159	0.137	0.237	0.375	0.293		0.139	0.236	0.092
ANT-80	0.326	0.127	0.154	0.169		0.467	0.264			0.194	
ANT-81		0.149		0.162	0.230	0.378	0.250		0.123	0.225	0.097
ANT-82	0.300	0.131				0.314	0.240		0.125	0.206	
ANT-83	0.583	0.234		0.178	0.299	0.450	0.286		0.140	0.388	0.122
ANT-84	0.589	0.309		0.195	0.273	0.487	0.297		0.164	0.406	0.204
ANT-85	0.459	0.225	0.149	0.183		0.509	0.287		0.149	0.344	0.133
ANT-86	0.635	0.222	0.216	0.200	0.269	0.508	0.325		0.170	0.300	0.126
ANT-87	0.820	0.277	0.426	0.299	0.396	0.621	0.350	0.370	0.184	0.315	0.422
ANT-88	0.781	0.292	0.225	0.257	0.322	0.495	0.324	0.252	0.172	0.369	0.302
ANT-89	0.519	0.262	0.237	0.134	0.263	0.370	0.239		0.136	0.296	0.091
ANT-90	0.839	0.318	0.374	0.219	0.223	0.510	0.381	0.220	0.153	0.380	0.171
ANT-91	0.400	0.179	0.452				0.236		0.118	0.196	
ANT-92	0.829	0.432	0.324	0.349	0.349	0.582	0.368	0.275	0.259	0.517	0.278
ANT-93	0.650	0.285	0.212	0.195	0.253	0.519	0.294		0.161	0.447	0.151
ANT-94	0.558	0.320		0.228	0.362	0.466	0.280		0.162	0.332	0.154

A: antineoplásico, TopII in: Inhibidor de la topoisomerasa II, ALNH: antineoplásico Linfoma no-Hodgkin, AA: antibiótico Antineoplásico, ACU: antineoplásico cáncer uterino, AMM: antineoplásico mieloma múltiple, AL: antineoplásico linfoma, ACPCP: antineoplásico cáncer de pulmón de células pequeñas, AAL: antineoplásico alquilante, ACM: antineoplásico cáncer de mama, ATS: antineoplásico tumor sólido.

■ Selecta, □ Mayor actividad contra un tipo de cáncer específico (moléculas selectas).

**Tabla 1.** Actividad farmacológica de bioisómeros determinada con la plataforma way2drug  
(Continuación)

Compuesto	A	TopII in	ACM	AL	AMM	ALNH	ACPCP	ATS	ACU	AA	AAL
ANT-95	0.464	0.320		0.148	0.257	0.439	0.263		0.148	0.279	0.119
ANT-96	0.739	0.336	0.157	0.219	0.373	0.505	0.310		0.171	0.342	0.205
ANT-97	0.762	0.430	0.164	0.203		0.526	0.329	0.228	0.156	0.473	0.308
ANT-98	0.380	0.222		0.398	0.248	0.382	0.264	0.211	0.144	0.222	0.102
ANT-99	0.725	0.354	0.322	0.232	0.248	0.474	0.379	0.245	0.409	0.440	0.166
ANT-100	0.607	0.258		0.150	0.304	0.424	0.258		0.150	0.279	0.190
ANT-101	0.341	0.206		0.141		0.339	0.256		0.134	0.237	0.128
ANT-102	0.654	0.302	0.177	0.227	0.299	0.498	0.302		0.168	0.348	0.262
ANT-103	0.827	0.459	0.258	0.340	0.345	0.591	0.374	0.256	0.280	0.521	0.323
ANT-104	0.785	0.219		0.229	0.232	0.367	0.296		0.143	0.237	0.125
ANT-105	0.700	0.321		0.337	0.232	0.447	0.293		0.164	0.323	0.165
ANT-106	0.794	0.401	0.245	0.221	0.353	0.458	0.312	0.219	0.199	0.403	0.145
ANT-107	0.568	0.297	0.234	0.173		0.389	0.295	0.237	0.188	0.420	0.175
ANT-108	0.629	0.343		0.345	0.323	0.523	0.295	0.223	0.171	0.284	0.172
ANT-109	0.630	0.338	0.163	0.203	0.260	0.483	0.309		0.165	0.430	0.200
ANT-110	0.626	0.319	0.178	0.211		0.442	0.301		0.172	0.413	0.178
ANT-111	0.314	0.286				0.353	0.258		0.133	0.203	
ANT-112	0.448	0.102				0.292	0.200			0.183	
ANT-113	0.378	0.119				0.321	0.215		0.118	0.193	
ANT-114	0.221	0.119					0.231		0.113	0.204	0.102
ANT-115	0.524	0.240	0.215	0.209		0.463	0.291		0.139	0.275	0.156
ANT-116		0.146					0.275		0.160	0.196	0.096
ANT-117	0.820	0.378	0.289	0.279	0.262	0.487	0.334	0.218	0.197	0.471	0.182
ANT-118	0.584	0.298	0.217	0.260	0.237	0.489	0.302		0.166	0.346	0.152
ANT-119	0.534	0.283		0.206		0.461	0.295		0.146	0.346	0.112
ANT-120	0.657	0.288	0.185	0.195		0.389	0.320		0.148	0.240	0.113
ANT-121	0.795	0.449	0.242	0.278	0.316	0.527	0.345		0.196	0.453	0.259
ANT-122	0.622	0.350	0.186	0.258	0.305	0.532	0.328		0.180	0.432	0.193
ANT-123	0.798	0.313	0.681	0.245	0.237	0.433	0.328		0.191	0.300	0.115
ANT-124	0.767	0.203	0.350	0.192	0.321	0.447	0.281		0.137	0.290	0.104
ANT-125	0.619	0.319	0.215	0.231	0.239	0.493	0.322		0.170	0.386	0.153
ANT-126	0.729	0.395	0.264	0.272	0.306	0.523	0.356		0.202	0.467	0.258
ANT-127	0.567	0.194		0.163		0.405	0.261		0.116	0.193	

A: antineoplásico, TopII in: Inhibidor de la topoisomerasa II, ALNH: antineoplásico Linfoma no-Hodgkin, AA: antibiótico Antineoplásico, ACU: antineoplásico cáncer uterino, AMM: antineoplásico mieloma múltiple, AL: antineoplásico linfoma, ACPCP: antineoplásico cáncer de pulmón de células pequeñas, AAL: antineoplásico alquilante, ACM: antineoplásico cáncer de mama, ATS: antineoplásico tumor sólido.

■ Selecta, □ Mayor actividad contra un tipo de cáncer específico (moléculas selectas).

**Tabla 1.** Actividad farmacológica de bioisómeros determinada con la plataforma way2drug  
(Continuación)

Compuesto	A	TopII in	ACM	AL	AMM	ALNH	ACPCP	ATS	ACU	AA	AAL
ANT-128	0.545	0.146			0.220	0.343				0.128	
ANT-129	0.560	0.151	0.151	0.161			0.258			0.156	
ANT-130	0.333	0.094				0.365	0.249			0.179	
ANT-131	0.519	0.204		0.169	0.245	0.276	0.223		0.140	0.142	
ANT-132	0.443	0.159		0.133		0.346	0.244		0.126	0.186	
ANT-133	0.477	0.181		0.168		0.332	0.238		0.123	0.190	
ANT-134	0.771	0.264		0.168	0.293	0.432	0.262		0.128	0.526	
ANT-135	0.665	0.268		0.167		0.440	0.286		0.149	0.291	0.143
ANT-136	0.617	0.212	0.210	0.135		0.406	0.261		0.130	0.251	0.107
ANT-137	0.340	0.104				0.369	0.225		0.116	0.162	
ANT-138		0.095				0.368	0.199		0.158		
ANT-139		0.090				0.366	0.200			0.155	
ANT-140	0.591	0.117				0.378	0.260		0.124	0.149	0.107
ANT-141											
ANT-142											
ANT-143		0.149			0.264	0.452	0.252		0.137	0.181	0.230
ANT-144	0.679	0.279		0.449	0.274	0.447	0.279		0.169	0.248	0.097
ANT-145	0.721	0.306	0.218	0.198		0.480	0.292		0.163	0.423	0.150
ANT-146		0.141		0.143		0.372	0.254		0.128	0.218	
ANT-147	0.906	0.356	0.399	0.355	0.443	0.606	0.347	0.274	0.187	0.516	0.434
ANT-148	0.644	0.243	0.499	0.158		0.380	0.276		0.146	0.260	
ANT-149	0.406	0.161		0.136		0.314	0.250		0.139	0.222	
ANT-150	0.509	0.156		0.147		0.360	0.266		0.130	0.191	0.123
ANT-151	0.552	0.261		0.178	0.233	0.452	0.282		0.153	0.275	0.137
ANT-152	0.668	0.272	0.200	0.202	0.294	0.501	0.302		0.161	0.354	0.137
ANT-153	0.674	0.323	0.321	0.196	0.231	0.496	0.325		0.185	0.375	0.139
ANT-154	0.580	0.328	0.190	0.191	0.251	0.479	0.303		0.175	0.379	0.139
ANT-155	0.809	0.208	0.345	0.205	0.311	0.467	0.372		0.132	0.331	0.095
ANT-156	0.739	0.314	0.203	0.236	0.259	0.506	0.306		0.155	0.438	0.317
ANT-157	0.530	0.106	0.325		0.225	0.303	0.254			0.140	
ANT-158	0.739	0.314	0.203	0.236	0.259	0.506	0.306		0.155	0.438	0.317
ANT-159	0.432	0.251		0.168		0.440	0.276		0.144	0.313	0.126
ANT-160	0.322	0.274		0.182		0.455	0.285		0.149	0.327	0.143

A: antineoplásico, TopII in: Inhibidor de la topoisomerasa II, ALNH: antineoplásico Linfoma no-Hodgkin, AA: antibiótico Antineoplásico, ACU: antineoplásico cáncer uterino, AMM: antineoplásico mieloma múltiple, AL: antineoplásico linfoma, ACPCP: antineoplásico cáncer de pulmón de células pequeñas, AAL: antineoplásico alquilante, ACM: antineoplásico cáncer de mama, ATS: antineoplásico tumor sólido.

■ Selecta, □ Mayor actividad contra un tipo de cáncer específico (moléculas selectas).

**Tabla 1.** Actividad farmacológica de bioisómeros determinada con la plataforma way2drug  
(Continuación)

Compuesto	A	TopII in	ACM	AL	AMM	ALNH	ACPCP	ATS	ACU	AA	AAL
ANT-161	0.431	0.152		0.134		0.446	0.270		0.117	0.128	0.173
ANT-162	0.434	0.136		0.133	0.239	0.393	0.275		0.118	0.117	0.198
ANT-163	0.563	0.139		0.155		0.392	0.297		0.123	0.184	0.132
ANT-164	0.391	0.106				0.426	0.265		0.118	0.150	
ANT-165	0.842	0.389	0.306	0.383	0.297	0.517	0.331	0.247	0.196	0.434	0.220
ANT-166	0.618	0.176		0.170		0.367	0.299		0.131	0.202	0.128
ANT-167	0.811	0.299	0.257	0.393	0.293	0.478	0.341	0.236	0.219	0.306	0.142
ANT-168	0.728	0.281	0.192	0.464	0.280	0.471	0.330		0.189	0.281	0.117
ANT-169	0.795	0.175		0.152		0.380	0.277		0.136	0.222	
ANT-170	0.779	0.255		0.481	0.254	0.474	0.292	0.208	0.162	0.279	0.173
ANT-171	0.772	0.323		0.400	0.344	0.528	0.306		0.194	0.339	0.270
ANT-172	0.420	0.291		0.184	0.311	0.426	0.272		0.155	0.300	0.190
ANT-173	0.589	0.252		0.177	0.261	0.451	0.272		0.156	0.355	0.226
ANT-174	0.654	0.284		0.193	0.279	0.465	0.284		0.165	0.356	0.261
ANT-175	0.689	0.277		0.492	0.296	0.490	0.309		0.156	0.287	0.223
ANT-176	0.698	0.178	0.407	0.204		0.314	0.258		0.127	0.306	
ANT-177	0.278	0.183			0.256	0.469	0.272		0.155	0.207	0.271
ANT-178		0.094					0.249			0.132	
ANT-179		0.098					0.265		0.134	0.164	
ANT-180	0.733	0.317	0.189	0.202	0.259	0.485	0.313		0.162	0.357	0.122
ANT-181	0.498	0.258		0.182		0.448	0.299		0.150	0.309	0.156
ANT-182	0.948	0.394	0.346	0.295	0.249	0.481	0.360		0.204	0.476	0.209
ANT-183	0.787	0.228	0.150	0.147		0.376	0.303		0.165	0.237	0.169
ANT-184	0.654	0.284		0.193	0.279	0.465	0.284		0.165	0.356	0.261
ANT-185	0.665	0.273		0.444	0.222	0.451	0.287		0.151	0.297	0.145
ANT-186	0.675	0.355	0.220	0.239	0.264	0.460	0.346		0.238	0.410	0.167
ANT-187	0.895	0.193	0.649	0.136		0.456	0.283		0.146	0.280	0.128
ANT-188	0.945	0.199	0.851	0.233	0.375	0.545	0.311	0.675	0.157	0.288	0.369
ANT-189	0.793	0.362	0.273	0.264	0.260	0.495	0.347		0.216	0.483	0.222
ANT-190	0.433	0.318		0.166	0.404	0.532	0.259		0.151	0.270	0.093
ANT-191	0.402	0.176	0.148	0.140	0.266	0.426	0.250		0.149	0.223	
ANT-192	0.665	0.275	0.144	0.197	0.241	0.465	0.287	0.308	0.183	0.373	0.195
ANT-193	0.691	0.328	0.193	0.200	0.305	0.491	0.302		0.208	0.393	0.185

A: antineoplásico, TopII in: Inhibidor de la topoisomerasa II, ALNH: antineoplásico Linfoma no-Hodgkin, AA: antibiótico Antineoplásico, ACU: antineoplásico cáncer uterino, AMM: antineoplásico mieloma múltiple, AL: antineoplásico linfoma, ACPCP: antineoplásico cáncer de pulmón de células pequeñas, AAL: antineoplásico alquilante, ACM: antineoplásico cáncer de mama, ATS: antineoplásico tumor sólido.

■ Selecta, □ Mayor actividad contra un tipo de cáncer específico (moléculas selectas).

**Tabla 1.** Actividad farmacológica de bioisómeros determinada con la plataforma way2drug  
(Continuación)

Compuesto	A	TopII in	ACM	AL	AMM	ALNH	ACPCP	ATS	ACU	AA	AAL
ANT-194	0.607	0.398	0.210	0.414		0.471	0.345	0.211	0.157	0.247	0.092
ANT-195	0.687	0.285		0.313	0.333	0.513	0.281		0.150	0.302	0.128
ANT-196	0.631	0.281		0.330	0.402	0.487	0.278		0.168	0.255	0.143
ANT-197	0.885	0.344	0.208	0.476		0.483	0.317		0.181	0.419	0.258
ANT-198	0.521	0.268		0.180	0.256	0.466	0.294		0.152	0.306	0.124
ANT-199	0.839	0.171	0.691	0.164		0.453	0.256		0.143	0.285	0.250
ANT-200	0.773	0.317	0.309	0.220	0.230	0.502	0.312	0.459	0.174	0.452	0.302

A: antineoplásico, TopII in: Inhibidor de la topoisomerasa II, ALNH: antineoplásico Linfoma no-Hodgkin, AA: antibiótico Antineoplásico, ACU: antineoplásico cáncer uterino, AMM: antineoplásico mieloma múltiple, AL: antineoplásico linfoma, ACPCP: antineoplásico cáncer de pulmón de células pequeñas, AAL: antineoplásico alquilante, ACM: antineoplásico cáncer de mama, ATS: antineoplásico tumor sólido.

■ Selecta, □ Mayor actividad contra un tipo de cáncer específico (moléculas selectas).

Datos obtenidos durante la segunda fase del cribado virtual (Computo de propiedades fisicoquímicas y toxicológicas).

**Tabla 2.** Propiedades moleculares y parámetros de toxicidad calculados con las herramientas bioinformáticas molinspiration, DataWarrior (DW) y OSIRIS Property Explorer (OPE).

Compuesto	Reglas de Lipinski y Veber						Toxicidad (DW)				Toxicidad (OPE)				
	MM	cLogP	AH	DH	ER	TPSA	M	C	E	I	M	C	E	I	DS
DOX	543.52	0.57	12	7	5	206.08	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.332
ANT-1	368.34	2.37	7	4	2	132.12	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.260
ANT-2	354.31	2.40	7	4	1	132.12	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.232
ANT-3	426.45	3.10	7	3	4	128.97	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.217
ANT-4	384.41	2.64	6	3	2	111.90	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.179
ANT-5	383.36	1.79	8	5	3	144.15	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.254
ANT-6	353.37	2.23	6	5	2	120.85	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.216
ANT-7	405.38	1.89	9	5	2	164.22	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.215
ANT-10	412.46	3.22	6	3	4	111.90	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.192
ANT-11	460.28	3.79	7	3	3	116.42	X	✓	✓	✓	M	✓	✓	✓	0.041
ANT-12	478.24	3.33	6	3	2	111.90	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	0.060
ANT-14	431.24	3.06	6	3	2	111.90	X	✓	✓	✓	M	✓	✓	✓	0.049
ANT-15	367.36	1.13	7	5	2	137.92	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.239
ANT-16	423.42	2.35	8	3	1	124.37	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.358
ANT-18	350.37	4.07	5	3	2	94.83	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.174
ANT-19	310.31	3.08	5	3	0	94.83	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.216
ANT-26	326.30	2.51	6	4	0	115.05	X	X	X	✓	X	X	M	✓	0.182
ANT-42	431.40	2.16	9	4	2	149.71	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.236
ANT-51	432.43	4.44	7	3	3	113.29	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.159
ANT-52	452.46	5.98	6	3	2	104.06	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.097
ANT-56	432.43	4.88	7	3	3	113.29	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.151
ANT-57	398.41	3.03	7	4	5	124.29	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.187
ANT-58	411.45	3.43	7	3	5	107.30	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.344
ANT-60	420.42	2.70	7	3	3	128.97	X	X	✓	✓	X	X	✓	✓	0.108
ANT-61	432.43	2.31	8	3	2	138.93	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.200
ANT-72	386.83	4.30	5	3	3	94.83	X	✓	✓	✓	M	✓	✓	✓	0.043
ANT-77	459.34	5.44	5	3	5	94.83	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	0.022
ANT-78	428.44	2.21	8	4	7	133.52	X	X	X	✓	X	X	M	✓	0.167

MM: Masa molecular, cLogP: coeficiente de partición agua-octanol, AH: heteroátomos aceptores de protones, DH: heteroátomos donadores de protones, ER: número de enlaces rotables, TPSA: área de superficie polar topológica, M: mutagenicidad, C: carcinogenicidad, E: efectos sobre la reproductividad, I: irritabilidad, DS: drug score, X: Alerta baja o nula del efecto toxicológico, ✓: Alerta de efecto toxicológico, M: Alerta media respecto al efecto toxicológico.   Selecta

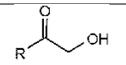
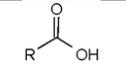
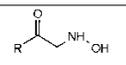
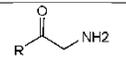
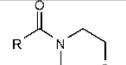
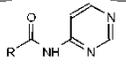
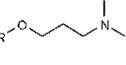
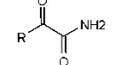
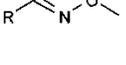
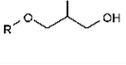
**Tabla 2.** Propiedades moleculares y parámetros de toxicidad calculados con las herramientas bioinformáticas molinspiration, DataWarrior (DW) y OSIRIS Property Explorer (OPE). (Continuación)

Compuesto	Reglas de Lipinski y Veber						Toxicidad (DW)				Toxicidad (OPE)				
	MM	cLogP	AH	DH	ER	TPSA	M	C	E	I	M	C	E	I	DS
ANT-87	444.87	4.16	7	3	6	121.13	X	✓	✓	✓	M	✓	✓	✓	0.042
ANT-88	438.43	3.39	8	3	4	130.37	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.184
ANT-90	452.50	4.40	7	5	5	135.28	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.149
ANT-92	442.38	0.97	10	5	4	178.66	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.214
ANT-97	424.45	4.00	7	3	4	113.29	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.161
ANT-103	381.34	1.05	8	5	2	154.99	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.221
ANT-106	367.36	2.98	7	3	2	116.42	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.231
ANT-117	336.34	3.80	5	3	1	94.83	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.191
ANT-121	396.44	4.34	6	4	3	115.05	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.183
ANT-123	426.42	5.31	6	3	1	107.97	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.129
ANT-126	404.46	5.26	5	3	3	94.83	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.142
ANT-147	388.80	3.11	6	4	2	115.05	X	✓	✓	✓	M	✓	✓	✓	0.055
ANT-156	480.56	6.48	7	4	10	132.12	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.087
ANT-158	466.53	5.97	7	4	9	132.12	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.100
ANT-165	369.40	2.07	6	5	1	120.85	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.193
ANT-167	459.45	4.01	8	4	3	133.16	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.177
ANT-171	449.50	4.67	7	4	2	123.92	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.140
ANT-182	338.31	2.97	6	3	1	111.90	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.218
ANT-188	388.80	3.73	6	3	3	104.06	X	✓	✓	✓	M	✓	✓	✓	0.052
ANT-189	416.43	4.83	6	3	3	104.06	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.155
ANT-197	450.23	4.16	5	3	1	94.83	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	0.060
ANT-199	400.38	1.85	8	5	4	144.52	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.228
ANT-200	396.39	3.50	7	3	4	121.13	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.190

MM: Masa molecular, cLogP: coeficiente de partición agua-octanol, AH: heteroátomos aceptores de protones, DH: heteroátomos donadores de protones, ER: número de enlaces rotables, TPSA: área de superficie polar topológica, M: mutagenicidad, C: carcinogenicidad, E: efectos sobre la reproductividad, I: irritabilidad, DS: drug score, X: Alerta baja o nula del efecto toxicológico, ✓: Alerta de efecto toxicológico, M: Alerta media respecto al efecto toxicológico.   Selecta

Datos de las dos primeras fases del cribado virtual obtenidos para las moléculas modificadas.

**Tabla 3.** Probabilidad de actividad (PA) de bioisómeros de antraciclina determinados con la plataforma way2drug

Compuesto	A	TopII in	ALNH	AA	ACU	AMM	AL	ACPCP	AAL	ACM	ATS	Sustituyente
Doxorrubicina	0.960	0.818	0.661	0.824	0.620		0.604	0.383	0.574	0.372	0.392	
ANT-1	0.914	0.669	0.680	0.621	0.589	0.513	0.460	0.443	0.437	0.404	0.365	
ANT-1S	0.898	0.636	0.667	0.597	0.498	0.465	0.435	0.403	0.391	0.378	0.345	
ANT-2	0.783	0.432	0.516	0.456	0.198	0.292	0.262	0.341	0.300	0.208		
ANT-2S	0.755	0.419	0.493	0.427	0.181	0.261	0.228	0.318	0.249	0.195		
ANT-5	0.927	0.398	0.549	0.465	0.214	0.359	0.803	0.408	0.194	0.302	0.220	
ANT-5S	0.914	0.388	0.527	0.443	0.197	0.330	0.757	0.378	0.164	0.283	0.212	
ANT-15	0.933	0.455	0.583	0.503	0.257	0.364	0.833	0.360	0.338	0.219	0.230	
ANT-15S	0.920	0.442	0.558	0.484	0.228	0.333	0.809	0.336	0.284	0.205	0.220	
ANT-16	0.702	0.313	0.443	0.327	0.189	0.372	0.203	0.321	0.245	0.195	0.236	
ANT-16S	0.670	0.308	0.422	0.311	0.176	0.346	0.190	0.304	0.202	0.186	0.227	
ANT-42	0.827	0.239	0.479	0.244	0.151	0.358	0.326	0.294		0.145	0.337	
ANT-42S	0.811	0.236	0.463	0.233	0.143	0.334	0.306	0.281			0.324	
ANT-58	0.839	0.227	0.448	0.231	0.156	0.307	0.224	0.319	0.322	0.668		
ANT-58S	0.820	0.225	0.427	0.219	0.147	0.280	0.208	0.302	0.269	0.639		
ANT-103	0.827	0.459	0.591	0.521	0.280	0.345	0.340	0.374	0.323	0.258	0.256	
ANT-103S	0.805	0.455	0.565	0.498	0.241	0.311	0.311	0.347	0.270	0.243	0.244	
ANT-106	0.794	0.401	0.458	0.403	0.199	0.353	0.221	0.312	0.145	0.245	0.219	
ANT-106S	0.770	0.389	0.435	0.371	0.183	0.319	0.203	0.294	0.122	0.230	0.210	
ANT-199	0.839	0.171	0.453	0.285	0.143		0.164	0.256	0.250	0.691		
ANT-199S	0.820	0.172	0.431	0.268	0.134		0.150	0.238	0.206	0.663		

A: antineoplásico, TopII in: Inhibidor de la topoisomerasa II, ALNH: antineoplásico Linfoma no-Hodgkin, AA: antibiótico Antineoplásico, ACU: antineoplásico cáncer uterino, AMM: antineoplásico mieloma múltiple, AL: antineoplásico linfoma, ACPCP: antineoplásico cáncer de pulmón de células pequeñas, AAL: antineoplásico alquilante, ACM: antineoplásico cáncer de mama, ATS: antineoplásico tumor sólido. \* La letra "S" denota que se ha eliminado la cetona B2 del anillo B de la antraciclina.

