VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Análisis Comparativo de las Interacciones Proteína-Ligando en BCL-2 Mediante Docking Molecular

Comparative Analysis of Protein–Ligand Interactions with BCL-2 Using Molecular Docking

Karla Daniela Martínez-Mejía[1], Rolando Chávez-Navarrete[2], Sara Nohemí Coreno-Bocanegra[1], Alondra Alejandra Barrón-Martínez [1], Angel Josabad Alonso-Castro [1], Diana Casique-Aguirre[1,3]
[1]División de Ciencias Naturales y Exactas (DCNE), Universidad de Guanajuato (UG).
[2]Divisióon de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato (UG).
[3]Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación – SECIHTI.
d.casiquea@ugto.mx

Resumen

BCL-2 es un regulador clave de la apoptosis que previene la muerte celular mediante la unión a hélices α-BH3 proapoptóticas en su surco hidrofóbico. Aunque Venetoclax, un mimético de BH3, ha demostrado una notable eficacia clínica en neoplasias hematológicas, la aparición de mutaciones asociadas con resistencia en el sitio de unión compromete su actividad terapéutica. En este estudio se empleó docking molecular para comparar los modos de unión e identificar las principales interacciones proteína–ligando con BCL-2. Para ello, se seleccionaron 12 ligandos previamente reportados en estudios de docking, los cuales se evaluaron utilizando el software Molecular Operating Environment (MOE) sobre la estructura cristalográfica de BCL-2 (PDB ID: 9O14). El análisis comparativo identificó a ARG146 como el residuo más frecuentemente involucrado en la unión, seguido de GLY145 y ASN143, mientras que los puentes de hidrógeno y las interacciones iónicas constituyeron los mecanismos de interacción predominantes. Asimismo, la comparación entre Venetoclax y otros miméticos de BH3, como Sonrotoclax y Navitoclax, evidenció diferencias en los patrones de interacción y en los residuos participantes, lo que sugiere modos de unión distintos a pesar de compartir el mismo sitio de reconocimiento. Se identificaron patrones de reconocimiento molecular en BCL-2 que proporcionan un marco estructural comparativo que puede contribuir al diseño racional y la optimización de futuros inhibidores dirigidos contra esta proteína.

Palabras clave: BCL-2; leucemia linfoblástica aguda; docking molecular; interacciones proteína-ligando; Venetoclax; reproducibilidad *in silico*.

Introducción

La apoptosis mitocondrial es un mecanismo de muerte celular programada encargado de eliminar células dañadas o con alteraciones genéticas, evitando su supervivencia y posible transformación maligna, y contribuyendo así al mantenimiento de la homeostasis tisular (Hotchkiss *et al*., 2009). Este proceso está regulado por la familia de proteínas BCL-2, cuyos miembros controlan la permeabilidad de la membrana mitocondrial. Entre ellas, las proteínas proapoptótica Bax y antiapoptótica BCL-2 desempeñan un papel fundamental en la determinación del destino celular (Mortezaee *et al*., 2019). Bax (proteína X asociada a BCL-2) promueve la apoptosis en respuesta a estímulos de estrés celular, mientras que BCL-2 ejerce un efecto protector al inhibir este proceso y preservar la integridad de la membrana mitocondrial (Edlich, 2018; Spitz & Gavathiotis, 2022; Vaux *et al*., 1992). En consecuencia, la relación entre la expresión y la actividad de Bax y BCL-2 determina la susceptibilidad de la célula a sufrir apoptosis. Un aumento en la activación de Bax, acompañado de