**Tabla 4.** Propiedades moleculares y parámetros de toxicidad calculados con las herramientas bioinformáticas molinspiration, DataWarrior (DW) y OSIRIS Property Explorer (OPE)

Compuesto	Reglas de Lipinski y Veber						Toxicidad (DW)				Toxicidad (OPE)				
	MM	cLogP	AH	DH	ER	TPSA	M	C	E	I	M	C	E	I	DS
DOX	543.52	0.57	12	7	5	206.08	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.332
ANT-1	368.34	2.37	7	4	2	132.12	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.260
ANT-1S	354.36	2.20	6	4	2	115.05	X	X	X	X	X	X	X	X	0.573
ANT-2	354.31	2.40	7	4	1	132.12	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.232
ANT-2S	340.33	2.23	6	4	1	115.05	X	X	X	X	X	X	X	X	0.446
ANT-5	383.36	1.79	8	5	3	144.15	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.254
ANT-5S	369.37	1.62	7	5	3	127.08	X	X	X	X	X	X	X	X	0.570
ANT-15	367.36	1.13	7	5	2	137.92	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.239
ANT-15S	353.37	0.95	6	5	2	120.85	X	X	X	X	X	X	X	X	0.496
ANT-16	423.42	2.35	8	3	1	124.37	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.358
ANT-16S	409.44	2.18	7	3	1	107.30	X	X	X	X	X	X	X	X	0.711
ANT-42	431.40	2.16	9	4	2	149.71	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.236
ANT-42S	417.42	1.98	8	4	2	132.64	X	X	X	X	X	X	X	X	0.529
ANT-58	411.45	3.43	7	3	5	107.30	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.344
ANT-58S	397.47	3.25	6	3	5	90.23	X	X	X	X	X	X	X	X	0.674
ANT-103	381.34	1.05	8	5	2	154.99	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.221
ANT-103S	367.36	0.88	7	5	2	137.92	X	X	X	X	X	X	X	X	0.393
ANT-106	367.36	2.98	7	3	2	116.42	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.231
ANT-106S	353.37	2.80	6	3	2	99.35	X	X	X	X	X	X	X	X	0.511
ANT-199	400.38	1.85	8	5	4	144.52	X	X	X	✓	X	X	X	✓	0.228
ANT-199S	386.40	1.67	7	5	4	127.44	X	X	X	X	X	X	X	X	0.451

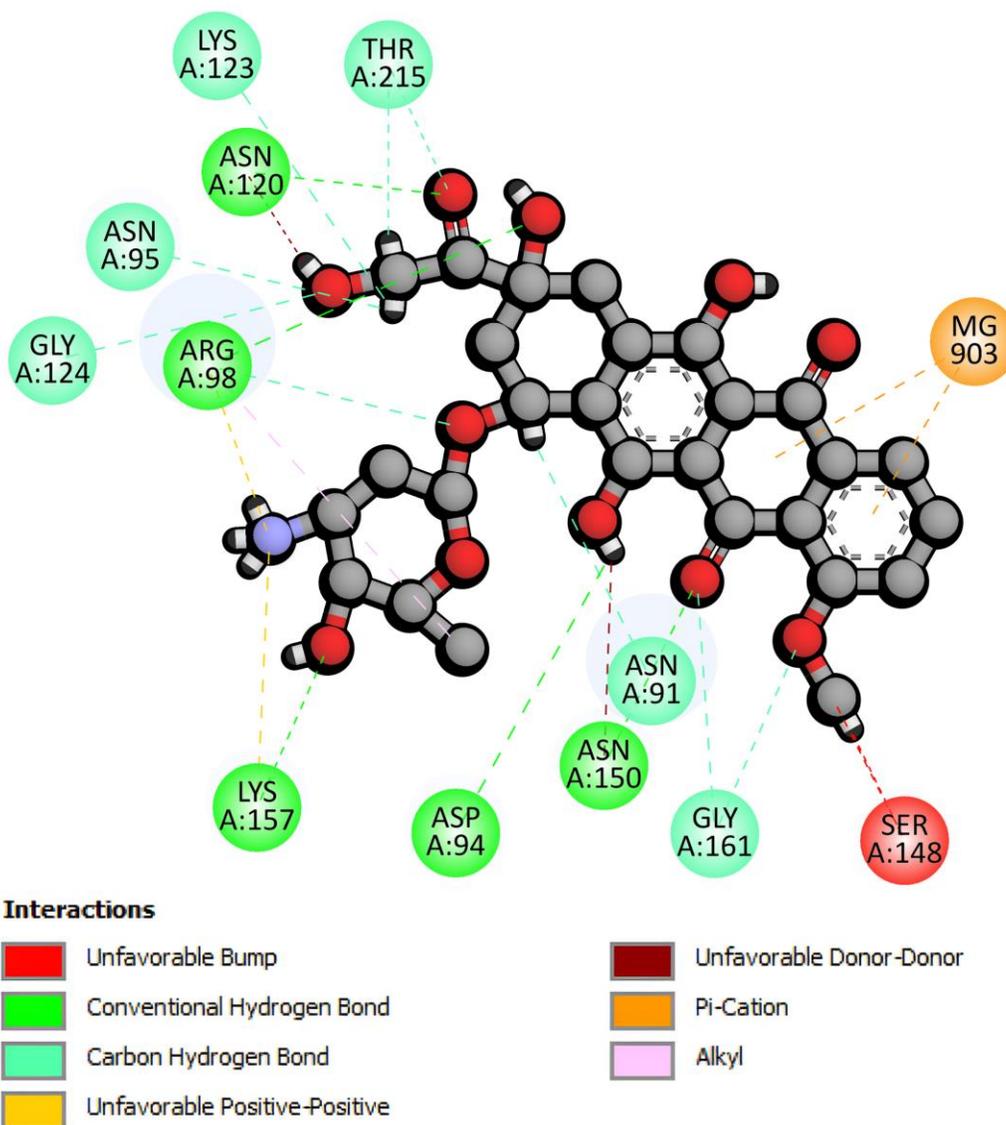
MM: Masa molecular, cLogP: coeficiente de partición agua-octanol, AH: heteroátomos aceptores de protones, DH: heteroátomos donadores de protones, ER: número de enlaces rotables, TPSA: área de superficie polar topológica, M: mutagenicidad, C: carcinogenicidad, E: efectos sobre la reproductividad, I: irritabilidad, DS: drug score, X: Sin alerta de efecto toxicológico, ✓: Alerta de efecto toxicológico, S: modificación estructural.

Datos obtenidos del acoplamiento de la doxorrubicina en el sitio catalítico de la topoisomerasa II $\alpha$ .

**Tabla 5.** Calificaciones de las poses obtenidas para la doxorrubicina en el sitio de unión

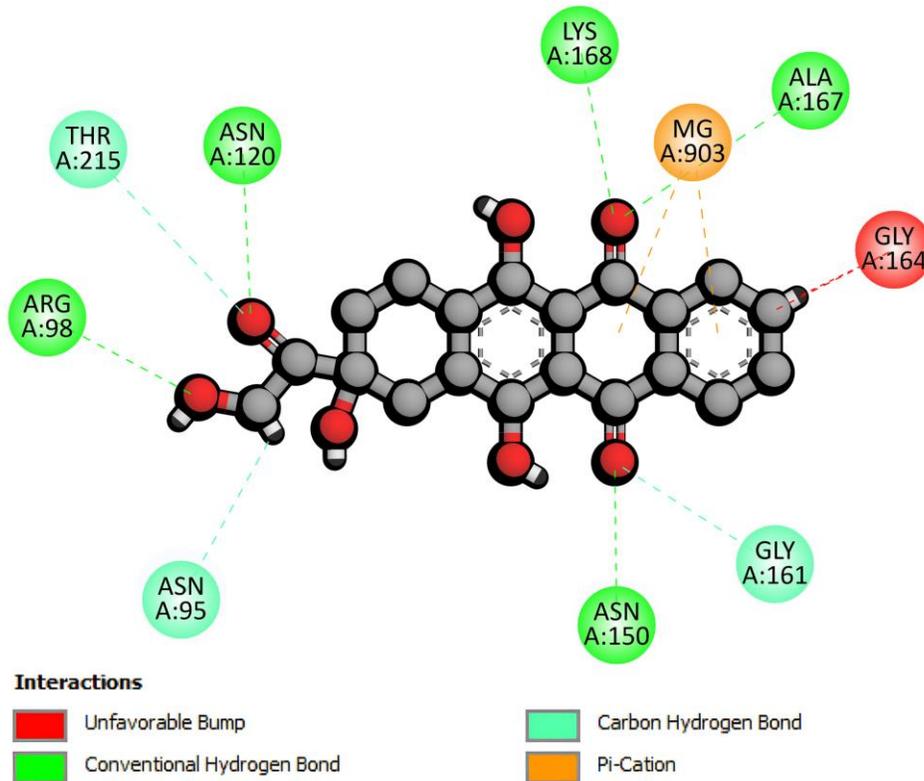
Pose	MolDock Score (U)	Rerank Score (U)	Pose	MolDock Score (U)	Rerank Score (U)
0	-159.96500	-87.73680	5	-141.42700	-65.22590
1	-150.33700	-33.66580	6	-131.17800	-68.24080
2	-153.25800	-80.70560	7	-131.22700	176.95200
3	-141.91000	-18.57640	8	-129.02800	130.53400
4	-140.47000	-7.62268	9	-126.15300	-86.42570

■ Pose que presenta la mejor evaluación

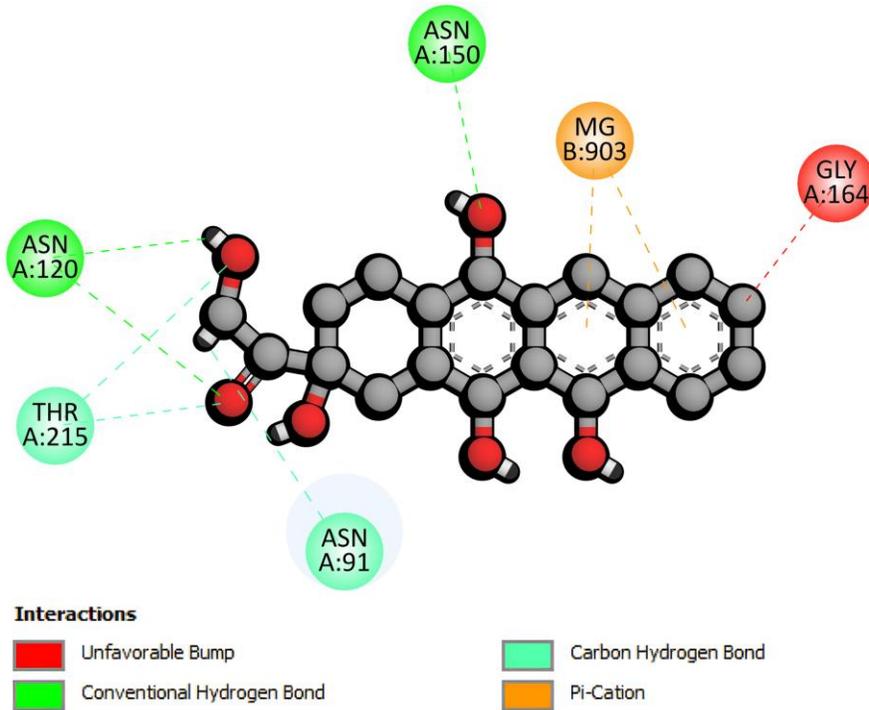


**Figura 7.** Interacciones de la doxorrubicina con el receptor en la pose mejor calificada.

Modos de unión obtenidos del acoplamiento de bioisómeros selectos en el sitio catalítico de la topoisomerasa II $\alpha$ .



**Figura 8.** Interacciones de la molécula ANT-1 con la topoisomerasa II $\alpha$ .



**Figura 9.** Interacciones de la molécula ANT-1S con la topoisomerasa II $\alpha$ .

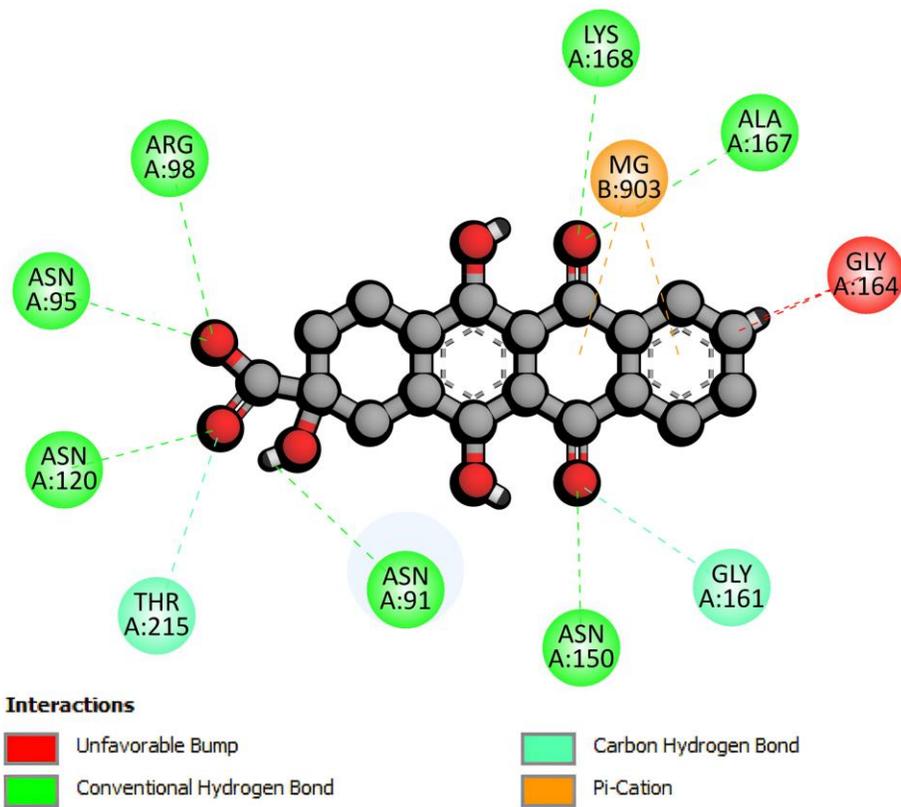


Figura 10. Interacciones de la molécula ANT-2 con la topoisomerasa IIα.

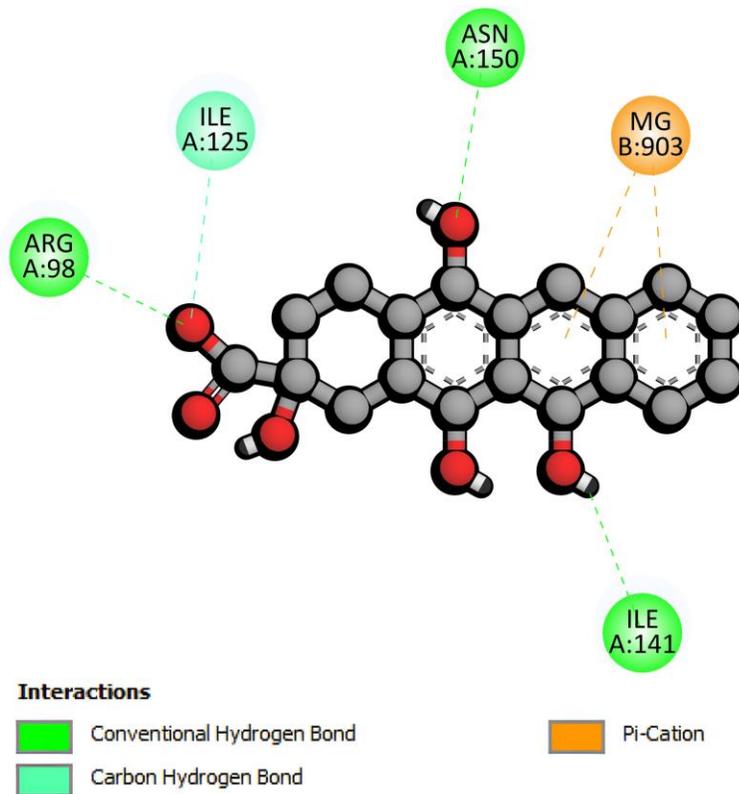
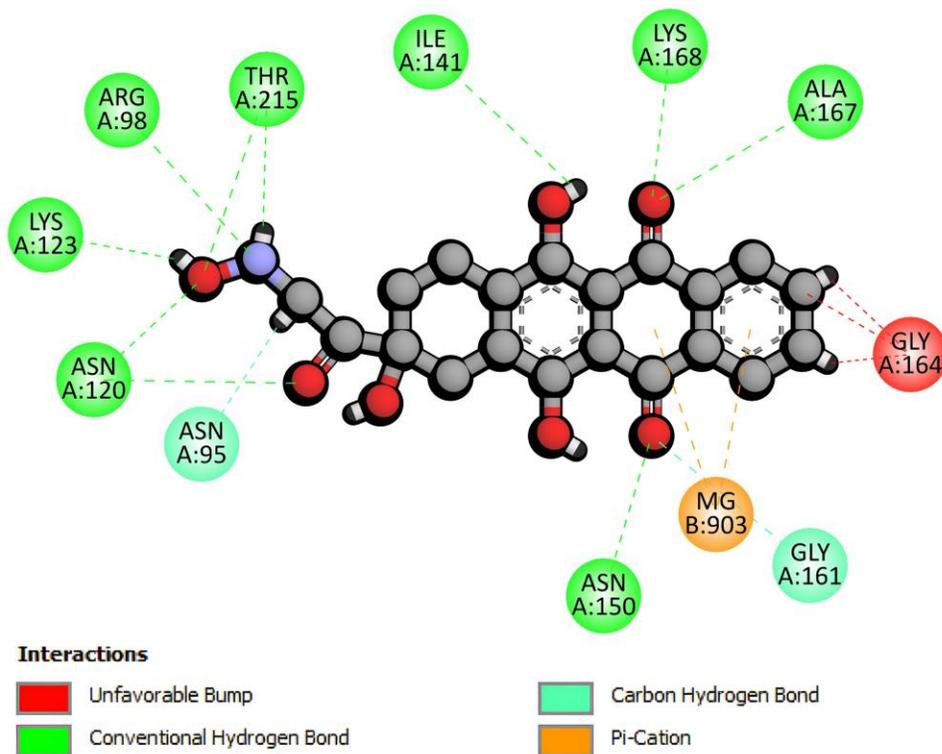
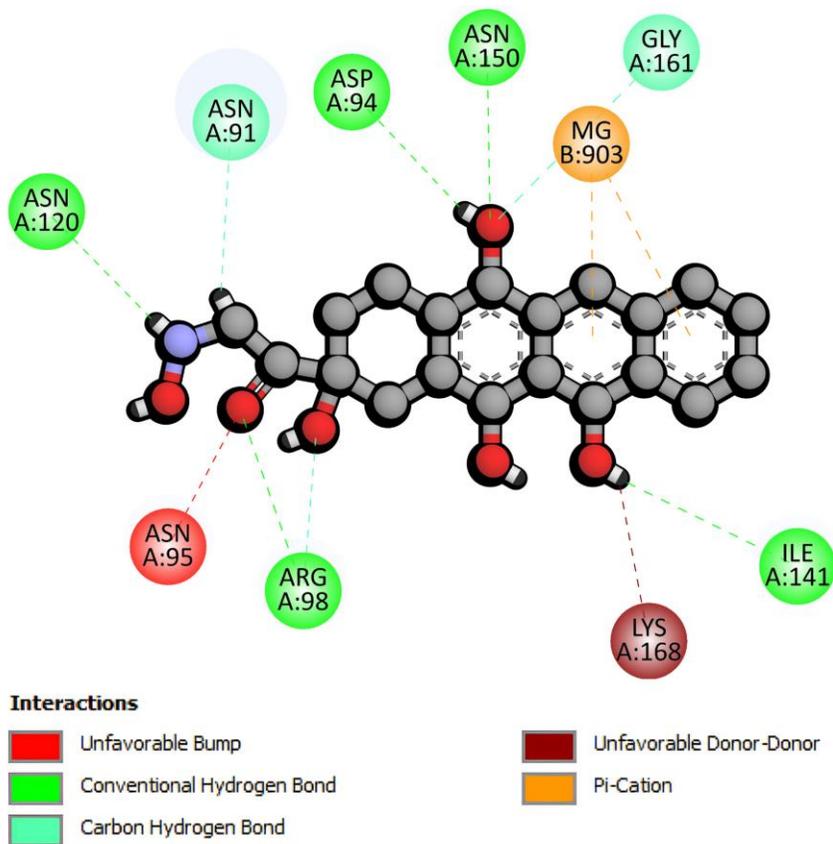


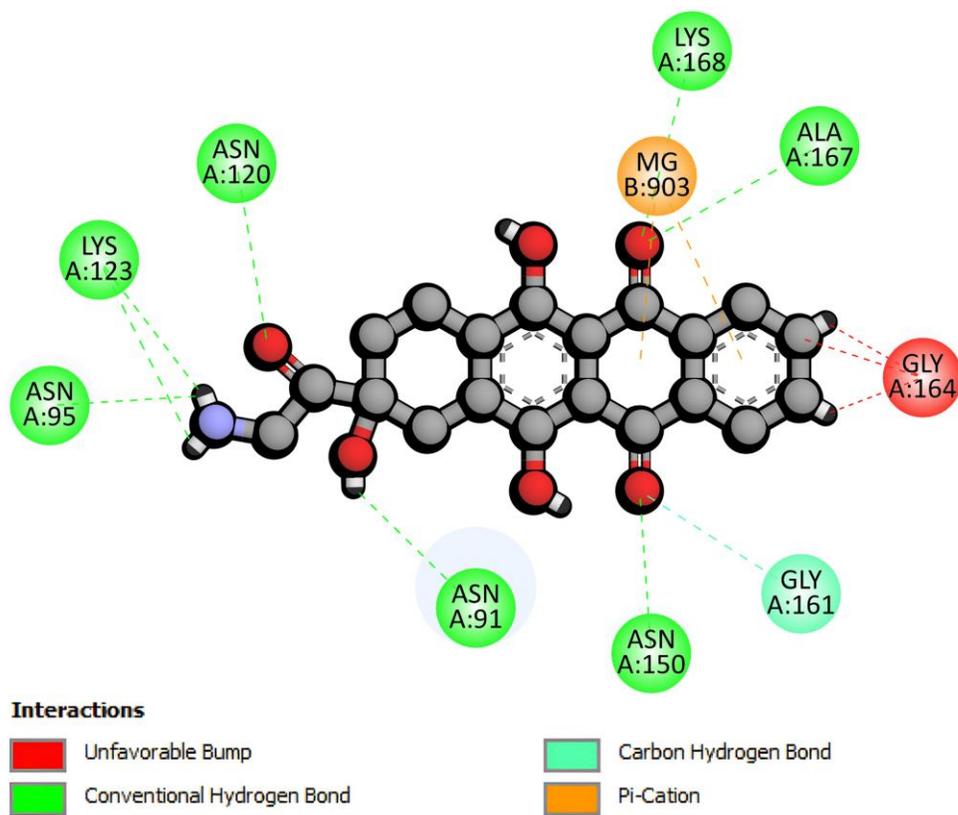
Figura 11. Interacciones de la molécula ANT-2S con la topoisomerasa IIα.



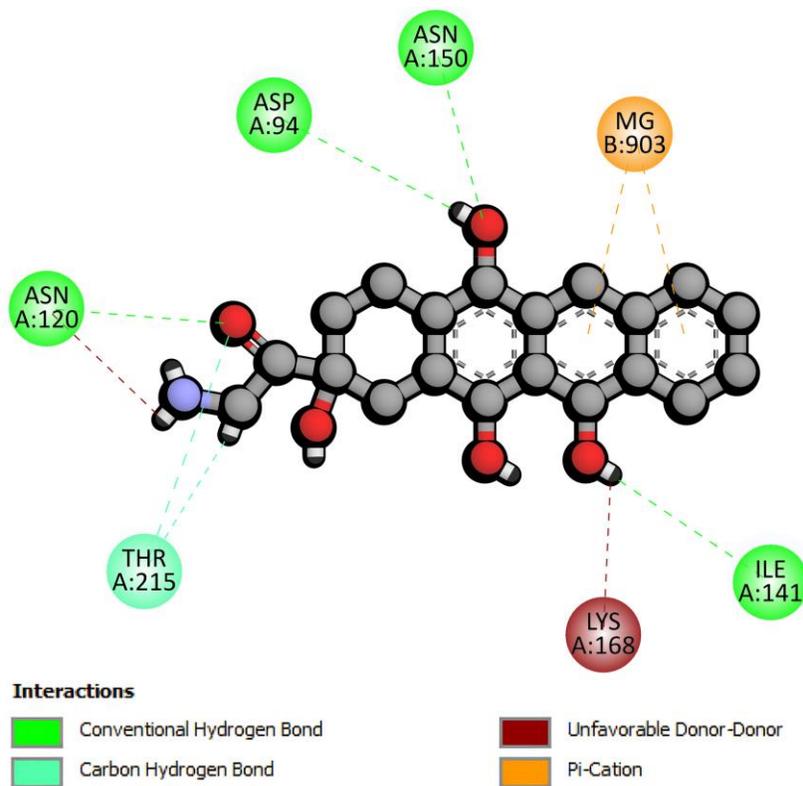
**Figura 12.** Interacciones de la molécula ANT-5 con la topoisomerasa II $\alpha$ .



**Figura 13.** Interacciones de la molécula ANT-5S con la topoisomerasa II $\alpha$ .



**Figura 14.** Interacciones de la molécula ANT-15 con la topoisomerasa II $\alpha$ .



**Figura 15.** Interacciones de la molécula ANT-15S con la topoisomerasa II $\alpha$ .

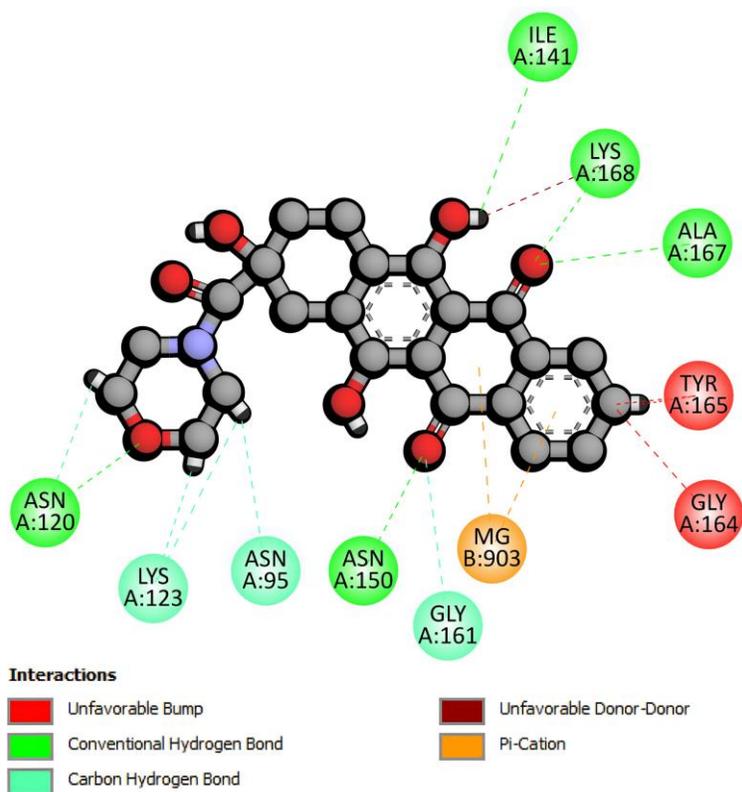


Figura 16. Interacciones de la molécula ANT-16 con la topoisomerasa II $\alpha$ .

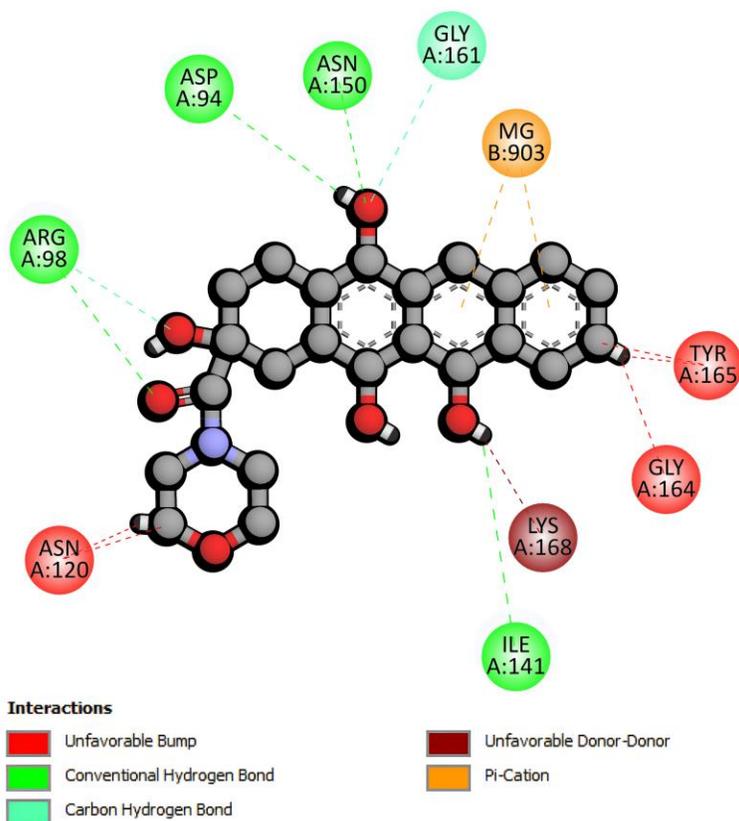
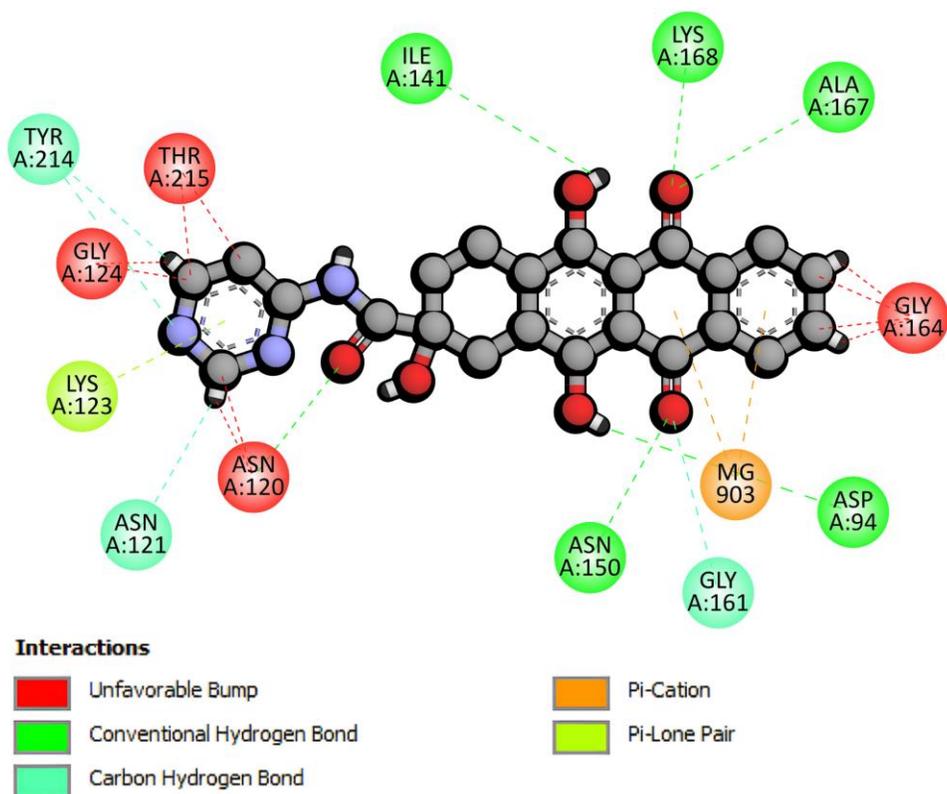
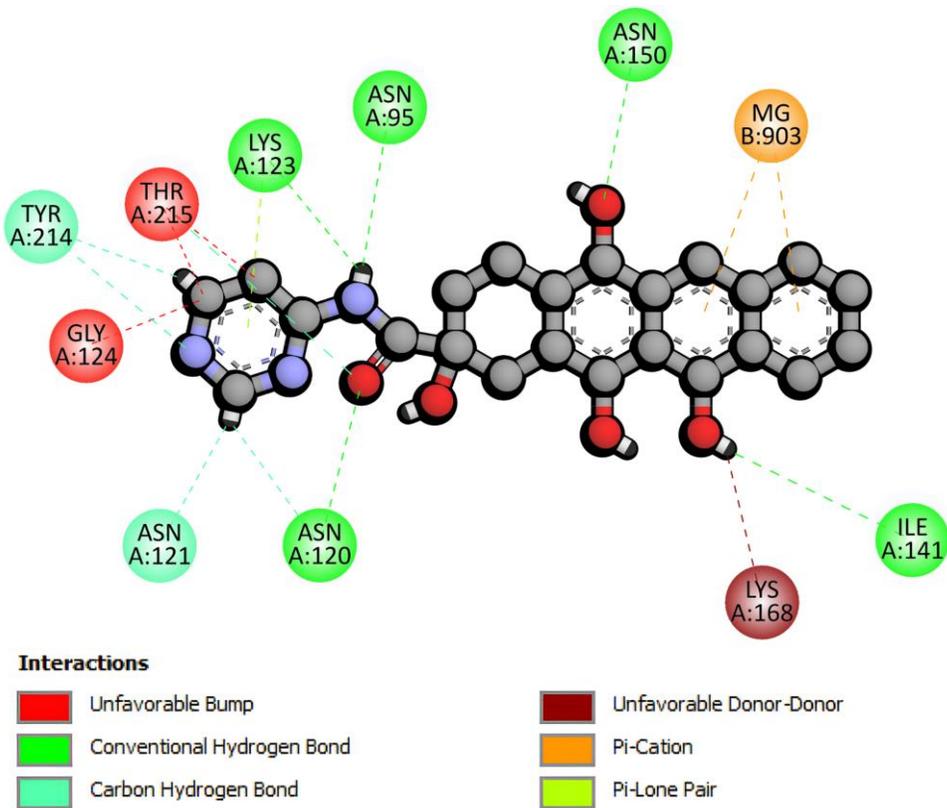


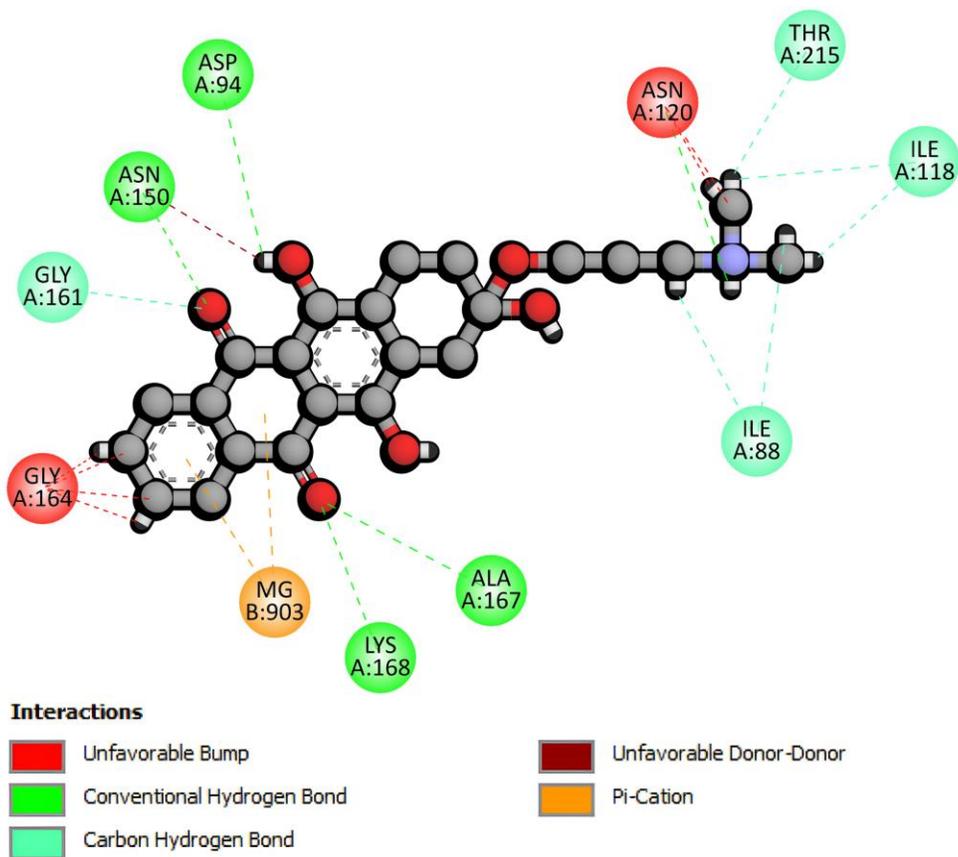
Figura 17. Interacciones de la molécula ANT-16S con la topoisomerasa II $\alpha$ .



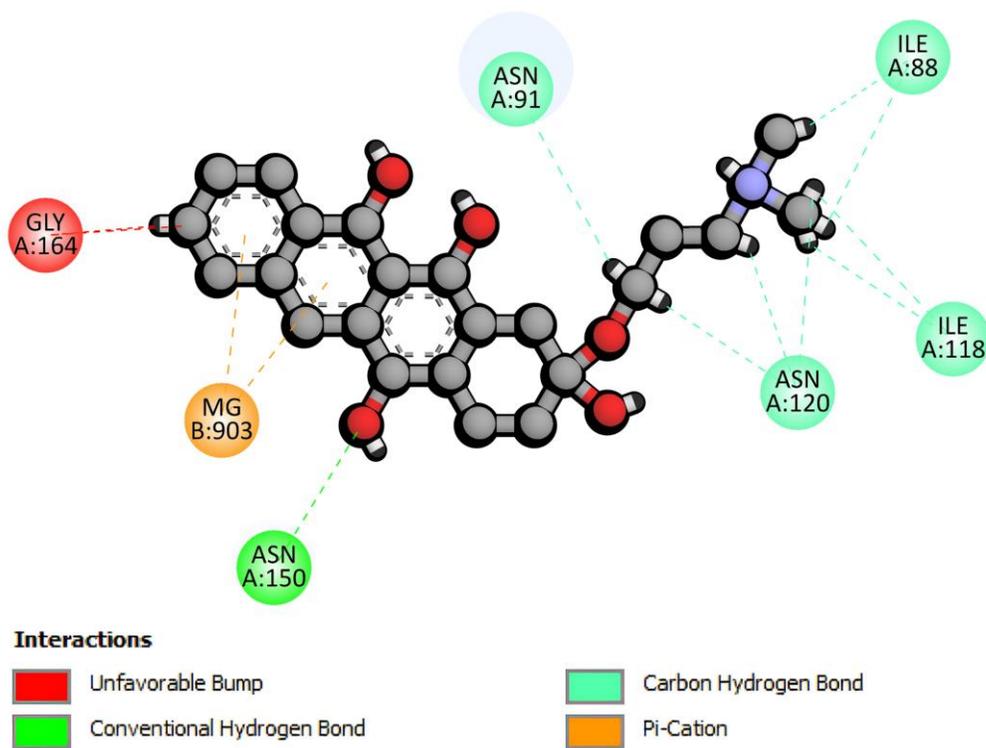
**Figura 18.** Interacciones de la molécula ANT-42 con la topoisomerasa II $\alpha$ .



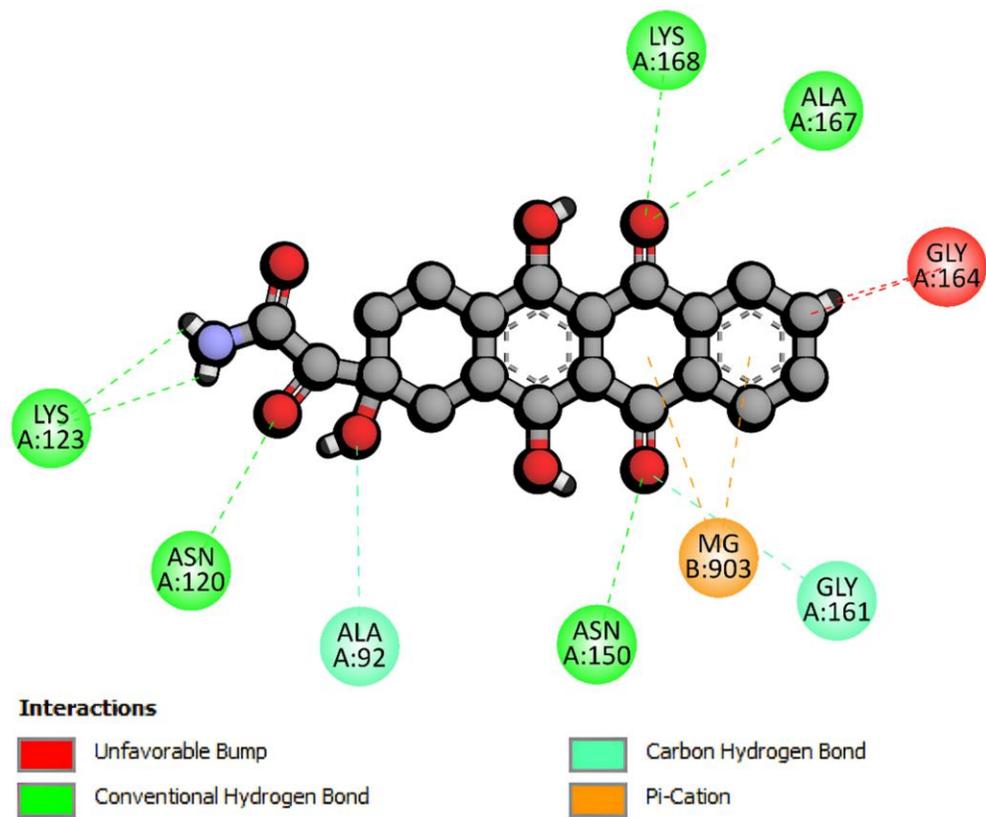
**Figura 19.** Interacciones de la molécula ANT-42S con la topoisomerasa II $\alpha$ .



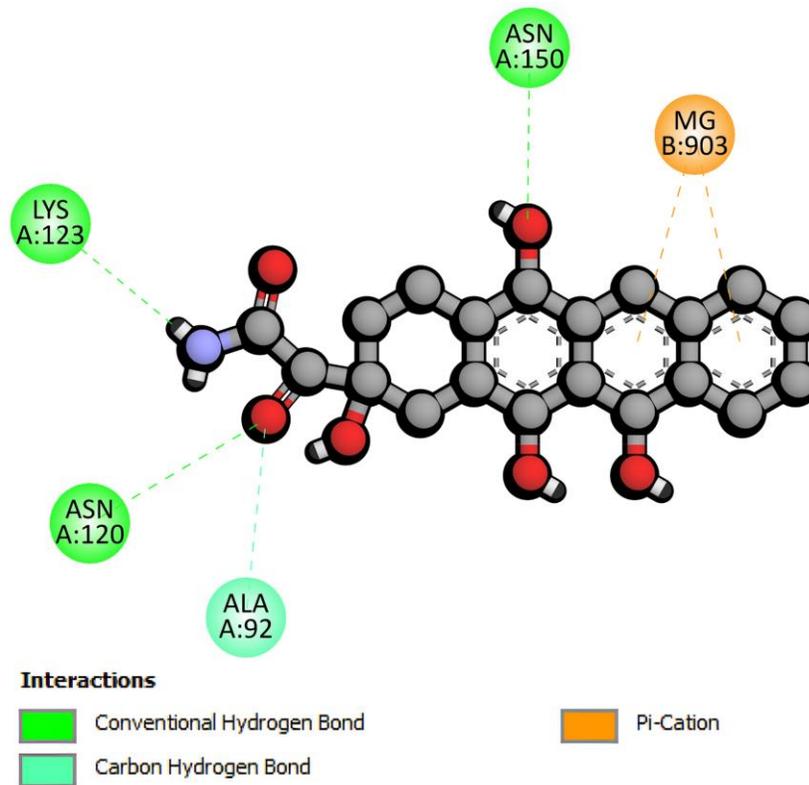
**Figura 20.** Interacciones de la molécula ANT-58 con la topoisomerasa II $\alpha$ .



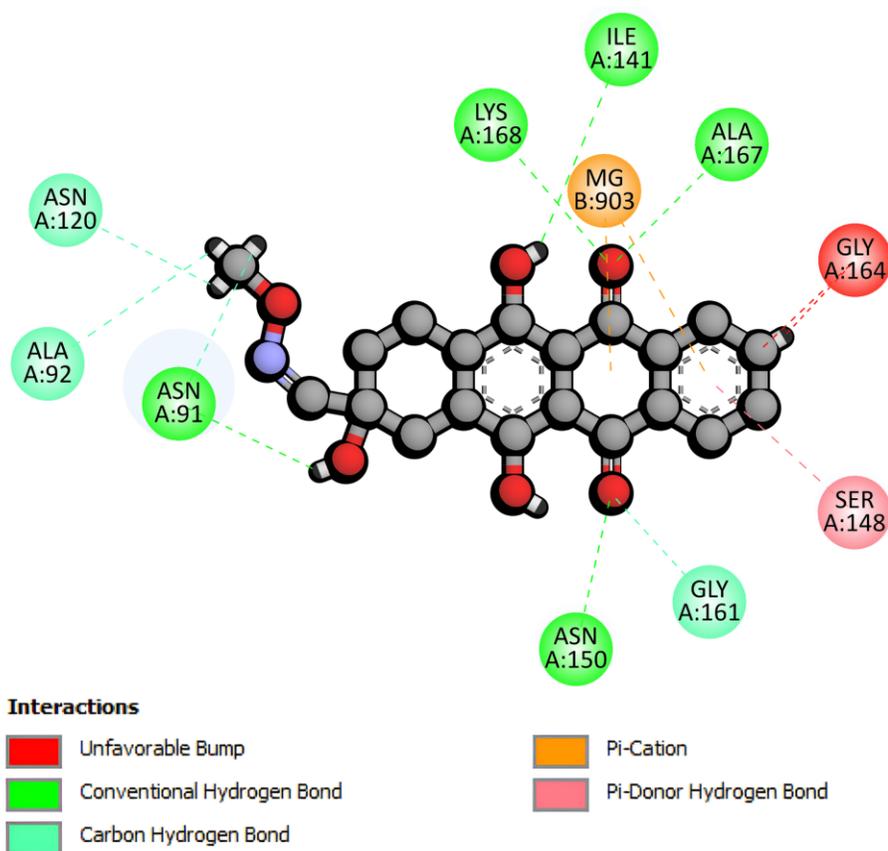
**Figura 21.** Interacciones de la molécula ANT-58S con la topoisomerasa II $\alpha$ .



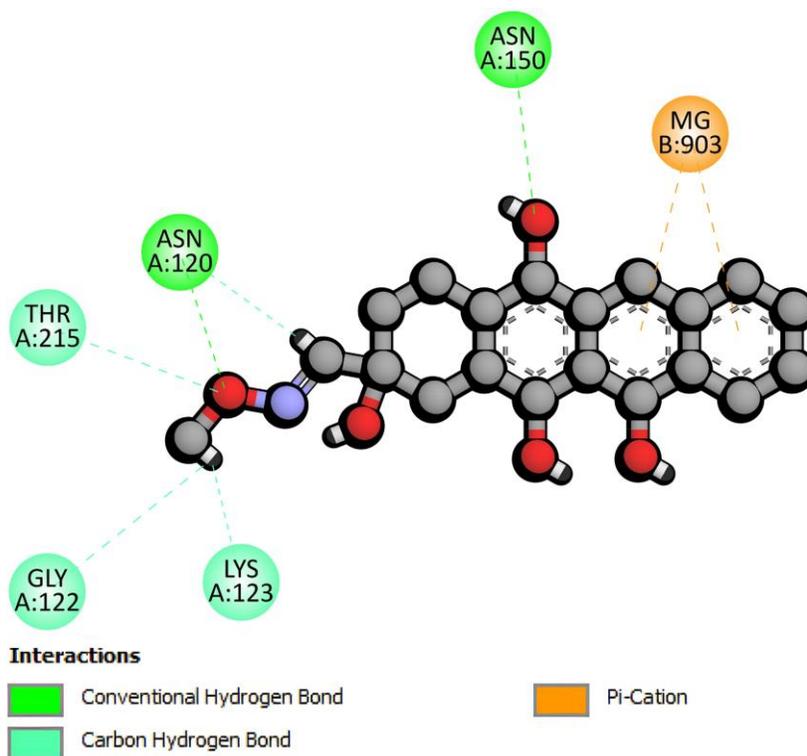
**Figura 22.** Interacciones de la molécula ANT-103 con la topoisomerasa II $\alpha$ .



**Figura 23.** Interacciones de la molécula ANT-103S con la topoisomerasa II $\alpha$ .



**Figura 24.** Interacciones de la molécula ANT-106 con la topoisomerasa II $\alpha$ .



**Figura 25.** Interacciones de la molécula ANT-106S con la topoisomerasa II $\alpha$ .

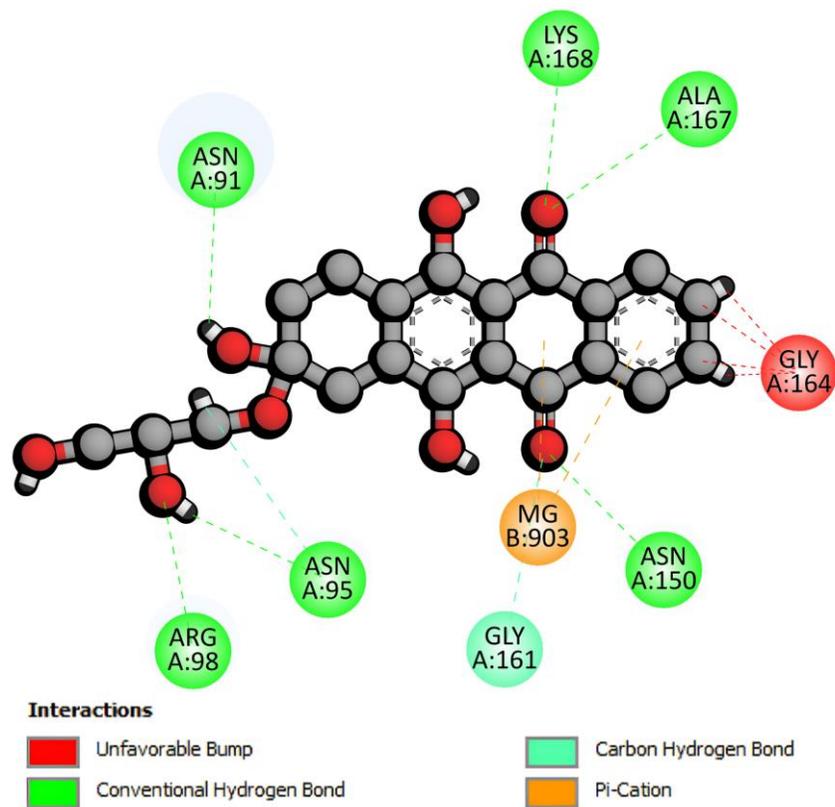


Figura 26. Interacciones de la molécula ANT-199 con la topoisomerasa IIα.

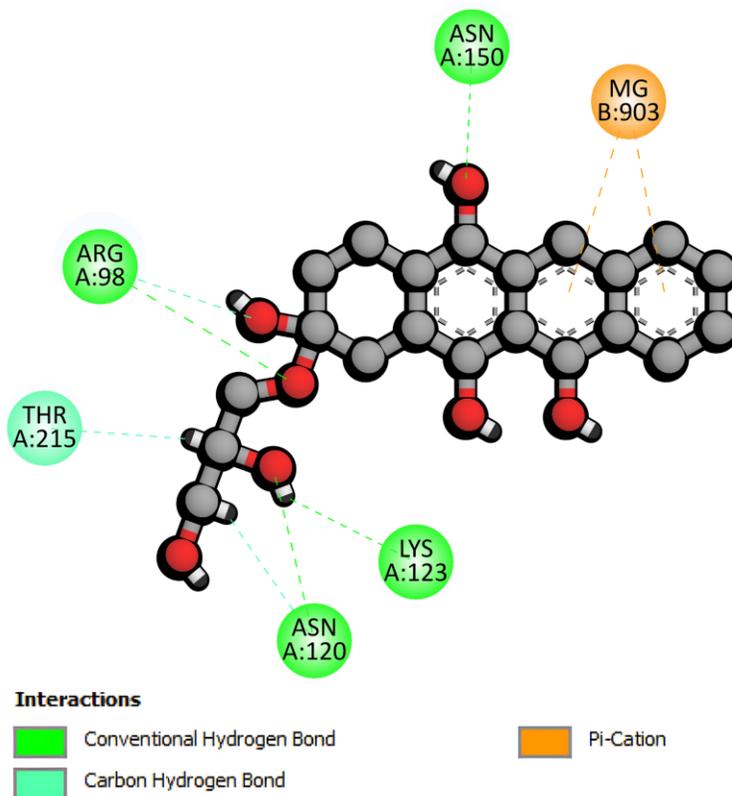


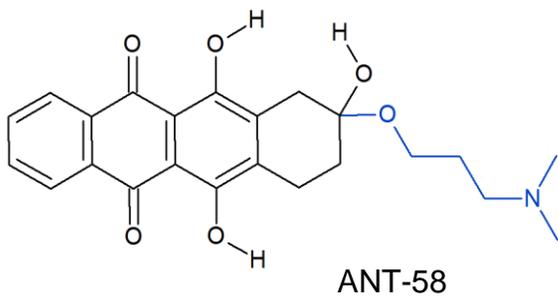
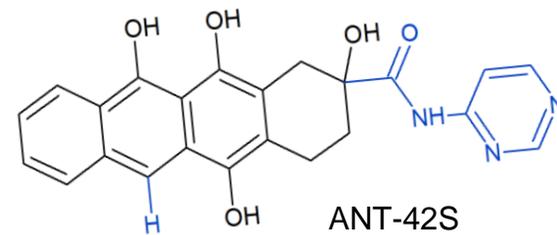
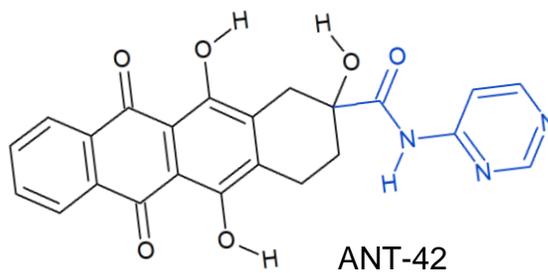
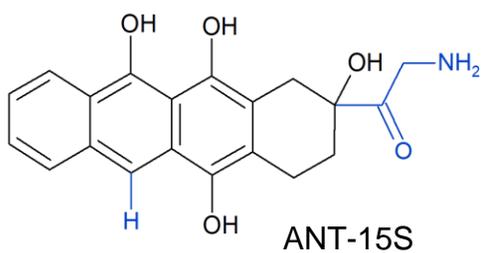
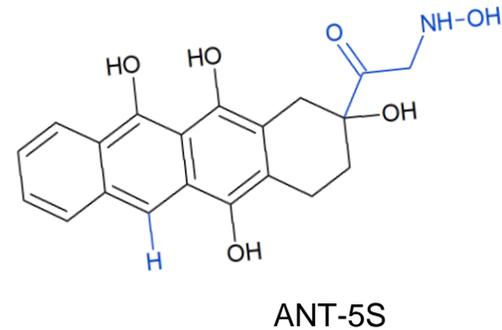
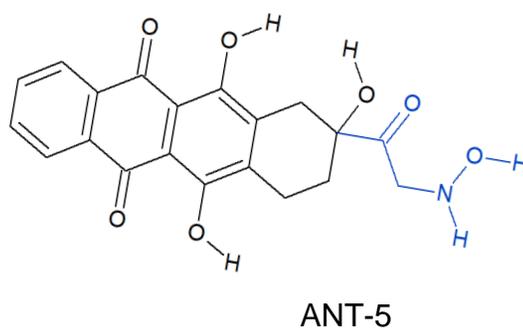
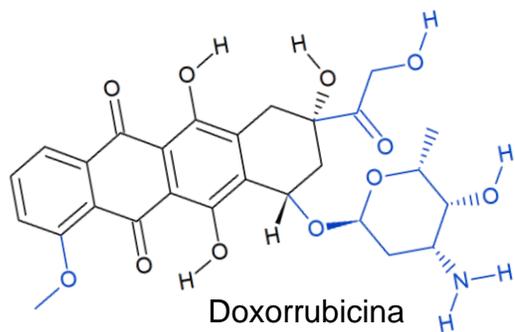
Figura 27. Interacciones de la molécula ANT-199S con la topoisomerasa IIα.

Selección de moléculas posterior al acoplamiento molecular.

**Tabla 6.** Energía de unión de los compuestos seleccionados calculados con Kdeep

<b>Ligando</b>	<b><math>\Delta G</math> (kcal/mol)</b>
Doxorrubicina	-10.11
ANT-1	-8.58
ANT-1S	-7.87
ANT-2	-7.61
ANT-2S	-7.64
ANT-5	-9.61
ANT-5S	-9.52
ANT-15	-8.69
ANT-15S	-8.94
ANT-16	-8.81
ANT-16S	-8.52
ANT-42	-10.65
ANT-42S	-10.09
ANT-58	-8.92
ANT-58S	-7.98
ANT-103	-8.72
ANT-103S	-8.74
ANT-106	-8.49
ANT-106S	-8.83
ANT-199	-8.36
ANT-199S	-8.55

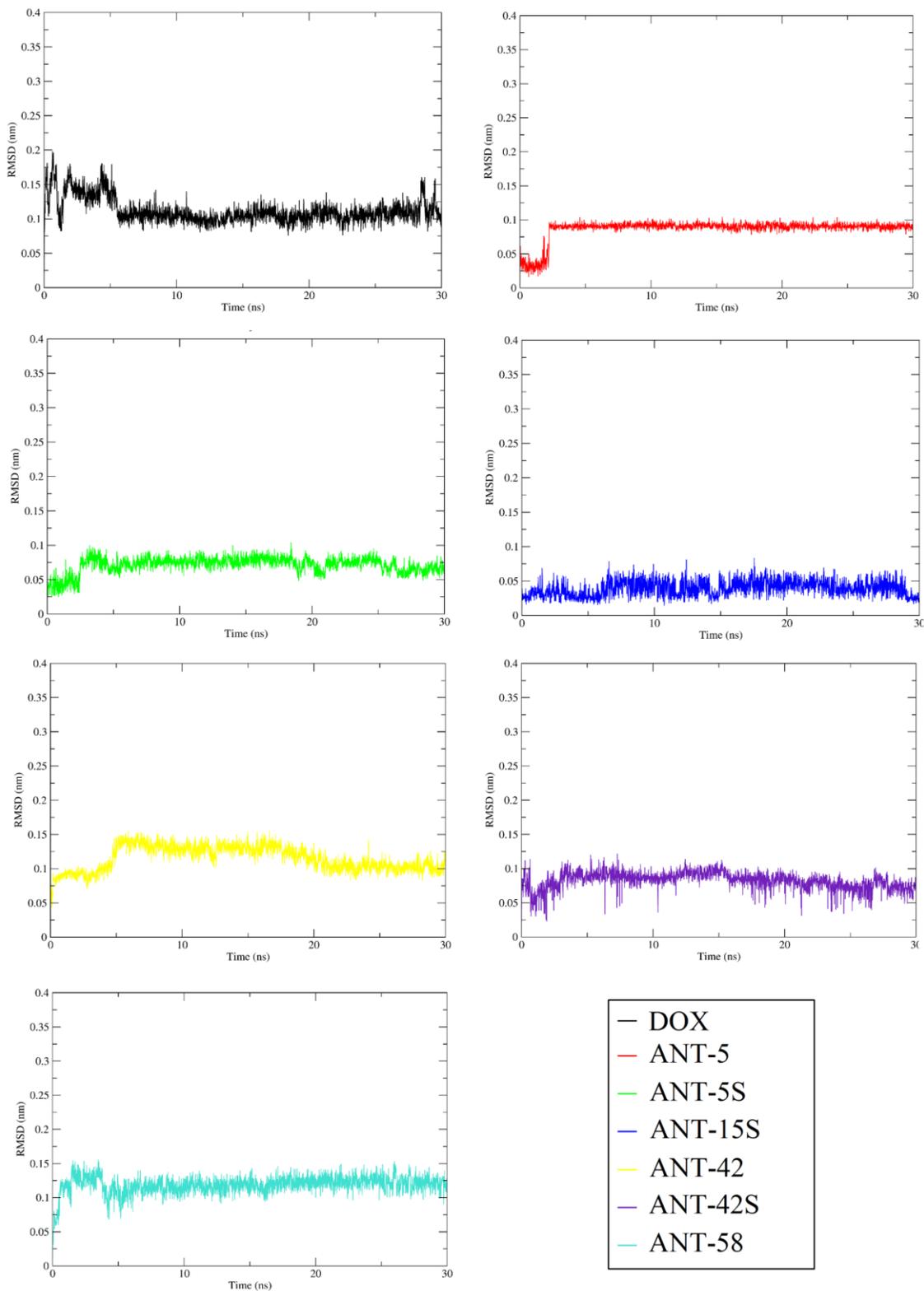
■ Moléculas seleccionadas.



**Figura 28.** Moléculas tipo antraciclina de los complejos seleccionados para dinámica molecular.

Datos obtenidos a partir del análisis de trayectorias de la dinámica molecular.

## Desviación cuadrática media



**Figura 29.** RMSD de los distintos complejos a través del tiempo

# Desviación cuadrática media

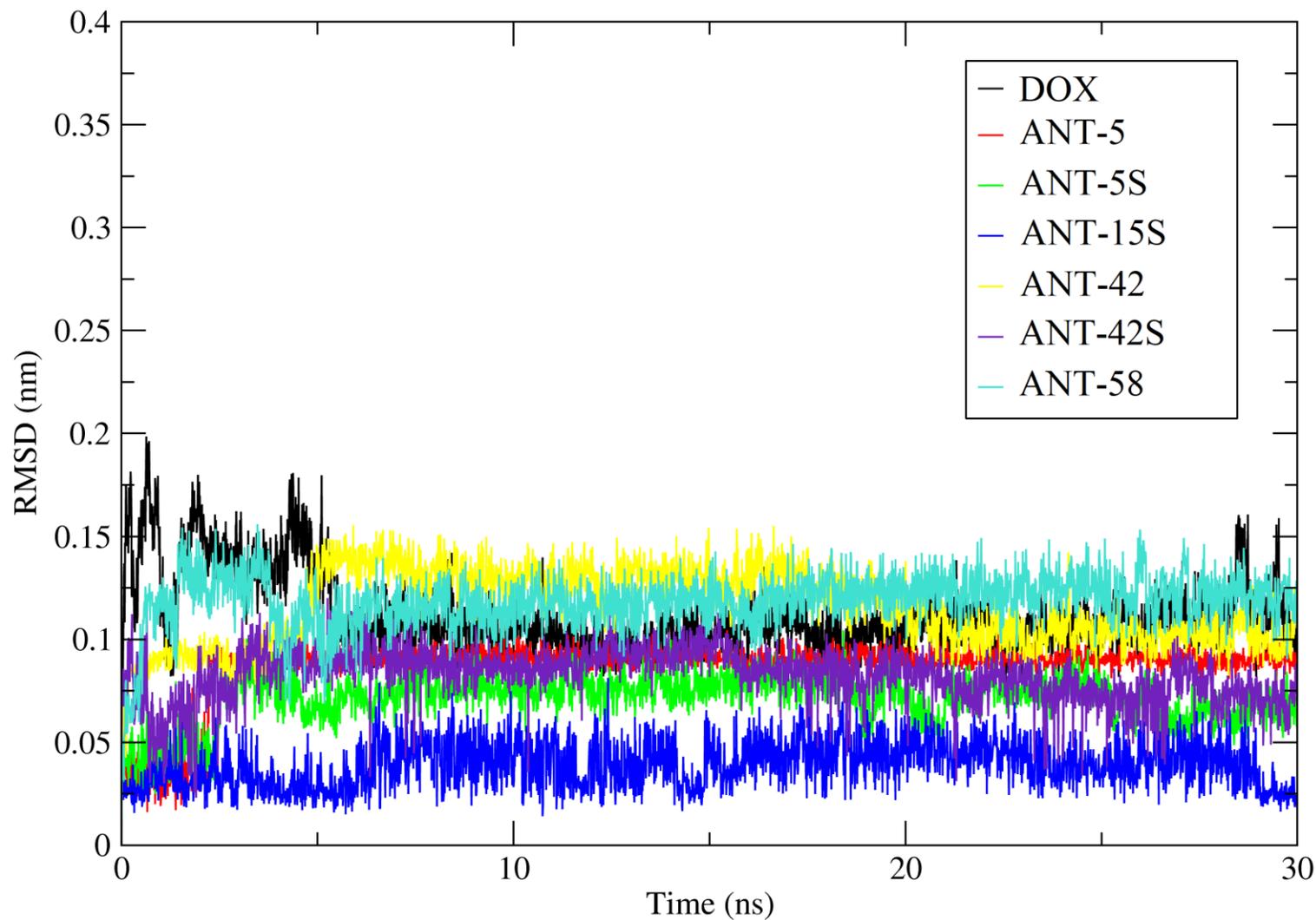
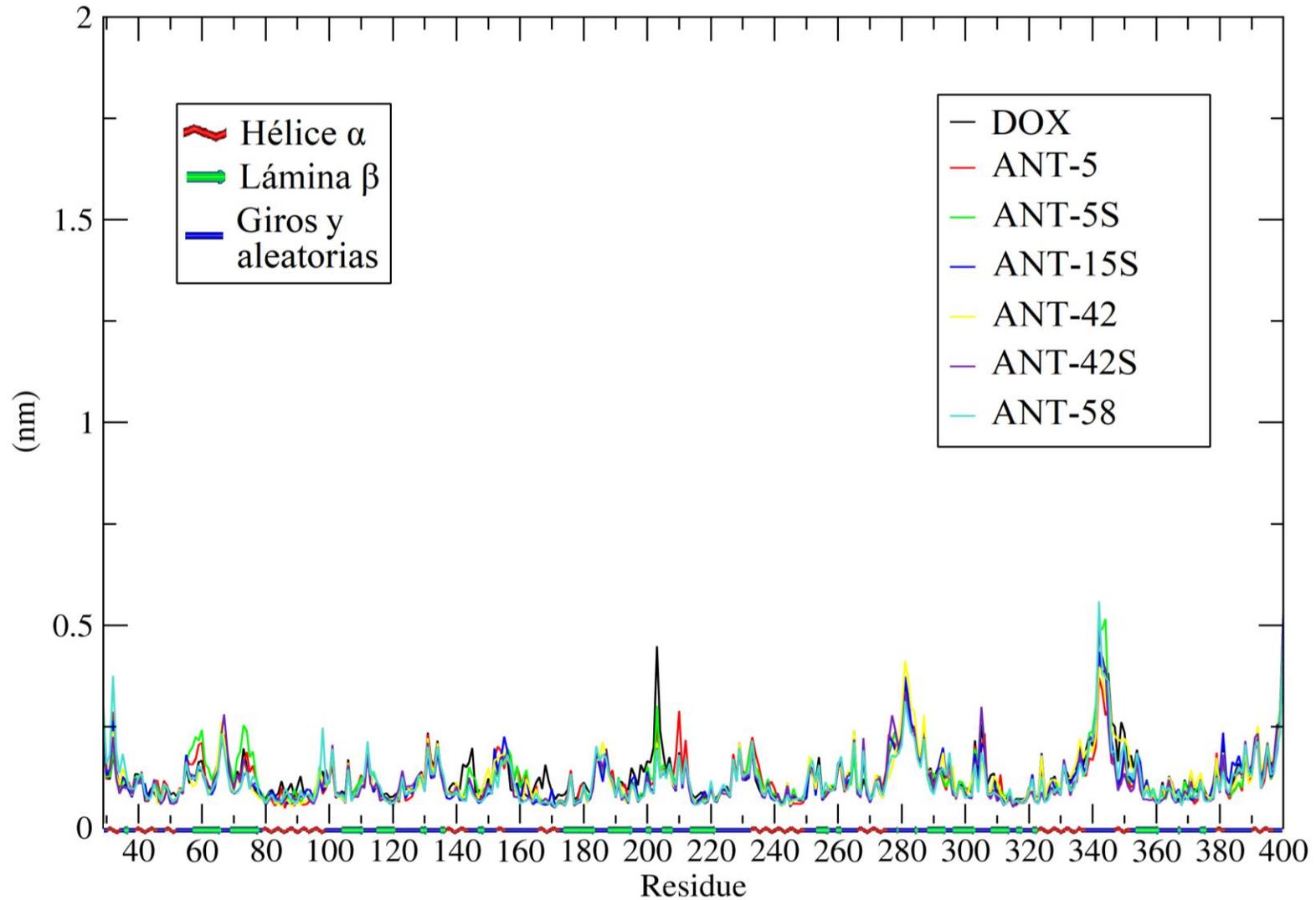


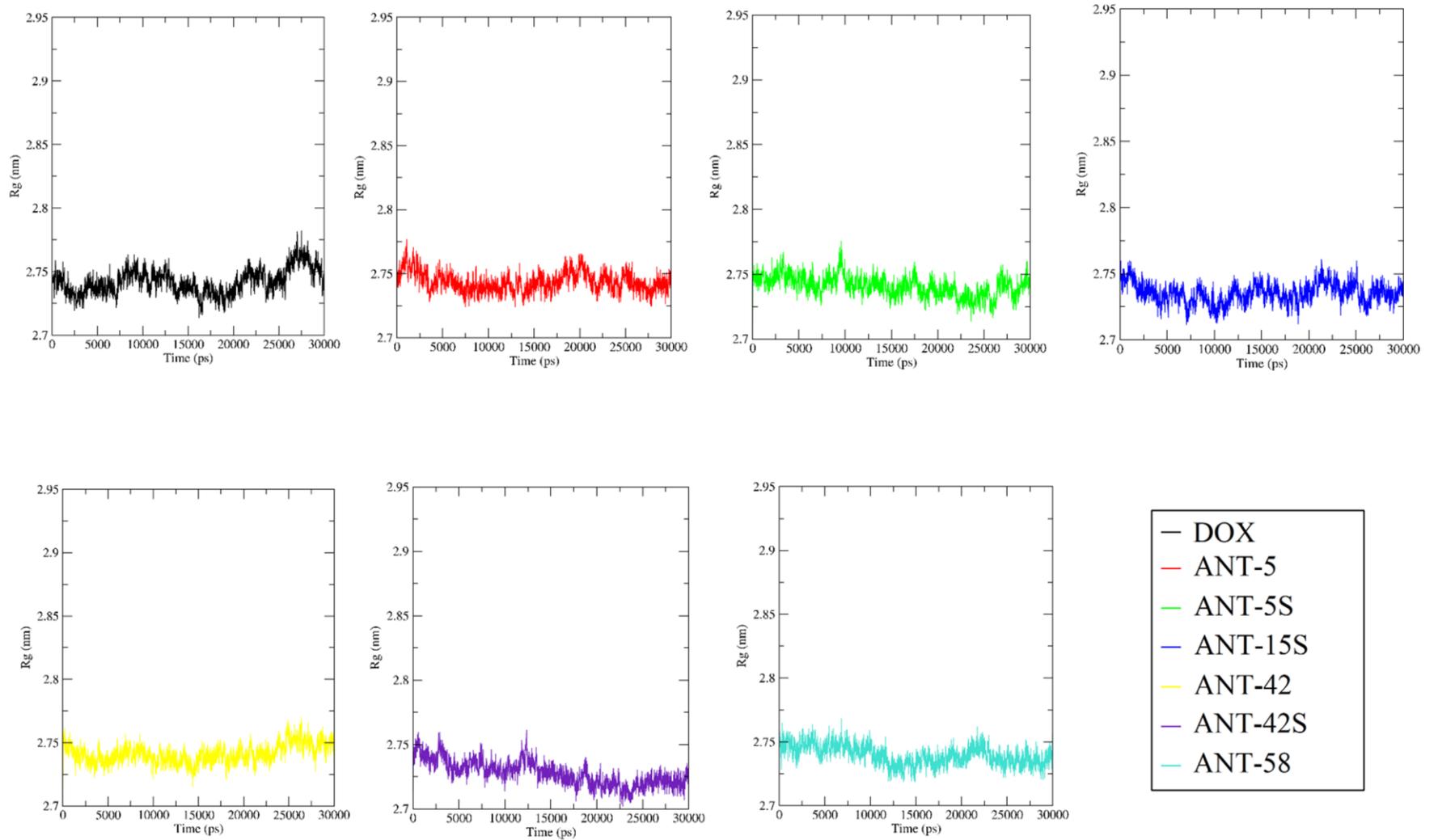
Figura 30. Gráfica comparativa de los RMSD

## Fluctuación cuadrática media



**Figura 31.** Fluctuaciones de los residuos de la subunidad A de la proteína en los distintos complejos

# Radio de giro



**Figura 32.** Radio de giro de la proteína en los distintos complejos a través del tiempo

# Radio de giro

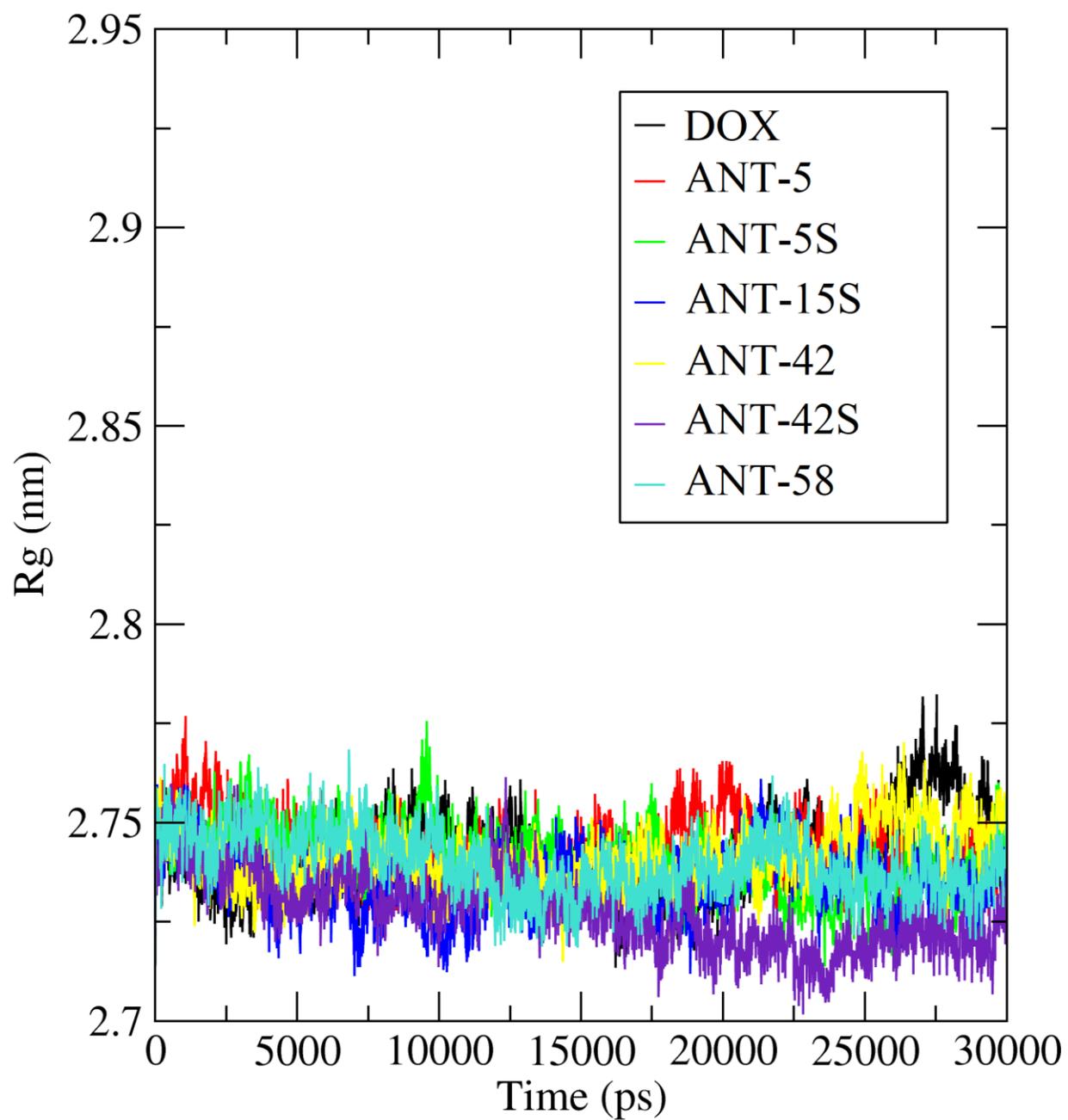


Figura 33. Gráfica comparativa de los Radios de giro

# Enlaces de hidrógeno

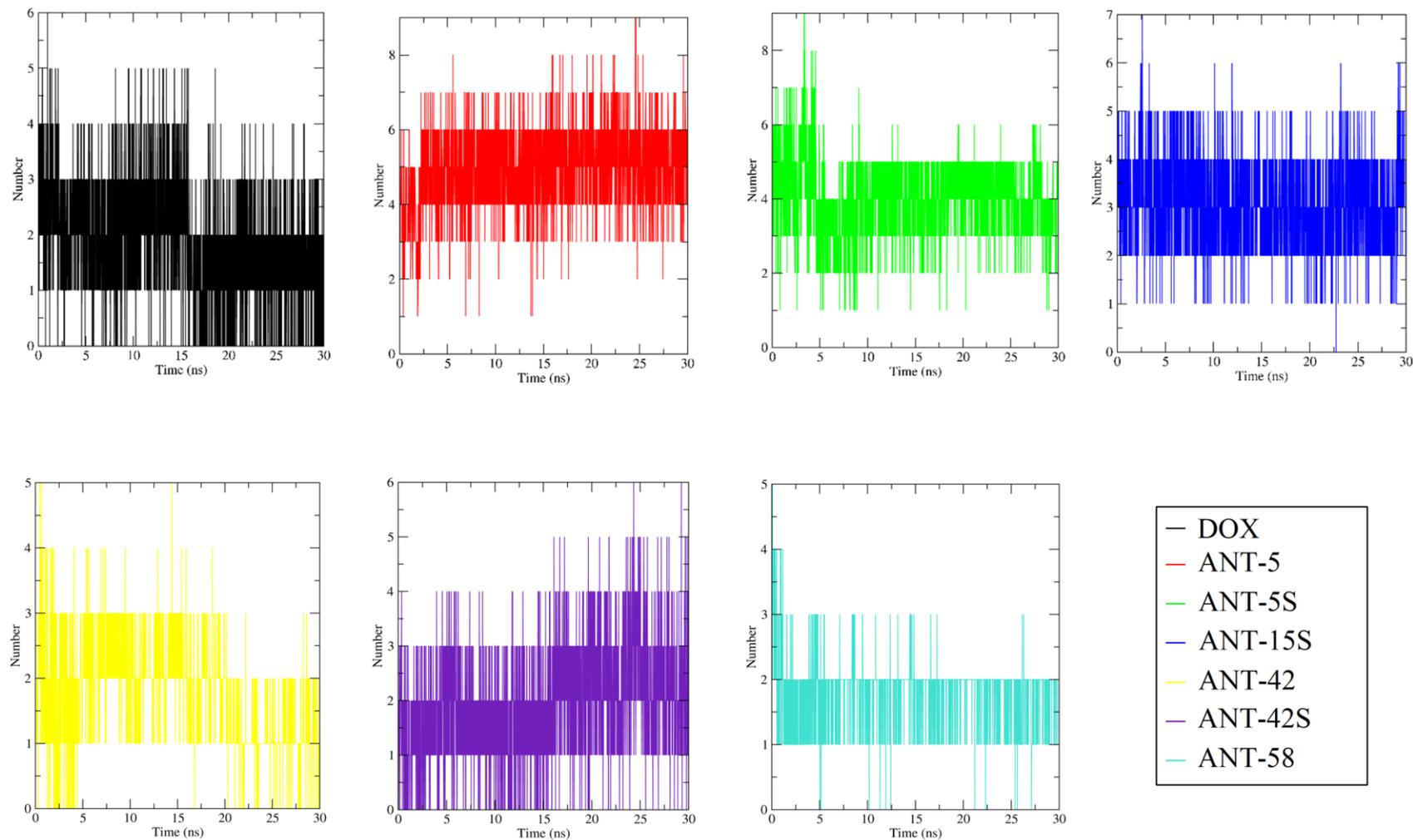
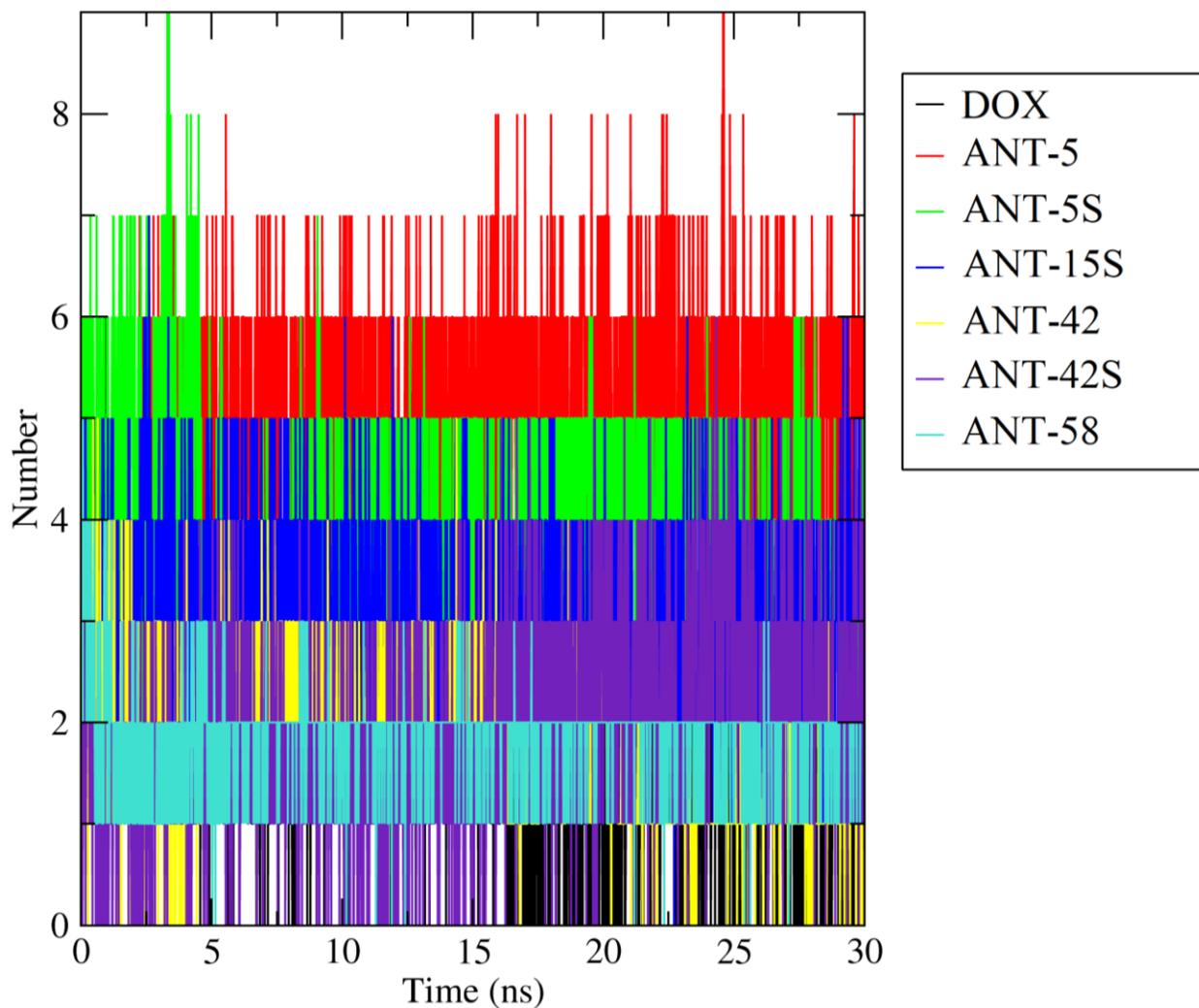


Figura 34. Numero de enlaces de hidrógeno entre proteína y ligando a través del tiempo

## Enlaces de hidrógeno



**Figura 35.** Gráfica comparativa del número de enlaces de hidrógeno en los complejos a través del tiempo

**Tabla 7.** Medias y desviaciones del radio de giro y RMSD de cada complejo a través del tiempo

Complejo	Radio de giro (nm)		RMSD (nm)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
DOX	2.742	0.01003	0.1119	0.01865
ANT-5	2.744	0.00770	0.0867	0.01512
ANT-5S	2.741	0.00815	0.0712	0.01209
ANT-15S	2.735	0.00776	0.0391	0.01160
ANT-42	2.741	0.00766	0.1148	0.01831
ANT-42S	2.728	0.00986	0.0822	0.01283
ANT-58	2.740	0.00789	0.1186	0.01341

## Discusión

Como se puede observar en la tabla uno, el primer conjunto de bioisómeros tuvo probabilidades de actividad biológica muy variables, ya que las moléculas se encuentran en un rango que va desde no tener actividad anticancerígena hasta contar con un 94.8 % de la misma; o, por otro lado, cuentan con probabilidades de inhibir catalíticamente a la topoisomerasa II $\alpha$  que van desde no contar con esta capacidad hasta un 66.9 %. Lo anterior tiene sentido, dado que los reemplazos bioisostéricos extraídos de la base de datos de SwissBioisostere, aunque presentan incrementos de la actividad biológica observada en el estudio de donde se obtuvieron [38], pueden no llegar a estar ligados a una actividad anticancerígena o de inhibición catalítica de la enzima. Además, al observar las probabilidades de actividad contra tipos específicos de cáncer, entre las moléculas selectas existe una clara tendencia a una actividad mayor contra linfoma no Hodgkin y en el tratamiento de cáncer de mama; dos de las indicaciones aprobadas por la FDA [6], esto lleva a la sugerencia de prestar atención a líneas celulares de estos tipos de cáncer durante estudios *in vitro*.

Si pasamos a la tabla 3, mostrando solo los 10 compuestos seleccionados para el acoplamiento molecular junto a su respectiva modificación, las probabilidades de presentar actividad biológica como antineoplásicos son altas, ya que el rango de probabilidad en ese rubro se encuentra entre el 70.2 % y 91.4 %, además, las probabilidades porcentuales de inhibición de la proteína ahora van desde 17.1 % a 66.9 %, e incluso, en esta tabla, se pueden consultar las probabilidades de actividad terapéutica de los compuestos en tipos de cáncer para los que se utilizan antraciclinas, las cuales resultan similares a las de la doxorubicina. También en la tabla 3, se muestra que las moléculas modificadas prácticamente no disminuyen su actividad terapéutica respecto a las originales.

En la tabla 2 se muestran las propiedades fisicoquímicas y toxicológicas de las cincuenta moléculas seleccionadas después del primer filtro, todos los compuestos cuentan con alertas en cuanto a sus propiedades irritantes, razón por lo cual se realizó una modificación estructural, y algunas más cuentan con alertas respecto a mutagenicidad, efectos sobre la reproducción o carcinogénesis, aunque en cualquiera

de estos tres últimos casos se daba por concluido el estudio de los compuestos, para la presencia de irritabilidad se buscó modificar desde la base del núcleo antraciclínico, ya que era la fracción común de las moléculas y contiene a la naftoquinona [30], siendo esto causante de reacciones inespecíficas que pueden llevar a irritación de las mucosas [8, 9], en la tabla 4 se observa que fue posible evitar la predicción de irritabilidad por este medio.

También en la tabla 2, si nos centramos en las propiedades fisicoquímicas de relevancia para los candidatos a fármacos, en la mayoría de los casos las 50 moléculas muestran datos que mejoran, respecto a los de la doxorrubicina, los parámetros considerados por Veber y en las reglas empíricas de Lipinski [43, 44], siendo la excepción el coeficiente de reparto, pero sin llegar a romper estas normas. Por todo lo anterior, es posible inferir que los compuestos propuestos hasta este punto contarán con buena solubilidad y permeabilidad. Además, continuando en la misma tabla, tenemos al valor Drug Score, el cual fluctúa entre 0.022 y 0.358, al incluir distintos parámetros [49], resultó ser una de las herramientas más consideradas al momento de discernir entre bioisómeros, ya en la tabla 4 se puede observar que el rango se redujo, yendo ahora de 0.221 a 0.358 para las diez moléculas seleccionadas, tomando en cuenta un valor de 0.332 para el fármaco de referencia, esto nos indica una posibilidad media cercana a la de doxorrubicina para ser empleables como fármacos. También es notable que este parámetro aumenta en los compuestos modificados, en los que el rango está delimitado desde 0.393 hasta 0.711, de esta manera queda manifiesta la importante contribución que tiene la toxicidad en las puntuaciones menores de los compuestos originales.

En la tabla 4 podemos observar el efecto de la modificación sobre las propiedades fisicoquímicas, siendo disminuciones en el número de aceptores de enlaces de hidrógeno, masa molecular, coeficiente de reparto, y TPSA; estos dos últimos casos son los que más resaltan, al menos en esta fase. Ambas situaciones son favorables, el coeficiente de reparto menor aumenta ligeramente la preferencia predicha de la molécula por el agua; mientras que la disminución del TPSA nos da elementos para especular sobre una mejor absorción intestinal y por tanto una mayor biodisponibilidad,

cabe destacar que en todos los casos el TPSA es menor al del fármaco de referencia (206.08 Å<sup>2</sup>).

Pasando al acoplamiento molecular, para el caso del fármaco de referencia se seleccionó el modo de unión con mayor energía de afinidad por el receptor (véase tabla 5), la cual también se ve respaldada por las interacciones entre la doxorubicina y la topoisomerasa II $\alpha$  (mostradas en la figura 7), dado que tiene una buena cantidad de enlaces de hidrógeno presentes en dicha conformación, los cuales se dan con residuos que han sido descritos como clave en interacciones de inhibición de este sitio catalítico, como es el caso del de los aminoácidos: Arg 98, Asn 120, Lys 157, y Asn 150 [127, 142]. Otra de las interacciones que se presentan y son importantes para el reconocimiento biológico en inhibidores catalíticos de esta enzima son las Cation- $\pi$  con el magnesio [33, 75], y al contar con dos de ellas se fortaleció el uso de este modo de unión por sobre los demás. En menor medida también se considera la contribución de los enlaces de hidrógeno no convencionales con residuos que pueden estar involucrados en las interacciones de inhibidores con este sitio de unión, como es el caso de la asparagina 95 [142].

En contrapunto, se presentan interacciones desfavorables debidas a encuentros de grupos donador-donador y entre cargas positivas, aunados a golpes estéricos, pero este resultado es consecuencia de la técnica de acoplamiento molecular rígido, dado que no considera movimientos en los residuos de aminoácidos, cosa que si hacen técnicas como la dinámica molecular.

Centrándonos en el núcleo de antraciclina de las moléculas bioisostéricas, podemos notar que todas las versiones a las que no se les eliminó la cetona B2 (figuras 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 y 26) muestran enlaces de hidrógeno entre tres residuos importantes y cetonas de la naftoquinona [32, 127, 142], dos de los cuales no presentó la doxorubicina, éstas son: Asn 150 con B1 (véase figura 1, núcleo de antraciclinas), Ala 167 con B2 y Lys 168 con B2, excepto para la antraciclina 58, en cuyo caso es: Asn 150 con B2, Ala 167 con B1 y Lys 168 con B1, este cambio puede deberse a la carga positiva en el sustituyente de la molécula, con este acomodo se evitan los encuentros entre cargas positivas que podrían ocurrir con arginina 98 y/o lisina 157, como en el

caso de la doxorubicina. También fue posible conservar las interacciones catión- $\pi$  en todos los casos (véase figuras 8 a 27), mientras que en el núcleo de las moléculas modificadas (figuras 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25 y 27), solamente se conservan los enlaces de hidrógeno con la asparagina 150, pero esta vez con el hidroxilo C2, dicho cambio puede deberse a que esta orientación permite la formación de enlaces de hidrógeno con otros dos residuos, los cuales resultan ser de relevancia en la inhibición [142, 143], estas interacciones fueron Asp 94 con C2 e Ile 141 con B1, aunque no llegaron a presentarse en todos los casos.

Si nos centramos en los sustituyentes, se observa una clara tendencia a que los oxígenos de grupos hidroxilo y carbonilo interactúen con la asparagina 120, y/o la arginina 98 (figuras 8 a 19, 22, 23, 25 y 27), ambos aminoácidos de relevancia para esta proteína [142, 143], esto nos puede llevar a la prospección de agregar grupos carbonilo, u otros que puedan aceptar enlaces de hidrógeno en la primera posición del sustituyente. Por otra parte, se observa la formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos donadores de las antraciclinas sin modificar y los aminoácidos Lys 123 y/o Thr 215 (figuras 12, 14, 22), también de importancia [142, 143], lo cual muestra que es posible formar enlaces de hidrógeno si colocamos grupos donadores en la tercera posición de una cadena lineal.

Además, en estos sustituyentes tenemos contribuciones de enlaces de hidrógeno no convencionales de distintos aminoácidos de importancia [142, 143], como: Asn 91, Asn 95, Lys 123, Ile 125 y Thr 215. En los casos donde se colocan cadenas más largas, como en las moléculas ANT-58 y ANT-58S (figuras 20 y 21), se añaden más aminoácidos a los involucrados en esta clase de interacciones, siendo las isoleucinas 88 y 188, mismas que se han visto involucradas en interacciones débiles con otros ligandos [127].

Otras interacciones importantes, son las que se muestran en los sustituyentes de las moléculas ANT-42 y ANT-42S (figuras 18 y 19), siendo una interacción par solitario- $\pi$  para ambos casos, a lo que además se añade una interacción catión- $\pi$  para la versión no modificada, esta diferencia seguramente se debe a la orientación distinta de las versiones modificadas mencionada anteriormente. La presencia de estas interacciones

es fácilmente explicable, dado que son los únicos sustituyentes que cuentan con un anillo aromático.

Por parte de las interacciones no favorables tenemos que para el núcleo se dan principalmente en forma de choques estéricos con la glicina 164 en las versiones sin modificar, esto realmente no supone un gran impedimento para el modo de unión propuesto, ya que su cadena lateral es la más simple y en general el aminoácido y/o ligando no requeriría cambiar su conformación drásticamente para evitarlos. Para el caso de los sustituyentes, este tipo de interacciones se dan con la asparagina 120 en moléculas con cadenas de al menos 3 miembros, pero principalmente en el caso de las antraciclinas 42 y 42S (figuras 18 y 19) con los residuos treonina 215 y glicina 124, ya que tiene dos miembros a partir de la posición sustituida y después cuenta con un grupo voluminoso, como es el caso del anillo aromático.

Tomando en cuenta las interacciones descritas, y las energías de unión calculadas (Tabla 6), se seleccionaron las 6 antraciclinas diseñadas con mayor afinidad por la topoisomerasa II $\alpha$ , y se tomó al complejo de la doxorubicina para la siguiente etapa (figura 28).

En la dinámica molecular, para el caso del radio de giro de la topoisomerasa II $\alpha$ , si observamos los gráficos (figuras 32 y 33) y la tabla 7 podemos notar que la doxorubicina junto a la antraciclina 42S son los casos en que existe mayor variación, aunque no es tan considerable; por tanto, este parámetro se mostró relativamente estable a lo largo de la simulación en todos los complejos, debido a que las desviaciones en cada caso son muy pequeñas, dado que esta es una medida de la compacidad, se entiende que la proteína se encuentra plegada de manera estable a lo largo del tiempo de simulación. Al observar la raíz de la fluctuación cuadrática media (figura 31), es posible observar que los movimientos más llamativos que se dieron en esta proteína fueron en las regiones de alta movilidad al ser conformaciones aleatorias, como son los residuos 200 a 204 y los aminoácidos 342 a 346 [144], estos no se ven involucrados en ninguno de los modos de unión mostrados en los complejos acoplados (figuras 8 a 27).

Pasando a los RMSD's en función del tiempo, podemos notar que las medias (véase tabla 7) en todos los casos no son muy altas, por lo cual las conformaciones no se desvían demasiado de la pose inicial, las desviaciones estándar en todos los casos son similares, siendo la menor la de la antraciclina 15S, aun así, esto resulta ser un tanto engañoso, dado que si observamos las gráficas (figura 29 y 30), aunque el parámetro varía en los primeros nanosegundos, en el caso de la antraciclina 5 se mantiene notablemente estable, la mayor estabilidad de esta molécula se ve apoyada en la cantidad de enlaces de hidrógeno (figura 34 y 35), ya que ANT-5 forma entre 6 y 7 de estas interacciones la mayor parte del tiempo, mientras que ANT-15S tiene entre 5 y 6 de ellas. Por otra parte, se observan mayores cambios de RMSD en las moléculas que cuentan con grupos más voluminosos como es el caso de los ciclos en la doxorubicina, la antraciclina 42 y su modificación, mientras que en ANT-58, a pesar de contar con un sustituyente relativamente largo, este efecto no es marcado.

Al comparar las antraciclinas que cuentan con modificación a las que se les realizó la dinámica molecular (ANT-5 y ANT-42), podemos observar en los gráficos (figura 29 y 30), que las versiones modificadas tienden a ser menos estables, ya que sus variaciones de RMSD a través del tiempo oscilan en mayor grado.

Por último, si observamos la cantidad de enlaces de hidrógeno (figura 34 y 35), podemos notar que de entre los 7 complejos, el que contiene a la antraciclina 5 es en el que más se forman, y además se mantienen, lo cual calza con la mayor cantidad de enlaces de hidrógeno del modo de unión resultante para ANT-5 (figura 12) respecto a sus compañeros seleccionados para el estudio de dinámica. Otra observación que es de resaltar en estas gráficas es el caso de la antraciclina 42S, dado que los enlaces de hidrógeno aumentan conforme avanza la simulación, aunque no todos se mantienen y no se puede asegurar que sean con residuos de importancia en la inhibición, esto podría encontrar una explicación en que la molécula buscaría distintas conformaciones al no estar tan anclada a otros aminoácidos dada la ausencia de la cetona B2.

## Conclusiones

Se generó un conjunto de bioisómeros con núcleo de antraciclina, y se seleccionaron aquellos que mejoran las propiedades fisicoquímicas del fármaco de referencia, para así ajustarse a los parámetros considerados por Lipinski y Veber. Además, se logró realizar una modificación que disminuyó las características toxicológicas de estas moléculas.

Se observaron afinidades de unión por el receptor similares a la que presenta doxorubicina, las cuales se sustentan en interacciones supramoleculares de alta energía entre los bioisómeros y la topoisomerasa II $\alpha$ , de ellas destacan las que se llevan a cabo con el núcleo de la molécula, siendo; enlaces de hidrógeno con asparagina 150, alanina 167 y lisina 168; e interacciones catión- $\pi$  con el cofactor magnesio.

El análisis de las trayectorias, obtenidas a lo largo de 30 nanosegundos de dinámica molecular, tomando en cuenta: el radio de giro de la proteína, las fluctuaciones de los aminoácidos, el RMSD de los ligandos y la cantidad de enlaces de hidrógeno, muestra que los complejos formados son estables.

Se hallaron seis compuestos con núcleo de antraciclina, los cuales presentan una potencial actividad anticancerígena, dada por inhibición catalítica de la topoisomerasa II $\alpha$ , cuyas interacciones con este objetivo farmacológico observadas mediante acoplamiento molecular resultan ser de relevancia, y los complejos formados mostraron estabilidad a lo largo de un estudio de dinámica molecular.

## Perspectivas

Realizar dinámicas moleculares con duración de al menos 100 ns.

Parametrizar el magnesio para estudiar las interacciones catión- $\pi$  con los anillos del núcleo de antraciclina mediante estudios de dinámica molecular.

Sintetizar las seis moléculas seleccionadas, y evaluar su actividad biológica *in vitro* en distintas líneas celulares de cáncer.

Realizar estudios de intercalación con DNA para elucidar, de manera experimental, el modo de unión de los compuestos.

## Referencias

1. Cancer today [Internet]. International Agency for Research on Cancer. c2022. Actualizado [2020 Dic]. Revisado [2022 Jul 07] Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020>
2. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer [Internet]. INEGI. c2020. Actualizado [2022 Feb 02]. Revisado [2022 Jul 12] Disponible en: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP\\_CANCER\\_22.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_CANCER_22.pdf)
3. Nenclares, P; Harrington, K. The biology of cancer. *Medicine*. 2020, 48(2): 67–72
4. Matray J. *Cancer Drugs*. Chelsea House. United States of America. 2006. pp. 24-28, 40, 49-50, 56-57, 61
5. Kumar, B; Singh, S; Skvortsova, I; Kumar, V. Promising Targets in Anti-cancer Drug Development: Recent Updates. *Curr Med Chem*. 2017, 24(42): 4729–4752
6. Anthracyclines [Internet]. Statpearls. c2020. Actualizado [2020 Nov 24]. Revisado [2022 Jul 07] Disponible en: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/17663>
7. Marinello, F; Delcuratolo, M; Capranico, G. Anthracyclines as Topoisomerase II Poisons: From Early Studies to New Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2018, 19(11): 3480.
8. Cardinale, D; Iacopo, F; Cipolla, C. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7 (26): 1-14.
9. Pulito, C; Cristaudo, A; Porta, C; Zapperi, S; Blandino, G; Morrone, A. *et al*. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020, 39(1): 210-224.
10. Gaikwad, P; Gandhi, P; Jagdale, M; Kadam, V. The use of bioisosterism in drug design and molecular modification. *Am. J. PharmTech Res*. 2012, 2(4): 1-23
11. Slater, O; Kontoyianni, M. The compromise of virtual screening and its impact on drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14(7):619–637.

12. Salmaso, V; Moro, S. Bridging molecular docking to molecular dynamics in exploring ligand-protein recognition process: An overview. *Front Pharmacol.* 2018, 9(923): 1-16
13. Naqvi, A; Mohammad, T; Hasan, G; Hassan, M. Advancements in docking and molecular dynamics simulations towards ligand-receptor interactions and structure-function relationships. *Curr Top Med Chem.* 2018, 18(20):1755–1768.
14. Cancer [Internet]. World Health Organization. c2022. Actualizado [2022 Feb 03]. Revisado [2022 Jul 12] Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
15. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica. c2019. Actualizado [2020 Feb 04]. Revisado [2022 jul 12] Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
16. Estadística de defunciones registradas de enero a junio de 2021 [Internet]. INEGI. c2022. Actualizado [2022 Ene 24]. Revisado [2022 Jul 21] Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/dr/dr2021.pdf>
17. Fact Sheets Mexico [Internet]. GLOBOCAN. c2020. Actualizado [2020 Dic 05]. Revisado [2020 Ene 07] Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
18. Sánchez C. Conociendo y comprendiendo la Célula cancerosa: fisiopatología del cáncer. *Rev médica Clín Las Condes.* 2013, 24(4): 553-562
19. Hanahan D. Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discov.* 2022, 12(1):31-46
20. Lawrence, M; Stojanov, P; Polak, P; Kryukov, G; Cibulskis, K; Sivachenko, A. *et al.* Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature.* 2013, 499(7457): 214-218.
21. Bast, R; Hait, W; Kufe, D; Weichselbaum, R; Holland, J; Croce, C. *et al.* *Holland-Frei Cancer Medicine.* 9ª ed. John Wiley & Sons. New Jersey, United States of América. 2017. pp. 137, 645, 683

22. Vann, K; Oviatt, A; Osheroff, N. Topoisomerase II poisons: Converting essential enzymes into molecular scissors. *Biochemistry*, 2021, 60(21):1630-1641.
23. Hevener, K; Verstak, T; Lutat, K; Riggsbee, D; Mooney, J. Recent developments in topoisomerase-targeted cancer chemotherapy. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8 (6): 844-861.
24. Baviskar, A, Madaan, C; Preet, R; Mohapatra, P; Jain, V; Agarwal, A. *et al.* N-fused imidazoles as novel anticancer agents that inhibit catalytic activity of topoisomerase II $\alpha$  and induce apoptosis in G1/S phase. *J Med Chem*. 2011, 54(14):5013-5030.
25. Hu, W; Huang, X; Wu, J; Yang, L; Zheng, Y; Shen, Y. *et al.* Discovery of novel topoisomerase II inhibitors by medicinal chemistry approaches. *J Med Chem*, 2018, 61(20):8947-8980.
26. Barrios, V; Radaeva, M; Ho, C; Lee, J; Adomat, H; Lallous, N. *et al.* Optimization of new catalytic topoisomerase II inhibitors as an anti-cancer therapy. *Cancers (Basel)*. 2021, 13(15): 3675.
27. Thorn, C; Oshiro, C; Marsh, S; Hernandez-Boussard, T; McLeod, H; Klein, T. *et al.* Doxorubicin pathways: Pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21(7):440-446.
28. Tuzovic, M; Wu, P; Kianmahd, S; Nguyen K. Natural history of myocardial deformation in children, adolescents, and young adults exposed to anthracyclines: Systematic review and meta-analysis. *Echocardiography*. 2018, 35(7):922-934.
29. Basile, D; Di Nardo, P; Corvaja, C; Garattini, S; Pelizzari, G; Lisanti, C. *et al.* Mucosal injury during anti-cancer treatment: From pathobiology to bedside. *Cancers (Basel)*. 2019, 11(6):857
30. Pouliot, M; Jeanmart, S. Pan assay interference compounds (PAINS) and other promiscuous compounds in antifungal research: Miniperspective. *J Med Chem*. 2016, 59: 497-503.
31. Qin, Y; Meng, L; Hu, C; Duan, W; Zuo, Z; Lin, L. *et al.* Gambogic acid inhibits the catalytic activity of human topoisomerase II $\alpha$  by binding to its ATPase domain. *Mol Cancer Ther*. 2007, 6(9): 2429-2440.

32. Hueso, I; Amesty, Á; Anaissi, L; Lorenzo, I; Machín, F; Estévez, A. Synthesis and biological evaluation of naphthoquinone-coumarin conjugates as topoisomerase II inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017, 27(3): 484-489.
33. Radaeva, M; Dong, X; Cherkasov, A. The use of methods of computer-aided drug discovery in the development of topoisomerase II inhibitors: Applications and future directions. *J Chem Inf Model*. 2020, 60(8): 3703-3721.
34. Jensen, F. Introduction to computational chemistry. 3<sup>a</sup> ed. John Wiley & Sons. Nashville, Tennessee, United States of América. 2017. pp.1-2.
35. Keith, J; Vassilev, V; Cheng, B; Chmiela, S; Gastegger, M; Müller, K. *et al.* Combining machine learning and computational chemistry for predictive insights into chemical systems. *Chem Rev*. 2021, 121(16): 9816-9872.
36. Seddon M, Cosgrove D, Gillet V. Bioisosteric Replacements Extracted from High-Quality Structures in the Protein Databank. *ChemMedChem*. 2018, 13: 607–613
37. Daina, A; Zoete, V. Application of the SwissDrugDesign online resources in virtual screening. *Int J Mol Sci*. 2019, 20(18):4612.
38. Cuozzo, A; Daina, A; Perez, M; Michielin, O; Vincent Zoete, V. SwissBioisostere 2021: updated structural, bioactivity and physicochemical data delivered by a reshaped web interface. *Nucleic Acids Res*. 2022, 50(D1): 1382-1390.
39. Druzhilovskiy, D; Rudik, A; Filimonov, D; Glorizova T; Lagunin, A; Dmitriev, A. *et al.* Computational platform Way2Drug: from the prediction of biological activity to drug repurposing. *Russ Chem Bull*. 2017, 66(10):1832-1841.
40. Medina, J; Fernández, E; Naveja, J. Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. *Educ quím*. 2015, 26(3):180-186.
41. Varnek, A; Tropsha, A. Chemoinformatics approaches to virtual screening. Royal Society of Chemistry. Cambridge, Inglaterra. 2008. pp. 201-202
42. Calculation of Molecular Physicochemical Properties [Internet]. Molinspiration Cheminformatics. c2022. Actualizado [2020 Jun 01]. Revisado [2022 Ago 17] Disponible en: <https://www.molinspiration.com/services/properties.html>

43. Lipinski, C; Lombardo, F; Dominy, B; Feeney, P. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997, 23(1-3): 3-25
44. Taylor, J; Triggle, D. *Comprehensive Medicinal Chemistry II. Volumen 5.* Elsevier. New York, United States of América. 2006. pp. 582, 598, 682-685.
45. Ertl, P; Rohde, B; Selzer, P. Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *J Med Chem.* 2000, 43(20):3714-3717.
46. López, E; Naveja, J; Medina, J. DataWarrior: an evaluation of the open-source drug discovery tool. *Expert Opin Drug Discov.* 2019,14(4):335-341.
47. Sander, T; Freyss, J; von Korff, M; Rufener, C. DataWarrior: an open-source program for chemistry aware data visualization and analysis. *J Chem Inf Model.* 2015, 55(2):460-473.
48. Toxicity Risk Assessment [Internet]. DataWarrior User Manual. c2022. Actualizado [2021 May]. Revisado [2022 Ago 17] Disponible en: <https://openmolecules.org/properties/properties.html#tox>
49. OSIRIS Property Explorer [Internet]. Organic Chemistry Portal. c2022. Actualizado [2009 Nov 21]. Revisado [2022 Ago 17] Disponible en: <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
50. RTECS [Internet]. Quimica.es. c2022. Actualizado [2014 May 01]. Revisado [2022 Ago 17]. Disponible en: <https://www.quimica.es/enciclopedia/RTECS.html>
51. Li, H; Sze, K-H; Lu, G; Ballester P. Machine-learning scoring functions for structurebased virtual screening. *WIREs Comput Mol Sci.* 2020: e1478.
52. Filgueira, W. *Docking Screens for Drug Discovery.* Humana Presa. New York, United States of América. 2019. pp. 1
53. Goodsell, D; Dutta, S; Voigt, M; Zardecki, C; Burley, S. Molecular explorations of cancer biology and therapeutics at PDB-101. *Oncogene.* 2022, 41(38): 4333-4335
54. RCSB Protein Data Bank. 1ZXM [Internet]. Rcsb.org. Actualizado [2011 Jul 13]. Revisado [2022 Ago 21]. Disponible en: <https://www.rcsb.org/structure/1ZXM>

55. Wei, H; Ruthenburg, A; Bechis, S; Verdine, G. Nucleotide-dependent domain movement in the ATPase domain of a human type IIA DNA topoisomerase. *J Biol Chem.* 2005, 280(44): 37041-37047.
56. Wavefunction, Inc. & Q-CHEM, INC. Spartan 08 Tutorial and User's Guide [Internet]. 24 Jun 2009. pp.1-2,252 Disponible en: [https://downloads.wavefun.com/Spartan08Manual\\_New.pdf](https://downloads.wavefun.com/Spartan08Manual_New.pdf)
57. Thiel, W. Semiempirical quantum-chemical methods: Semiempirical quantum-chemical methods. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci.* 2014, 4(2):145-157.
58. Poupaeert, J; Couvreur, P. A computationally derived structural model of doxorubicin interacting with oligomeric polyalkylcyanoacrylate in nanoparticles. *J Control Release.* 2003, 92(1-2):19-26.
59. Monteagudo, E; Madami, A; Animati, F; Lombardi, P; Arcamone, F. Conformational analysis of 4-demethoxy-7-O-[2,6-dideoxy-4-O-(2,3,6-trideoxy-3-amino- $\alpha$ -L-lyxohexopyranosyl)- $\alpha$ -L-lyxohexopyranosyl]adriamicinone, the first doxorubicin disaccharide analogue to be reported. *Carbohydr. Res.* 1997, 300(1): 11-16.
60. González, I; Aguayo, R; Sorroza, K; Solano, J; Porcu, P; Rivera, E. *et al.* Conformational analysis by NMR and molecular dynamics of adamantane-doxorubicin prodrugs and their assemblies with  $\beta$ -cyclodextrin: A focus on the design of platforms for controlled drug delivery. *Bioorg Med Chem.* 2020, 28(13): 115510.
61. Stewart, J. Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. *J Comput Chem.* 1989, 10(2): 209-220.
62. Stewart, J. Optimization of parameters for semiempirical methods. III extension of PM3 to be, mg, Zn, Ga, Ge, as, Se, Cd, in, Sn, Sb, Te, Hg, Tl, Pb, and bi. *J Comput Chem.* 1991, 12(3): 320-341.
63. Lewars, E. *Computational chemistry: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics.* 2<sup>a</sup> ed. Springer. Dordrecht, Países Bajos, 2010. pp. 393-397, 400, 410, 413
64. Brink, T; Exner, T. pK(a) based protonation states and microspecies for protein-ligand docking. *J Comput Aided Mol Des.* 2010, 24(11): 935-942.

65. pKa calculation [Internet]. Chemaxon.com. Actualizado [2011 Jul 13]. Revisado [2022 Sep 01]. Disponible en: <https://docs.chemaxon.com/display/docs/pka-calculation.md>
66. Milo, R; Phillips, R. Cell biology by the numbers. CRC Press. Boca Ratón, FL, Estados Unidos de América, 2015. pp. 89
67. Ramírez, D; Caballero, J. Is it reliable to take the molecular docking top scoring position as the best solution without considering available structural data? *Molecules*. 2018, 23(5): 1038-1055
68. Huang, S; Grinter, S; Zou, X. Scoring functions and their evaluation methods for protein-ligand docking: recent advances and future directions. *Phys Chem Chem Phys*. 2010, 12(40):12899-12908.
69. Bio CLC. Molegro virtual docker user manual MVD 2013.6.0. 13 Dic 2013. pp. 148-150, 198-204, 207-209, 210, 248-249
70. Kirk, D. Graphics gems III. Academic Press. New York, United States of América. 1992. pp. 128
71. Storn, R; Price, K. Differential Evolution – A Simple and Efficient Heuristic for global Optimization over Continuous Spaces. *J Glob Optim*. 1997, 11(4): 341-359.
72. Yang, J; Chen, C. GEMDOCK: a generic evolutionary method for molecular docking. *Proteins*. 2004, 55(2): 288-304
73. Jiménez, J; Škalič, M; Martínez, G; De Fabritiis, G. KDEEP: Protein-ligand absolute binding affinity prediction via 3D-convolutional neural networks. *J Chem Inf Model*. 2018, 58(2): 287-296.
74. BIOVIA Discovery Studio 2021 Help. View Interactions tools. 23 Oct 2020.
75. Rana, S; Sahoo, A; Kumar, B. Structural complexes of the agonist, inverse agonist and antagonist bound C5a receptor: insights into pharmacology and signaling. *Mol Biosyst*. 2016, 12(5): 1586-1599.
76. Dougherty, D. The cation- $\pi$  interaction. *Acc Chem Res*. 2013, 46(4): 885–93.
77. Gallivan, J; Dougherty, D. Cation- $\pi$  interactions in structural biology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999, 96(17): 9459-9464.

78. Stojanovic, S; Zlatovic, M. Investigations on the role of cation- $\pi$  interactions in active centers of superoxide dismutase. *J Serb Chem Soc.* 2022, 87(4): 465-477.
79. Molecular interactions (noncovalent interactions) [Internet]. Gatech.edu. Actualizado [2021 Ago 10]. Revisado [2022 Sep 08]. Disponible en: [https://williams.chemistry.gatech.edu/structure/molecular\\_interactions/mol\\_int.html](https://williams.chemistry.gatech.edu/structure/molecular_interactions/mol_int.html)
80. Emamian, S; Lu, T; Kruse, H; Emamian, H. Exploring nature and predicting strength of hydrogen bonds: A correlation analysis between atoms-in-molecules descriptors, binding energies, and energy components of symmetry-adapted perturbation theory. *J Comput Chem.* 2019, 40(32): 2868-2881.
81. Zhou, P; Huang, J; Tian F. Specific Noncovalent Interactions at Protein-Ligand Interface: Implications for Rational Drug Design. *Curr Med Chem.* 2012, 19(2): 226-238.
82. Ghosh, A; Yan, H. Hydrogen bond analysis of the EGFR-ErbB3 heterodimer related to non-small cell lung cancer and drug resistance. *J Theor Biol.* 2019, 464: 63-71.
83. Calhorda, M. Weak hydrogen bonds: theoretical studies. *J Am Chem Soc.* 1992, 114(26): 10146-10154.
84. Steiner, T; Saenger, W. Geometry of C-H $\cdots$ O hydrogen bonds in carbohydrate crystal structures. Analysis of neutron diffraction data. *J Am Chem Soc.* 1992, 114(26): 10146-10154.
85. Steiner, T; Koellner, G. Hydrogen bonds with pi-acceptors in proteins: frequencies and role in stabilizing local 3D structures. *J Mol Biol.* 2001, 305(3):535–57.
86. Novotný, J; Bazzi, S; Marek, R; Kozelka, J. Lone-pair- $\pi$  interactions: analysis of the physical origin and biological implications. *Phys Chem Chem Phys.* 2016, 18(28): 19472-19481
87. Nijamudheen, A; Jose, D; Shine, A; Datta, A. Molecular balances based on aliphatic CH- $\pi$  and lone-pair- $\pi$  interactions. *J Phys Chem Lett.* 2012, 3(11):1493-1496.

88. Geboes, Y; De Proft, F; Herrebout, W. Lone pair... $\pi$  interactions involving an aromatic  $\pi$ -system: Complexes of hexafluorobenzene with dimethyl ether and trimethylamine. *Chem Phys Lett.* 2016, 647: 26-30.
89. Breberina, L; Milčić, M; Nikolić, M; Stojanović, S. Contribution of anion- $\pi$  interactions to the stability of Sm/LSm proteins. *J Biol Inorg Chem.* 2015, 20(3): 475-485.
90. Giese, M; Albrecht, M. Alkyl-alkyl interactions in the periphery of supramolecular entities: From the evaluation of weak forces to applications. *ChemPlusChem.* 2020, 85(4):715-724.
91. Ribas, J; Cubero, E; Luque, F; Orozco, M. Theoretical study of alkyl- $\pi$  and aryl- $\pi$  interactions. Reconciling theory and experiment. *J Org Chem.* 2002, 67(20): 7057-7065.
92. Pooventhiran, T; Bhattacharyya, U; Rao, D; Chandramohan, V; Karunakar, P; Irfan, A. *et al.* Detailed spectra, electronic properties, qualitative non-covalent interaction analysis, solvatochromism, docking and molecular dynamics simulations in different solvent atmosphere of cenobamate. *Struct Chem.* 2020, 31(6): 2475-2485.
93. Gómez, J; Robles, A; Assongba, G; Garrido, N; Gatica, N. Some remarks about the relationships between the common skeleton concept within the Klopman-Peradejordi-Gómez QSAR method and the weak molecule-site interactions. *J. Chem. Res.* 2020, 5(2): 32-52.
94. Bosnich, B. Molecular graphics and asymmetric catalysis. *Pure Appl Chem.* 1990, 62(6): 1131-1134.
95. Hollingsworth, S; Dror, R. Molecular dynamics simulation for all. *Neuron.* 2018, 99(6): 1129-1143.
96. GROMACS development team. GROMACS Documentation Release 2021.5. 14 Ene 2022. pp. 43, 135-136, 140-141, 296, 304-305, 309, 315, 319, 323, 324-325, 3331-333, 335-336, 492-493.

97. Baby, A; Xavier, D; Varghese, S; Mathew, D. Molecular descriptors of certain repurposed drugs used for treating black fungus, White fungus and plague (black death). *Adv. math. sci. appl.* 2022, 21(8): 4333-4357
98. Nguyen, D; Cang, Z; Wei, G. A review of mathematical representations of biomolecular data. *Phys Chem Chem Phys.* 2020, 22(8): 4343-4367.
99. Sousa, A; Vranken, W. ACPYPE - AnteChamber PYthon Parser interfacE. *BMC Res Notes.* 2012, 5(1): 367-374
100. Acypype server [Internet]. Bio2byte.be. Actualizado [2021 Ago 10]. Revisado [2022 Nov 26]. Disponible en: <https://www.bio2byte.be/acypype/>
101. Wang, J; Wolf, R; Caldwell, J; Kollman, P; Case, D. Development and testing of a general amber force field. *J Comput Chem.* 2004, 25(9): 1157-1174.
102. Noy, A; Maxwell, A; Harris, S. Interference between triplex and protein binding to distal sites on supercoiled DNA. *Biophys J.* 2017, 112(3): 523-531.
103. Mahalapbutr, P; Chusuth, P; Kungwan, N; Chavasiri, W; Wolschann, P; Rungrotmongkol, T. Molecular recognition of naphthoquinone-containing compounds against human DNA topoisomerase II $\alpha$  ATPase domain: A molecular modeling study. *J Mol Liq.* 2017, 247: 374-385.
104. Verma, K; Mahalapbutr, P; Auepattanapong, A; Khaikate, O; Kuhakarn, C; Takahashi, K. *et al.* Molecular dynamics simulations of sulfone derivatives in complex with DNA topoisomerase II $\alpha$  ATPase domain. *J Biomol Struct Dyn.* 2022, 40(4): 1692-1701.
105. Xu, B; Wang, L; González, L; Wang, Y; Xu, J; Yuan, Y. Antiviral activity of (+)-rutamarin against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus by inhibition of the catalytic activity of human topoisomerase II. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014, 58(1): 563-573.
106. Lindorff, K; Piana, S; Palmo, K; Maragakis, P; Klepeis, J; Dror, R. *et al.* Improved side-chain torsion potentials for the Amber ff99SB protein force field: Improved Protein Side-Chain Potentials. *Proteins.* 2010, 78(8): 1950-1958.

107. Hornak, V; Abel, R; Okur, A; Strockbine, B; Roitberg, A; Simmerling, C. Comparison of multiple Amber force fields and development of improved protein backbone parameters. *Proteins*. 2006, 65(3): 712-725.
108. Cornell, W; Cieplak, P; Bayly, C; Gould, I; Merz, K; Ferguson, D. *et al.* A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules. *J Am Chem Soc*. 1995, 117(19): 5179-5197.
109. Kirby, B. *Micro- and nanoscale fluid mechanics: Transport in microfluidic devices*. Cambridge University Press. Cambridge, Inglaterra. 2016. pp. 489.
110. Mao, Y; Zhang, Y. Nonequilibrium molecular dynamics simulation of nanobubble growth and annihilation in liquid water. *Nanoscale Microscale Thermophys Eng*. 2013, 17(2):79-91.
111. Tavakoli, N; Ghalandari, B; Badalkhani-Khamseh, F; Ding, X; Divsalar, A. Molecular dynamics simulation study on the effect of oxali-palladium as a catalytic inhibitor of human topoisomerase II $\alpha$ . *Iran J Sci Technol Trans A Sci*. 2022, 46(6): 1575-1582.
112. Ayyamperumal, S; Dj, D; Tallapaneni, V; Mohan, S; S, B; Selvaraj, J. *et al.* Molecular docking analysis of  $\alpha$ -Topoisomerase II with  $\delta$ -Carboline derivatives as potential anticancer agents. *Bioinformation*. 2021, 17(1): 249-265.
113. Chen, S; Huang, N; Lin, J; Wu, C; Wang, Y; Yu, Y. *et al.* Structural insights into the gating of DNA passage by the topoisomerase II DNA-gate. *Nat Commun*. 2018, 9(1): 3085-3098
114. Di Dato, A. *Application of Computational Methods for the Design of New Potential Therapeutic Agents*. Tesis doctoral. Nápoles, Italia: University of Naples Federico II; 2017.
115. Andleeb, S; Imtiaz-ud-Din, I-U-D; Rauf, M; Azam, S; Badshah, A; Sadaf, H. *et al.* A one-pot multicomponent facile synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-thione derivatives using triphenylgermane as a catalyst and its binding pattern validation. *RSC Adv*. 2016, 6(83): 79651-79661.

116. Yadav, P; Lal, K; Kumar, L; Kumar, A; Kumar, A; Paul, A. *et al.* Synthesis, crystal structure and antimicrobial potential of some fluorinated chalcone-1,2,3-triazole conjugates. *Eur J Med Chem.* 2018, 155: 263-274.
117. Bussi, G; Donadio, D; Parrinello, M. Canonical sampling through velocity rescaling. *J Chem Phys.* 2007, 126(1): 126-132.
118. Di Micco, S; Masullo, M; Bandak, A; Berger, J; Riccio, R; Piacente, S. *et al.* Garcinol and related polyisoprenylated benzophenones as topoisomerase II inhibitors: Biochemical and molecular modeling studies. *J Nat Prod.* 2019, 82(10): 2768-2779.
119. Zhou, K; Liu, B. *Molecular dynamics simulation: Fundamentals and applications.* Elsevier Science Publishing. Filadelfia, Estados Unidos de América. 2022. pp. 28, 84-86
120. Ogrizek, M; Janežič, M; Valjavec, K; Perdih, A. Catalytic mechanism of ATP hydrolysis in the ATPase domain of human DNA topoisomerase II $\alpha$ . *J Chem Inf Model.* 2022, 62(16): 3896-3909.
121. Bergant, K; Janežič, M; Štampar, M; Žegura, B; Filipič, M; Perdih, A. Substituted 4,5'-bithiazoles as catalytic inhibitors of human DNA topoisomerase II $\alpha$ . *J Chem Inf Model.* 2020, 60(7):3662-3678.
122. Ciccotti, G; Hoover, W. *Practical Algorithms for Dynamic Simulation, in Molecular-Dynamics Simulations of Statistical-Mechanical Systems.* Enrico Fermi Summer School. Varenna, Italia. 1986. pp 57-58, 64
123. Hess, B; Bekker, H; Berendsen, H; Fraaije, J. LINCS: A linear constraint solver for molecular simulations. *J Comput Chem.* 1997, 18(12):1463-1472.
124. Legina, M; Nogueira, J; Kandioller, W; Jakupec, M; González, L; Keppler, B. Biological evaluation of novel thiomaltol-based organometallic complexes as topoisomerase II $\alpha$  inhibitors. *J Biol Inorg Chem.* 2020, 25(3): 451-465.
125. Dubey, A; Singh, V; Doharey, P; Sk, M; Samantha, S; Nema, V. *et al.* Modulating catalytic activity of human topoisomerase II  $\alpha$  enzyme by fluorescent gold nanoclusters. *Int J Biol Macromol.* 2021, 170: 523-531.

126. Arévalo, J; Amorim, J. Virtual screening, optimization and molecular dynamics analyses highlighting a pyrrolo[1,2-a]quinazoline derivative as a potential inhibitor of DNA gyrase B of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Rep.* 2022, 12(1):4742.
127. Gholampour, M; Seradj, H; Pirhadi, S; Khoshneviszadeh, M. Novel 2-amino-1,4-naphthoquinone hybrids: Design, synthesis, cytotoxicity evaluation and in silico studies. *Bioorg Med Chem.* 2020, 28(21):115718.
128. Kuriappan, J; Osheroff, N; De Vivo, M. Smoothed potential MD simulations for dissociation kinetics of etoposide to unravel isoform specificity in targeting human topoisomerase II. *J Chem Inf Model.* 2019, 59(9): 4007-4017.
129. Arencibia, J; Brindani, N; Franco, S; Nigro, M; Kuriappan, J; Ottonello, G. *et al.* Design, synthesis, dynamic docking, biochemical characterization, and in vivo pharmacokinetics studies of novel topoisomerase II poisons with promising antiproliferative activity. *J Med Chem.* 2020, 63(7):3508-3521.
130. Allen, M; Tildesley, D. *Computer Simulation of Liquids.* Clarendon Press. Oxford, Inglaterra. 1989. pp. 147-148.
131. Mainassara, A; Besseron, X; Rousset, A; Qi, F; Peters, B. Local Verlet buffer approach for broad-phase interaction detection in Discrete Element Method [Internet]. Esch-sur-Alzette, Luxemburgo. Publicado [25 Aug 2022]. Revisado [23 Dic 2022]. Disponible en: <http://arxiv.org/abs/2208.13770>
132. Boateng, H. Periodic Coulomb tree method: An alternative to parallel particle mesh Ewald. *J Chem Theory Comput.* 2020, 16(1): 7-17.
133. Pogorelčnik, B; Brvar, M; Žegura, B; Filipič, M; Solmajer, T; Perdih, A. Discovery of mono- and disubstituted 1H-pyrazolo[3,4]pyrimidines and 9H-purines as catalytic inhibitors of human DNA topoisomerase II $\alpha$ . *ChemMedChem.* 2015, 10(2): 345-359.
134. Ewald P. Die Berechnung optischer und elektrostatischer Gitterpotentiale. *Ann Phys.* 1921, 369(3): 253-287.
135. Nicolás, B. *Propiedades Interfaciales del Ácido Sulfhídrico.* Tesis de licenciatura. Estado de México, México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2017.

136. Zhou, K; Liu, B. Molecular dynamics simulation: Fundamentals and applications. Elsevier Science Publishing. Filadelfia, Estados Unidos de América. 2022. pp. 86
137. Sargsyan, K; Grauffel, C; Lim, C. How molecular size impacts RMSD applications in molecular dynamics simulations. *J Chem Theory Comput.* 2017, 13(4): 1518-1524
138. Joshi, T; Joshi, T; Sharma, P; Chandra, S; Pande, V. Molecular docking and molecular dynamics simulation approach to screen natural compounds for inhibition of *Xanthomonas oryzae* pv. *Oryzae* by targeting peptide deformylase. *J Biomol Struct Dyn.* 2021, 39(3): 823-840.
139. Fuglebakk, E; Echave, J; Reuter, N. Measuring and comparing structural fluctuation patterns in large protein datasets. *Bioinformatics.* 2012, 28(19): 2431-2440.
140. Singh, D. editor. *Computer-Aided Drug Design.* Springer. Singapur, Singapur. 2020. pp. 149-150.
141. Tan, K; Singh, K; Hazra, A; Madhusudhan, M. Peptide bond planarity constrains hydrogen bond geometry and influences secondary structure conformations. *Curr Res Struct Biol.* 2021, 3: 1-8.
142. Pogorelčnik, B; Janežič, M; Sosič, I; Gobec, S; Solmajer, T; Perdih, A. 4,6-Substituted-1,3,5-triazin-2(1H)-ones as monocyclic catalytic inhibitors of human DNA topoisomerase II $\alpha$  targeting the ATP binding site. *Bioorg Med Chem.* 2015, 23(15): 4218-4229.
143. Jha, V; Bhosale, A; Kapadia, P; Bhargava, A; Marick, A; Charania, Z. *et al.* Multitargeted molecular docking study of phytochemicals on hepatocellular carcinoma. *J Appl Biol Biotechnol.* 2022, 11(1): 116-130
144. P11388 TOP2A\_HUMAN [Internet]. Uniprot. Actualizado [2022 Dic 14]. Revisado [2023 Ene 06]. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P11388/entry>

## Anexos

### Anexo A

Totalidad de los bioisómeros generados.

**Tabla 8.** Código SMILES de las 200 moléculas iniciales

Molécula	Código SMILES
ANT-1	<chem>O=C(CO)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-2	<chem>O=C(O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-3	<chem>CC(=O)SCC(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-4	<chem>O=C(CS)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-5	<chem>O=C(CNO)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-6	<chem>NCCC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-7	<chem>NS(=O)(=O)OC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-8	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(c2nnn[nH]2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-9	<chem>O=NC(CBr)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-10	<chem>CCSCC(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-11	<chem>CON=C(CBr)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-12	<chem>O=C(Cl)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-13	<chem>O=c3c1cccc1c(=O)c4c(O)c2CC(O)(S(=O)CCl)CCc2c(O)c34</chem>
ANT-14	<chem>O=C(CBr)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-15	<chem>NCC(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-16	<chem>O=C(N1CCOCC1)C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-17	<chem>O=C(Nc1ccn[nH]1)C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-18	<chem>C=CCC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-19	<chem>O=c3c1cccc1c(=O)c4c(O)c2CC(O)CCc2c(O)c34</chem>
ANT-20	<chem>CC(=O)NC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-21	<chem>CC(C)c5nc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)no5</chem>
ANT-22	<chem>Cc5nc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)no5</chem>
ANT-23	<chem>CCc5nc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)no5</chem>
ANT-24	<chem>O=C(Nc1nccs1)C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-25	<chem>NNC(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-26	<chem>O=c3c1cccc1c(=O)c4c(O)c2CC(O)(O)CCc2c(O)c34</chem>
ANT-27	<chem>CC(C)(O)C(CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C(=O)O</chem>
ANT-28	<chem>O=C(O)C(Cc1cccc1)CC5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-29	<chem>C=CCC(CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C(=O)O</chem>
ANT-30	<chem>C#CCC(C(=O)O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-31	<chem>C#CCC(CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C(=O)O</chem>
ANT-32	<chem>O=C5CN(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C(=O)CN5</chem>
ANT-33	<chem>O=C5CN(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)CCN5</chem>
ANT-34	<chem>O=C5NCCN(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C5=O</chem>

**Tabla 8.** Código SMILES de las 200 moléculas iniciales (Continuación)

<b>Molécula</b>	<b>Código SMILES</b>
ANT-35	<chem>O=C(NCC(O)C1CC1)C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-36	<chem>CN(C)CCC(=O)NC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-37	<chem>CC(C)c5ccc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)cc5</chem>
ANT-38	<chem>COc5ccc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)c(OC)c5OC</chem>
ANT-39	<chem>CCOc5ccc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)cc5OCC</chem>
ANT-40	<chem>CC(=O)Oc1cccc1C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-41	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(c2ccc(l)cc2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-42	<chem>O=C(Nc1ccnnc1)C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-43	<chem>O=C(Nc2ccc1[nH]ccc1c2)C6(O)CCc5c(O)c4c(=O)c3cccc3c(=O)c4c(O)c5C6</chem>
ANT-44	<chem>CN5CCC(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)CC5</chem>
ANT-45	<chem>CN1CCCC1C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-46	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(c2nsc(Cl)n2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-47	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(S(=O)(=O)C2c(Cl)cccc2Cl)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-48	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(S(=O)(=O)NCCN2CCOCC2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-49	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(c2co2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-50	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(n2cnnc2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-51	<chem>COc1cccc1OC5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-52	<chem>O=c5c1cccc1c(=O)c6c(O)c4CC(O)(Oc2cccc3cccc23)CCc4c(O)c56</chem>
ANT-53	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(Oc2ccncc2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-54	<chem>Nc5ccc(OC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)cc5</chem>
ANT-55	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(Oc2ccc(N(=O)=O)cc2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-56	<chem>COc5ccc(OC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)cc5</chem>
ANT-57	<chem>O=c3c1cccc1c(=O)c4c(O)c2CC(O)(OCCCO)CCc2c(O)c34</chem>
ANT-58	<chem>CN(C)CCCOC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-59	<chem>Cc5nc(C(=O)NC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)c(C)o5</chem>
ANT-60	<chem>CC(=O)C(=CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C(C)=O</chem>
ANT-61	<chem>CN(C)C(=O)C(C#N)=CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-62	<chem>CCOC(=O)C(C#N)=CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-63	<chem>O=C1NCCN1C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-64	<chem>NCCCCC(NC(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C(N)=O</chem>
ANT-65	<chem>O=c3c1cccc1c(=O)c4c(O)c2CC(O)(S(=O)(=O)CCO)CCc2c(O)c34</chem>
ANT-66	<chem>O=c3c1cccc1c(=O)c4c(O)c2CC(O)(CCCS)CCc2c(O)c34</chem>
ANT-67	<chem>N#CCNCC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-68	<chem>N#CCN(Cc1cccc1)CC5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-69	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(C2(O)CCC2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-70	<chem>CC(C)(C(=O)O)c5ccc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)c5</chem>
ANT-71	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(COc2ccc(F)cc2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-72	<chem>O=c3c1cccc1c(=O)c4c(O)c2CC(O)(CCCCl)CCc2c(O)c34</chem>
ANT-73	<chem>O=c5c1cccc1c(=O)c6c(O)c4CC(O)(Nc3nc2cccc2[nH]3)CCc4c(O)c56</chem>

**Tabla 8.** Código SMILES de las 200 moléculas iniciales (Continuación)

<b>Molécula</b>	<b>Código SMILES</b>
ANT-74	<chem>O=C(O)CNC(=O)CCC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-75	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(C=Nc2cccc(Cl)c2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-76	<chem>C=CCCC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-77	<chem>O=c3c1cccc1c(=O)c4c(O)c2CC(O)(CCCCBr)CCc2c(O)c34</chem>
ANT-78	<chem>O=c3c1cccc1c(=O)c4c(O)c2CC(O)(COCCOCCO)CCc2c(O)c34</chem>
ANT-79	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(c2cc(Cl)cc(Cl)c2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-80	<chem>C#CCCC(=O)NC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-81	<chem>O=C(CCc1cccc1)NC5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-82	<chem>O=C(NC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C(F)F</chem>
ANT-83	<chem>O=C(O)C(CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C5=CCCC5</chem>
ANT-84	<chem>O=C(O)C(CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C5(O)CCCC5</chem>
ANT-85	<chem>COCC(CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C(=O)O</chem>
ANT-86	<chem>CCC(COC(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)N(=O)=O</chem>
ANT-87	<chem>O=C(OCCCCl)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-88	<chem>O=C(OCC1CCCO1)C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-89	<chem>CC(C)=C5CC=C(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C5=O</chem>
ANT-90	<chem>CC(C)=CCCC(O)(CO)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-91	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(c2ccc(Cl)s2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-92	<chem>COC(=O)C(O)(O)C(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-93	<chem>CCC(C)CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-94	<chem>O=C(N1CC2CCC(C1)N2)C6(O)CCc5c(O)c4c(=O)c3cccc3c(=O)c4c(O)c5C6</chem>
ANT-95	<chem>O=C(N1CC2CCC1CN2)C6(O)CCc5c(O)c4c(=O)c3cccc3c(=O)c4c(O)c5C6</chem>
ANT-96	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(CN=C2NCCN2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-97	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(CCCC2OCCO2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-98	<chem>O=C(NCCN1CCCCO1)C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-99	<chem>O=C(c1cccc1O)C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-100	<chem>O=C(N2CCNC1(CC1)C2)C6(O)CCc5c(O)c4c(=O)c3cccc3c(=O)c4c(O)c5C6</chem>
ANT-101	<chem>CSC(=NCC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)NC#N</chem>
ANT-102	<chem>CCCN(CCCC)CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-103	<chem>NC(=O)C(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-104	<chem>O=c3c1cccc1c(=O)c4c(O)c2CC(O)(S(=O)C(F)(F)F)CCc2c(O)c34</chem>
ANT-105	<chem>O=C(NC2(c1cccc1)CC2)C6(O)CCc5c(O)c4c(=O)c3cccc3c(=O)c4c(O)c5C6</chem>
ANT-106	<chem>CON=CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-107	<chem>O=C(C1SCCCS1)C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-108	<chem>O=C(NC2CCN(C1CC1)CC2)C6(O)CCc5c(O)c4c(=O)c3cccc3c(=O)c4c(O)c5C6</chem>
ANT-109	<chem>CC(C)(N)CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-110	<chem>CC(C)(CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)N(=O)=O</chem>
ANT-111	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(c2cccnc2F)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-112	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(c2ccc(P(=O)(O)O)cc2)CCc3c(O)c45</chem>

**Tabla 8.** Código SMILES de las 200 moléculas iniciales (Continuación)

<b>Molécula</b>	<b>Código SMILES</b>
ANT-113	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(c2cccc2P(=O)(O)O)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-114	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(c2ccc(S(=O)(=O)O)cc2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-115	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(c2ccc(CO)cc2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-116	<chem>CS(=O)(=O)c5ccc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)cc5</chem>
ANT-117	<chem>C=CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-118	<chem>O=c6c1cccc1c(=O)c7c(O)c5CC(O)(CC24CC3CCCC(C2)C34)CCc5c(O)c67</chem>
ANT-119	<chem>O=c5c1cccc1c(=O)c6c(O)c4CC(O)(CC2CC3CCC2C3)CCc4c(O)c56</chem>
ANT-120	<chem>Cn6c(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)cc5cccc56</chem>
ANT-121	<chem>CCC(O)(CC)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-122	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(CC2CC2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-123	<chem>O=c5c1cccc1c(=O)c6c(O)c4CC(O)(c3cc2cccc2o3)CCc4c(O)c56</chem>
ANT-124	<chem>CC1(C)CCC(C)(C)C1C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-125	<chem>O=c6c1cccc1c(=O)c7c(O)c5CC(O)(CC34CC2CC(CC(C2)C3)C4)CCc5c(O)c67</chem>
ANT-126	<chem>O=c5c1cccc1c(=O)c6c(O)c4CC(O)(C(C2CC2)C3CC3)CCc4c(O)c56</chem>
ANT-127	<chem>Cc6cc5nc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)[nH]c5cc6C</chem>
ANT-128	<chem>N#Cc6cc5nc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)[nH]c5cc6F</chem>
ANT-129	<chem>O=c5c1cccc1c(=O)c6c(O)c4CC(O)(c3nc2cc(Br)ccc2[nH]3)CCc4c(O)c56</chem>
ANT-130	<chem>Cc5nc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)[nH]c5CC(C)C</chem>
ANT-131	<chem>O=c5c1cccc1c(=O)c6c(O)c4CC(O)(c3nc(c2cccc(F)c2)c[nH]3)CCc4c(O)c56</chem>
ANT-132	<chem>Cc5[nH]c(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)nc5c6cccc6</chem>
ANT-133	<chem>O=c5c1cccc1c(=O)c6c(O)c4CC(O)(c3nc2CCCCc2[nH]3)CCc4c(O)c56</chem>
ANT-134	<chem>NC5CCN(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C5=O</chem>
ANT-135	<chem>NC(=S)NCC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-136	<chem>CNC(=NCCC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)NC#N</chem>
ANT-137	<chem>O=c5c1cccc1c(=O)c6c(O)c4CC(O)(c3nn(Cc2cccc2)[nH][nH]3)CCc4c(O)c56</chem>
ANT-138	<chem>CCCCn5[nH]nc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)[nH]5</chem>
ANT-139	<chem>CCCCCn5[nH]nc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)[nH]5</chem>
ANT-140	<chem>O=c5[nH]nc(S(=O)(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)[nH]5</chem>
ANT-141	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(C[n+]2cccc2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-142	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)([n+]2cccc2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-143	<chem>CCOP(=O)(O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-144	<chem>O=C(NCc1ccc(F)c(F)c1)C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-145	<chem>CC(C)(C)OC(=O)CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-146	<chem>CC(C)(C)CC(=O)NC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-147	<chem>O=c3c1cccc1c(=O)c4c(O)c2CC(O)(C(O)CCl)CCc2c(O)c34</chem>
ANT-148	<chem>COC(=O)c5ccc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)o5</chem>
ANT-149	<chem>O=C(c5cccc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)c5)C(F)(F)F</chem>
ANT-150	<chem>O=c5c1cccc1c(=O)c6c(O)c4CC(O)(c2nnnn2C3CCCC3)CCc4c(O)c56</chem>
ANT-151	<chem>O=c5c1cccc1c(=O)c6c(O)c4CC(O)(Cc2nnnn2C3CCCC3)CCc4c(O)c56</chem>

**Tabla 8.** Código SMILES de las 200 moléculas iniciales (Continuación)

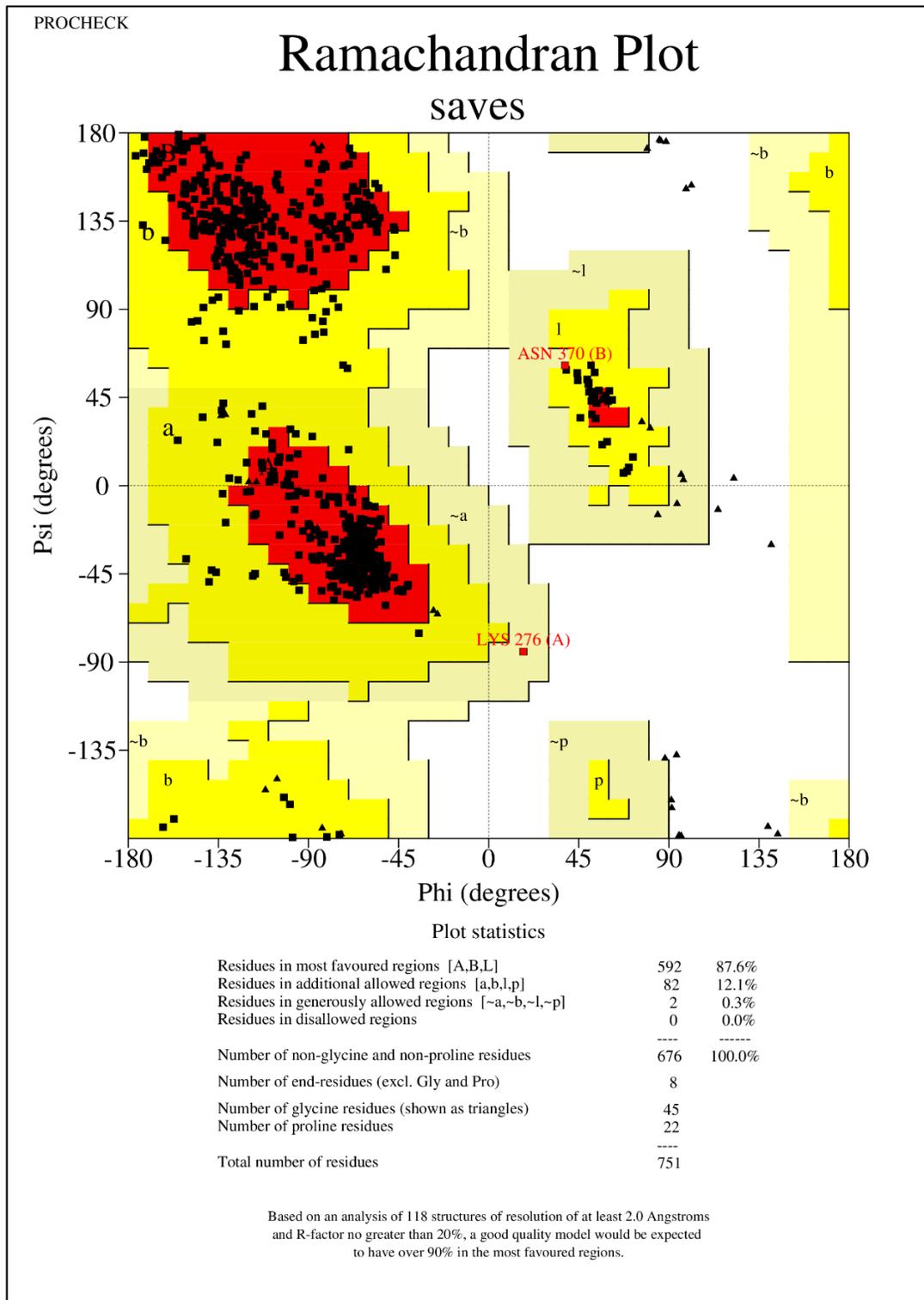
<b>Molécula</b>	<b>Código SMILES</b>
ANT-152	<chem>CC(C)CC#CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-153	<chem>O=c3c1cccc1c(=O)c4c(O)c2CC(O)(C(F)(F)C(F)(F)F)CCc2c(O)c34</chem>
ANT-154	<chem>O=c3c1cccc1c(=O)c4c(O)c2CC(O)(C#CC(F)(F)F)CCc2c(O)c34</chem>
ANT-155	<chem>O=C(CCCCCCCC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)NO</chem>
ANT-156	<chem>O=C(O)CCCCCCCCC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-157	<chem>O=C(Cc5csc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)n5)NO</chem>
ANT-158	<chem>O=C(O)CCCCCCCCC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-159	<chem>Cc5cccc(C(C(=O)O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)c5C</chem>
ANT-160	<chem>Cc1cccc(C)c1C(C(=O)O)C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-161	<chem>CCCCNC(=O)NS(=O)(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-162	<chem>CCCCN(C)C(=O)NS(=O)(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-163	<chem>COCCOC(=O)NS(=O)(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-164	<chem>CCCCOCC(=O)NS(=O)(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-165	<chem>NC(=S)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-166	<chem>COC(=O)NS(=O)(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-167	<chem>COc5ccc(NC(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)cc5</chem>
ANT-168	<chem>COc5ccc(CNC(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)cc5</chem>
ANT-169	<chem>COc5cc(OC)nc(C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)n5</chem>
ANT-170	<chem>O=C(NC(CO)c1cccc1)C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-171	<chem>O=C(NC1CCCCC1)C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-172	<chem>O=C(O)C5CCN(C(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)CC5</chem>
ANT-173	<chem>CN(C(=O)CCC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C5CCCCC5</chem>
ANT-174	<chem>CN(C(=O)CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C5CCCCC5</chem>
ANT-175	<chem>O=C(NCCc1cccc1)C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-176	<chem>O=c5c1cccc1c(=O)c6c(O)c4CC(O)(C2CC3C=CC2C3)CCc4c(O)c56</chem>
ANT-177	<chem>CCOP(=O)(OCC)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-178	<chem>CC5(C(=O)NS(=O)(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)SCCS5</chem>
ANT-179	<chem>CC(C)S(=O)(=O)NS(=O)(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-180	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(CCc2cccnc2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-181	<chem>CC(C(=O)NC(C)(C)C)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-182	<chem>O=CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-183	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(S(=O)(=O)c2cccc2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-184	<chem>CN(C(=O)CC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C5CCCCC5</chem>
ANT-185	<chem>CCC(C)(C)NC(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-186	<chem>O=C(c1cccc2cccc12)C6(O)CCc5c(O)c4c(=O)c3cccc3c(=O)c4c(O)c5C6</chem>
ANT-187	<chem>CC(=O)COC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>
ANT-188	<chem>O=c3c1cccc1c(=O)c4c(O)c2CC(O)(OCCCl)CCc2c(O)c34</chem>
ANT-189	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(COc2cccc2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-190	<chem>CC5CN(C(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)CCN5</chem>

**Tabla 8.** Código SMILES de las 200 moléculas iniciales (Continuación)

<b>Molécula</b>	<b>Código SMILES</b>
ANT-191	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(c2cccc(C(F)(F)F)c2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-192	<chem>O=C(CN1CCCCC1)OCC5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-193	<chem>O=c4c1cccc1c(=O)c5c(O)c3CC(O)(CCN2CCCC2)CCc3c(O)c45</chem>
ANT-194	<chem>O=c5c1cccc1c(=O)c6c(O)c4CC(O)(c3ccc2OCOc2c3)CCc4c(O)c56</chem>
ANT-195	<chem>O=C1NCCNCC1NC(=O)C5(O)CCc4c(O)c3c(=O)c2cccc2c(=O)c3c(O)c4C5</chem>
ANT-196	<chem>CN5CCCC(NC(=O)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C5</chem>
ANT-197	<chem>O=c3c1cccc1c(=O)c4c(O)c2CC(O)(Cl)CCc2c(O)c34</chem>
ANT-198	<chem>CC5(C)CN(C(=O)C(C)(C)C4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4)C5</chem>
ANT-199	<chem>O=c3c1cccc1c(=O)c4c(O)c2CC(O)(OCC(O)CO)CCc2c(O)c34</chem>
ANT-200	<chem>CC(=O)OCCC4(O)CCc3c(O)c2c(=O)c1cccc1c(=O)c2c(O)c3C4</chem>

## Anexo B

Resultados de la calibración del método de acoplamiento molecular.

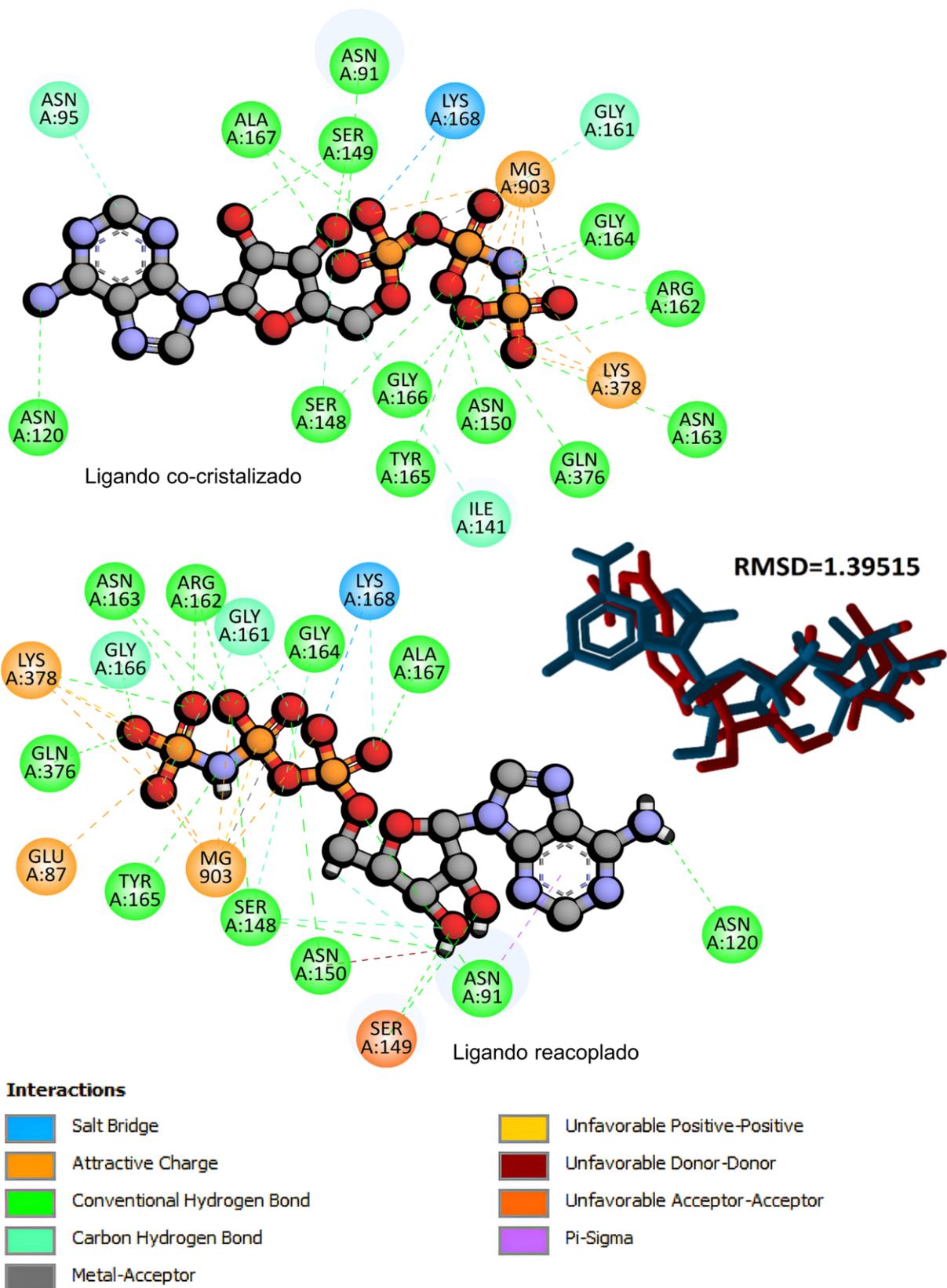


**Figura 36.** Diagrama de Ramachandran de la topoisomerasa II $\alpha$  obtenido con la plataforma en línea "UCLA-DOE LAB" del IGP (institute for genomics and proteogenomics).

**Tabla 9.** RMSD's Obtenidos con diferentes combinaciones de funciones de evaluación y algoritmos de búsqueda

MO				SE			
MS	MSG	PS	PSG	MS	MSG	PS	PSG
2.34462	3.12933	2.88846	3.21439	0.43275	0.41763	4.21755	1.64262
3.11847	1.39515	9.75777	8.86475	2.35209	2.50270	5.09669	2.83302
3.41970	1.67198	9.88475	9.00658	5.27454	1.98230	3.06525	3.07438
2.17970	1.98728	3.01787	9.21243	5.95617	2.86185	5.73189	1.41632
3.62000	3.41187	9.84141	9.06423	3.66628	3.22809	2.72831	3.56030
3.17610	2.57739	9.66849	2.50040	3.01339	3.14704	3.44107	3.45236
2.82462	3.35719	3.64444	2.30757	2.54422	2.50810	8.47919	1.48225
3.21817	3.64533	9.77842	8.48977	2.66845	4.92895	2.85266	5.71227
3.09189	2.50689	4.00714	8.00993	3.25351	2.85763	8.21935	5.82887
4.59724	1.93794	5.68355	7.84867	3.56300	5.69260	5.08010	3.12803
IS				GPU			
MS	MSG	PS	PSG	MS	MSG	PS	PSG
2.51522	3.49064	1.39913	1.81974	3.55703	3.03201	7.26232	3.47173
2.77493	2.80193	2.89031	5.47560	3.30736	3.21732	5.57855	2.50865
3.64856	3.03740	3.19793	2.41562	4.67667	5.47390	3.06433	4.09463
4.80862	3.45594	1.98611	2.65101	3.36965	4.54212	6.28359	4.71687
2.94831	3.62277	3.32134	1.61646	0.98100	4.70814	3.94071	3.06963
3.61580	3.62581	3.25396	2.87511	3.11773	8.29846	4.20321	3.32916
4.46588	3.74800	2.58110	4.91129	2.77818	4.07459	3.50033	4.00937
3.48564	3.19845	5.29385	2.86971	6.16976	5.17542	5.47088	2.02757
3.29761	3.87357	2.52519	2.99989	7.79197	4.19779	7.58308	5.50875
5.48437	3.16503	5.40593	4.72639	4.52540	3.32363	6.12864	3.96885

MO: MolDock Optimizer, SE: Simplex Evolution, IS: Iterated Simplex, GPU: GPU Screening, MS: MolDock Score, MSG: MolDock Score Grid, PS: PLANTS Score, PSG: PLANTS Score Grid



**Figura 37.** Comparativa de las interacciones del ligando co-cristalizado con las del ligando reacoplado a la topoisomerasa II $\alpha$  (1ZXM) y RMSD obtenido; construido con Discovery Studio y Molegro virtual Docker.

## Anexo C

Generación de la plantilla utilizada para el acoplamiento molecular.

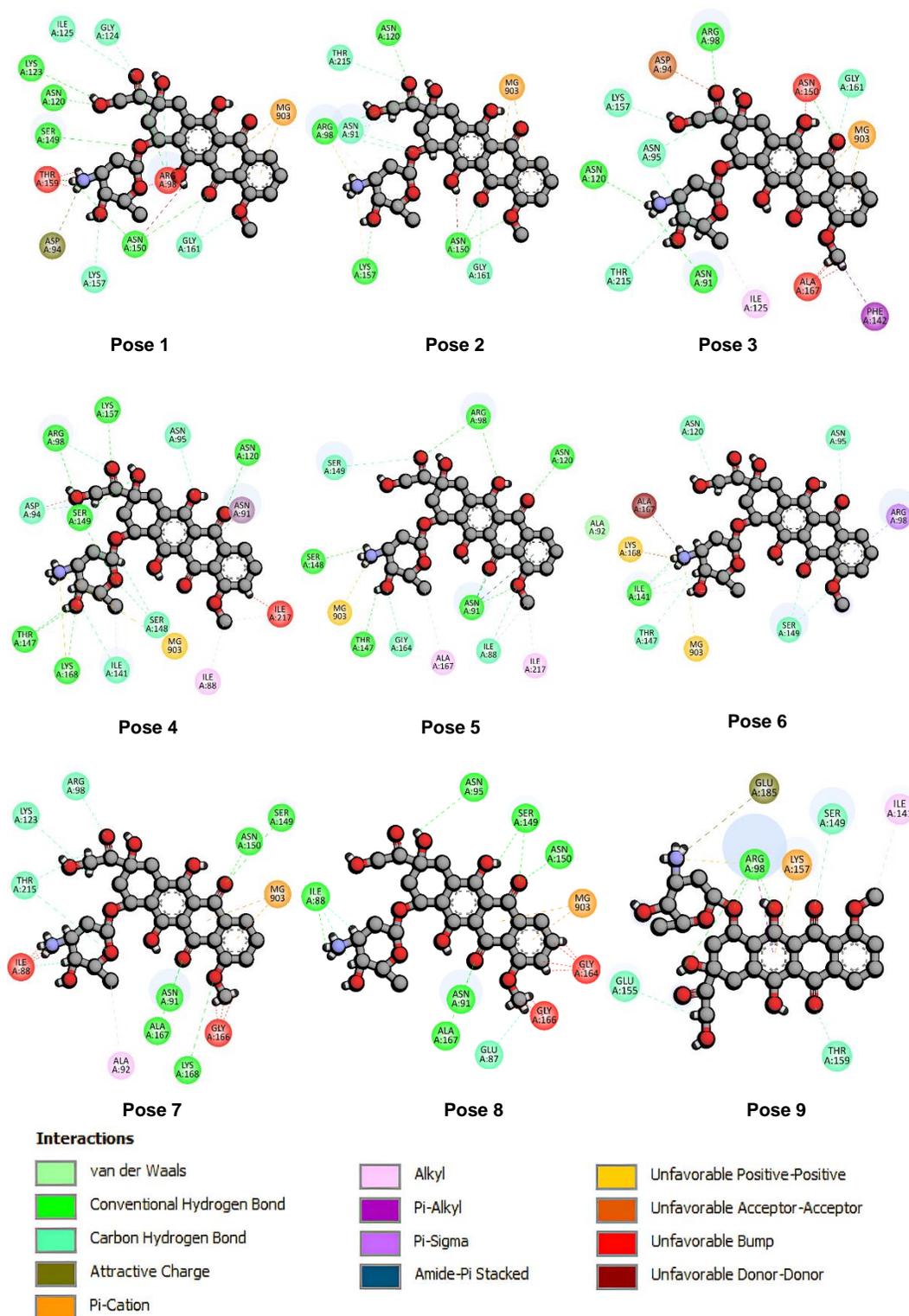
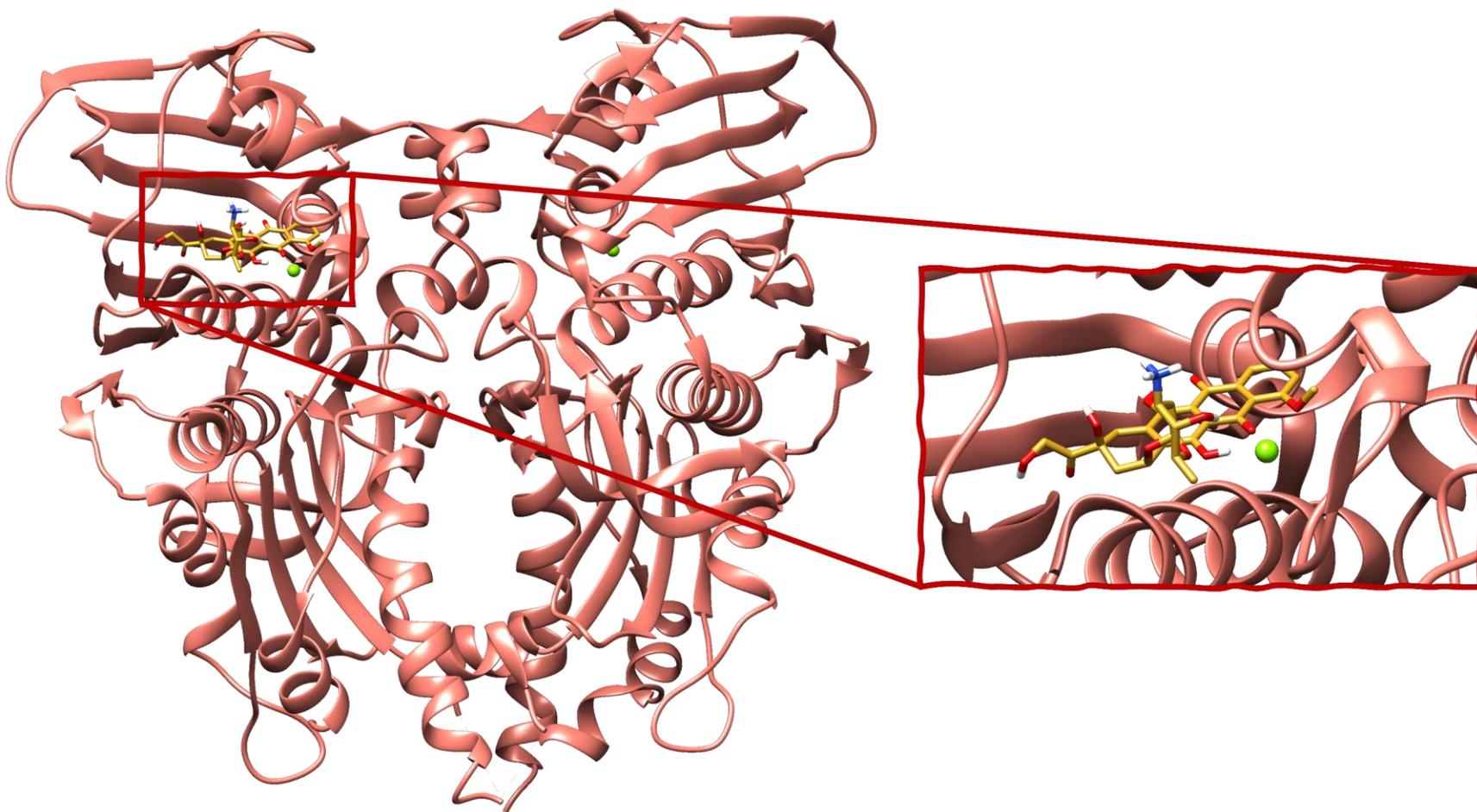
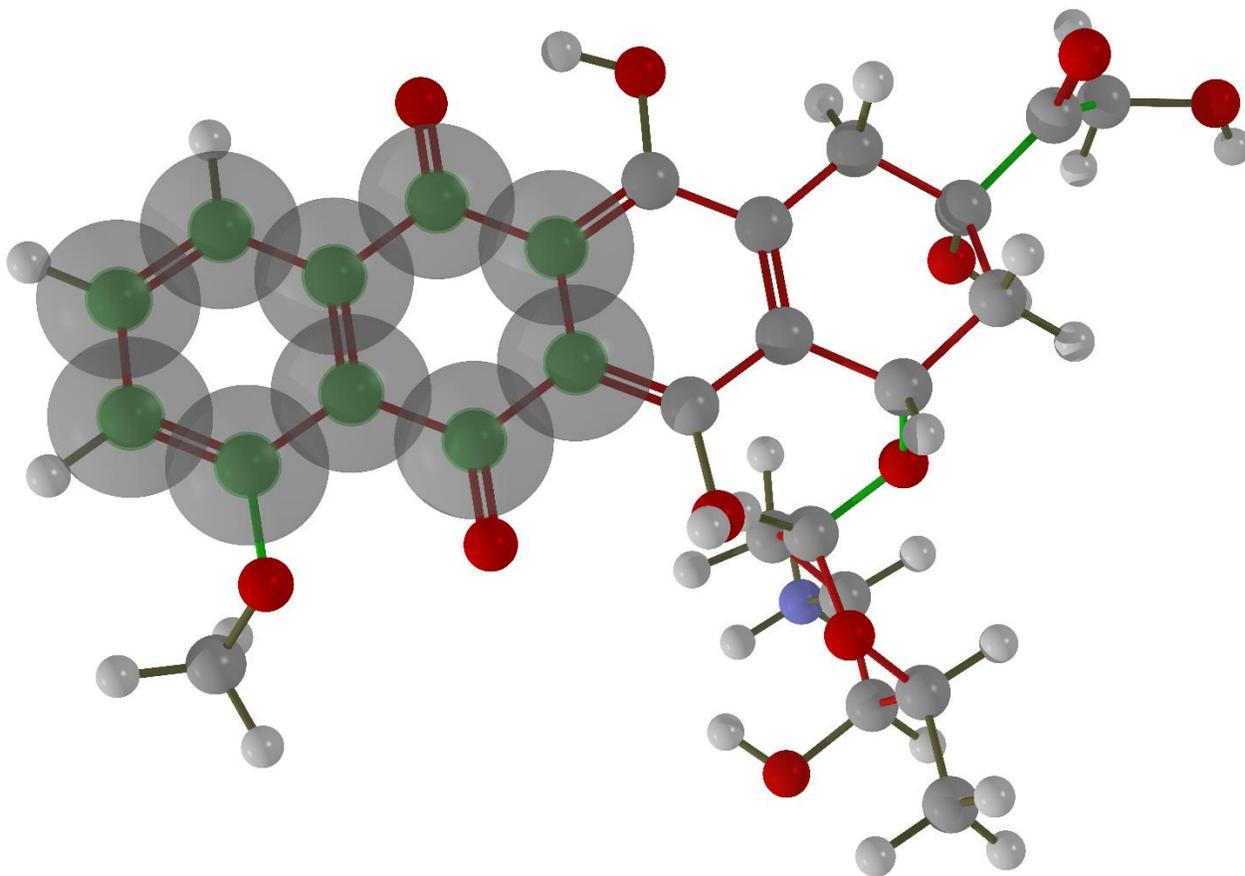


Figura 38. Poses no seleccionadas mencionadas en la tabla 5.



**Figura 39.** Modelo tridimensional del modo de unión propuesto entre la doxorubicina y el sitio catalítico de la topoisomerasa II $\alpha$ .



**Figura 40.** Átomos seleccionados para conformar la plantilla, pose mostrada en la figura 7.

## **Anexo D**

Secuencia de comandos para la realización de la dinámica molecular en Gromacs.

Comandos que abarcan la preparación del sistema

```
gmx pdb2gmx -f Proteina.pdb -o Proteina.gro
```

```
gmx editconf -f complex.gro -o newbox.gro -bt cubic -d 1.0 -c
```

```
gmx solvate -cp newbox.gro -cs spc216.gro -p topol.top -o solv.gro
```

```
gmx grompp -f ions.mdp -c solv.gro -p topol.top -o ions.tpr -maxwarn 22
```

```
gmx genion -s ions.tpr -o solv_ions.gro -p topol.top -pname NA -nname CL -neutral
```

Comandos involucrados en la estabilización del sistema

```
gmx grompp -f em.mdp -c solv_ions.gro -p topol.top -o em.tpr -maxwarn 22
```

```
gmx mdrun -v -deffnm em
```

```
gmx make_ndx -f ADD.gro -o index_ADD.ndx
```

```
gmx genrestr -f ADD.gro -n index_ADD.ndx -o posre_ADD.itp -fc 1000 1000 1000
```

```
gmx make_ndx -f em.gro -o index.ndx
```

```
gmx grompp -f nvt.mdp -c em.gro -r em.gro -p topol.top -n index.ndx -o nvt.tpr -maxwarn 22
```

```
gmx mdrun -v -deffnm nvt
```

```
gmx grompp -f npt.mdp -c nvt.gro -t nvt.cpt -r nvt.gro -p topol.top -n index.ndx -o npt.tpr -maxwarn 22
```

```
gmx mdrun -v -deffnm npt
```

Comandos usados en la producción de la dinámica molecular

```
gmx grompp -f md.mdp -c npt.gro -t npt.cpt -p topol.top -n index.ndx -o  
dinamica.tpr -maxwarn 22
```

```
gmx mdrun -v -deffnm dinamica
```

Comandos utilizados para el análisis de trayectorias

```
gmx rms -s dinamica.tpr -f dinamica.xtc -o rmsd30.xvg -tu ns
```

```
gmx rmsf -s dinamica.tpr -f dinamica.xtc -o rmsf30.xvg -res
```

```
gmx gyrate -s dinamica.tpr -f dinamica.xtc -o gyrate30.xvg
```

```
gmx hbond -s dinamica.tpr -f dinamica.xtc -num HB30.xvg -tu ns
```

**Nota 1:** complex.gro se obtiene por la combinación manual de la información de la proteína y el ligando en sus respectivos archivos en formato GRO.

**Nota 2:** La función maxwarn se utiliza para evitar conflictos entre la parametrización del ligando y la proteína, ya que la nomenclatura de los átomos es la misma.

## Anexo E

### Contenido de los archivos de parámetros (mdp)

### Contenido de los archivos de parámetros para iones y minimización de energía (ions.mdp y em.mdp)

```
title                = Minimization

; Parámetros para el algoritmo
Integrator           = steep          ; Algoritmo de minimización
emtol                = 1000.0         ; Energía de convergencia (kJ/mol·nm)
emstep              = 0.01            ; Movimiento máximo por paso (nm)
nsteps               = 50000          ; Número máximo de pasos

; Parámetros para la búsqueda de átomos vecinos y cálculo de interacciones
nstlist              = 1              ; Frecuencia de actualización de la lista de vecinos
cutoff-scheme        = Verlet         ; Esquema de corte para átomos vecinos
ns_type              = grid           ; Determinación de la lista de átomos vecinos
rlist                = 1.0            ; Rango de corte (nm)
coulombtype          = cutoff         ; Esquema de corte para interacciones electrostáticas
rcoulomb             = 1.0            ; Rango de corte (nm)
rvdw                 = 1.0            ; Rango de corte para interacciones de Van der Waals
pbc                  = xyz            ; Condiciones de frontera periódicas
```

## Contenido de los archivos de parámetros para el equilibrio a volumen y temperatura constantes (nvt.mdp)

```
title          = Protein-ligand complex NVT equilibration
define        = -DPOSRES ; Restricciones de position para proteína y ligando

; Parámetros de la dinámica
integrator    = md          ; Integrador leap-frog
nsteps       = 50000       ; Numero de pasos
dt           = 0.002       ; Diferencial de tiempo (ps)

; Escritura de las salidas
nstenergy    = 500        ; Numero de pasos a los que se escriben las energías
nstlog       = 500        ; Numero de pasos a los que se actualizan los archivos de registro
nstxout-compressed = 500 ; Numero de pasos a los que se escriben las coordenadas

; Parámetros de átomos enlazados
continuation  = no        ; Establece si se continua de una dinámica anterior
constraint_algorithm = lincs ; Algoritmo de restricción
constraints   = h-bonds   ; Indicación de los enlaces que se restringen
lincs_iter   = 1          ; Número de iteraciones para corregir el alargamiento rotacional
lincs_order  = 4          ; Orden más alto de expansión para la matriz de restricciones

; Búsqueda de átomos vecinos e interacciones de Van der Waals
cutoff-scheme = Verlet    ; Esquema de corte para átomos vecinos
ns_type       = grid      ; Determinación de la lista de átomos vecinos
nstlist      = 20         ; Frecuencia de actualización de la lista de vecinos
rlist        = 1.2        ; Rango de corte (nm)
vdwtype      = cutoff     ; Esquema de corte para interacciones de Van der Waals
vdw-modifier  = force-switch ; Auxiliar para marcar a cero el potencial en el rango de corte
rvdw         = 1.2        ; Rango de corte (nm)

; Interacciones electrostáticas
coulombtype   = PME       ; Algoritmo Particle Mesh Ewald
rcoulomb      = 1.2       ; Rango de corte (nm)
pme_order     = 4         ; Orden de interpolación (Cubico)
fourierspacing = 0.16    ; Espacio de malla para la transformada rápida de Fourier

; Control de temperatura
tcoupl        = V-rescale ; Algoritmo Velocity rescale
tc-grps       = Protein_Other Water_and_ions ; Declaración de los grupos
tau_t         = 0.1 0.1   ; Constante de tiempo (ps)
ref_t         = 310.15 310.15 ; Temperatura de referencia para cada grupo (K)

; Control de presión
pcoupl        = no        ; Declaración de no utilizar control de presión

; Condiciones de frontera periódicas
pbc           = xyz       ; Utilizarlas en todas las direcciones

; Correcciones de dispersión
DispCorr      = no        ; Declaración de no utilizarlas (a causa del campo de fuerza)

; Generación de velocidades
gen_vel       = yes       ; Declaración de generar velocidades para una temperatura según una distribución de Maxwell
gen_temp      = 310.15    ; Temperatura para la distribución de Maxwell (K)
gen_seed      = -1        ; Inicializador de velocidades (Pseudoaleatorio)
```

## Contenido de los archivos de parámetros para el equilibrio a presión y temperatura constantes (npt.mdp)

```
title           = Protein-ligand complex NPT equilibration
define          = -DPOSRES ; Restricciones de position para proteína y ligando

; Parámetros de la dinámica
integrator      = md          ; Integrador leap-frog
nsteps         = 50000       ; Numero de pasos
dt             = 0.002       ; Diferencial de tiempo (ps)

; Escritura de las salidas
nstenergy      = 500         ; Numero de pasos a los que se escriben las energías
nstlog         = 500         ; Numero de pasos a los que se actualizan los archivos de registro
nstxout-compressed = 500     ; Numero de pasos a los que se escriben las coordenadas

; Parámetros de átomos enlazados
continuation    = yes        ; Establece si se continua de una dinámica anterior (Si, del equilibrio NVT)
constraint_algorithm = lincs ; Algoritmo de restricción
constraints     = h-bonds    ; Indicación de los enlaces que se restringen
lincs_iter     = 1          ; Número de iteraciones para corregir el alargamiento rotacional
lincs_order    = 4          ; Orden más alto de expansión para la matriz de restricciones

; Búsqueda de átomos vecinos e interacciones de Van der Waals
cutoff-scheme  = Verlet      ; Esquema de corte para átomos vecinos
ns_type        = grid        ; Determinación de la lista de átomos vecinos
nstlist        = 20          ; Frecuencia de actualización de la lista de vecinos
rlist          = 1.2         ; Rango de corte (nm)
vdwtype        = cutoff      ; Esquema de corte para interacciones de Van der Waals
vdw-modifier   = force-switch ; Auxiliar para marcar a cero el potencial en el rango de corte
rvdw-switch    = 1.0         ; Rango en el que comienza a cambiar el potencial de Lennard-Jones (nm)
rvdw           = 1.2         ; Rango de corte (nm)

; Interacciones electrostáticas
coulombtype    = PME         ; Algoritmo Particle Mesh Ewald
rcoulomb       = 1.2         ; Rango de corte (nm)
pme_order      = 4           ; Orden de interpolación (Cubico)
fourierspacing = 0.16       ; Espacio de malla para la transformada rápida de Fourier

; Control de temperatura
tcoupl         = V-rescale    ; Algoritmo Velocity rescale
tc-grps        = Protein_Other Water_and_ions ; Declaración de los grupos
tau_t          = 0.1 0.1     ; Constante de tiempo (ps)
ref_t          = 310.15 310.15 ; Temperatura de referencia para cada grupo (K)

; Control de presión
pcoupl         = Berendsen    ; Algoritmo Berendsen pressure coupling
pcoupltype     = isotropic    ; Escalado de los vectores (isotrópico)
tau_p          = 2.0          ; Constante de tiempo (ps)
ref_p          = 1.0          ; Presión de referencia (bar)
compressibility = 4.5e-5       ; Compresibilidad isotérmica del agua (bar-1)
refcoord_scaling = com        ; Reescalado de las coordenadas dependiente del sistema

; Condiciones de frontera periódicas
pbc            = xyz          ; Utilizarlas en todas las direcciones

; Correcciones de dispersión
DispCorr       = no          ; Declaración de no utilizarlas (a causa del campo de fuerza)

; Generación de velocidades
gen_vel        = no          ; No se generan velocidades (Se continúan desde NVT)
```

## Contenido de los archivos de parámetros para la producción de dinámica molecular (md.mdp)

```
title           = Protein-ligand complex MD simulation

; Parámetros de la dinámica
integrator      = md           ; Integrador leap-frog
nsteps         = 15000000     ; Numero de pasos
dt             = 0.002        ; Diferencial de tiempo (ps)

; Escritura de las salidas
nstenergy      = 5000         ; Numero de pasos a los que se escriben las energías
nstlog         = 5000         ; Numero de pasos a los que se actualizan los archivos de registro
nstxout-compressed = 5000     ; Numero de pasos a los que se escriben las coordenadas

; Parámetros de átomos enlazados
continuation    = yes         ; Establece si se continua de una dinámica anterior (Si, del equilibrio NPT)
constraint_algorithm = lincs   ; Algoritmo de restricción
constraints     = h-bonds     ; Indicación de los enlaces que se restringen
lincs_iter      = 1           ; Número de iteraciones para corregir el alargamiento rotacional
lincs_order     = 4           ; Orden más alto de expansión para la matriz de restricciones

; Búsqueda de átomos vecinos e interacciones de Van der Waals
cutoff-scheme   = Verlet      ; Esquema de corte para átomos vecinos
ns_type         = grid        ; Determinación de la lista de átomos vecinos
nstlist         = 20          ; Frecuencia de actualización de la lista de vecinos
rlist           = 1.2         ; Rango de corte (nm)
vdwtype         = cutoff      ; Esquema de corte para interacciones de Van der Waals
vdw-modifier    = force-switch ; Auxiliar para marcar a cero el potencial en el rango de corte
rvdw-switch     = 1.0         ; Rango en el que comienza a cambiar el potencial de Lennard-Jones (nm)
rvdw            = 1.2         ; Rango de corte (nm)

; Interacciones electrostáticas
coulombtype     = PME         ; Algoritmo Particle Mesh Ewald
rcoulomb        = 1.2         ; Rango de corte (nm)
pme_order       = 4           ; Orden de interpolación (Cubico)
fourierspacing  = 0.16       ; Espacio de malla para la transformada rápida de Fourier

; Control de temperatura
tcoupl          = V-rescale    ; Algoritmo Velocity rescale
tc-grps         = Protein_Other Water_and_ions ; Declaración de los grupos
tau_t           = 0.1 0.1     ; Constante de tiempo (ps)
ref_t           = 310.15 310.15 ; Temperatura de referencia para cada grupo (K)

; Control de presión
pcoupl          = Parrinello-Rahman ; Algoritmo de Parrinello-Rahman
pcoupltype      = isotropic      ; Escalado de los vectores (isotrópico)
tau_p           = 2.0           ; Constante de tiempo (ps)
ref_p           = 1.0           ; Presión de referencia (bar)
compressibility  = 4.5e-5        ; Compresibilidad isotérmica del agua (bar-1)

; Condiciones de frontera periódicas
pbc             = xyz          ; Utilizarlas en todas las direcciones

; Correcciones de dispersión
DispCorr        = no          ; Declaración de no utilizarlas (a causa del campo de fuerza)

; Generación de velocidades
gen_vel         = no          ; No se generan velocidades (Se continúan desde NPT)
```

## Anexo F

Constancias obtenidas a partir del trabajo realizado

**Sociedad Química de México, A. C.**  
otorga la presente

**CONSTANCIA**

a

**Marco Aurelio Santander Martínez, Dr. Luis Jesús Córdova Bahena, Dr. Andrés Reyes Chaparro, M. en C. Juan Andres Alvarado Salazar**

---

por su participación presentando el Trabajo en Modalidad Química Flash titulado

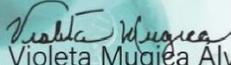
**Diseño computacional de bioisómeros tipo antraciclina con potencial actividad anti-cancerígena.**

en el Marco de las actividades del  
Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021,  
*"Al ritmo de nuevos tiempos"*

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021



Dr. Gabriel E. Cuevas González-Bravo  
Presidente Nacional Electo  
Presidente de Congresos  
Sociedad Química de México, A.C.



Dra. Violeta Mugica Alvarez  
Secretaria, Comité Ejecutivo Nacional  
Coordinadora del CISQM2021  
Sociedad Química de México, A.C.



Sociedad Química de México, A. C.

otorga la presente

# CONSTANCIA

a

**Marco Aurelio Santander Martínez, Dr. Luis Jesús Córdova Bahena, Dr. Andrés Reyes Chaparro, M. en C. Juan Andres Alvarado Salazar**  
por su participación presentando el Trabajo Estudiantil en Modalidad Cartel titulado

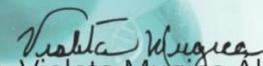
**Diseño computacional de bioisómeros tipo antraciclina con potencial actividad anti-cancerígena.**

en el Marco de las actividades del  
**Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021,**  
*"Al ritmo de nuevos tiempos"*

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021



Dr. Gabriel E. Cuevas González-Bravo  
Presidente Nacional Electo  
Presidente de Congresos  
Sociedad Química de México, A.C.



Dra. Violeta Mugica Álvarez  
Secretaria, Comité Ejecutivo Nacional  
Coordinadora del CISQM2021  
Sociedad Química de México, A.C.



SOCIEDAD QUÍMICA  
DE MÉXICO, A.C.  
*"La química nos une"*

Sociedad Química de México, A. C.

otorga el presente

**RECONOCIMIENTO**

al

**PRIMER LUGAR**

**CONCURSO NACIONAL DE CARTELES ESTUDIANTILES (CNCE)**

**Marco Aurelio Santander Martínez**

con el trabajo

***Diseño computacional de bioisómeros tipo antraciclina con  
potencial actividad anti-cancerígena***

en la categoría La Química al Servicio de la Salud (QS)

en el

**Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021,  
"Al ritmo de nuevos tiempos"**

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

  
Dr. Gabriel E. Cuevas González-Bravo  
Presidente Nacional Electo  
Presidente de Congresos  
Sociedad Química de México, A.C.

  
Dra. Violeta Mugica Álvarez  
Cordinadora del CISQM2021  
Secretaria, Comité Ejecutivo Nacional  
Sociedad Química de México, A.C.



SOCIEDAD QUÍMICA  
DE MÉXICO, A.C.  
"La química nos une"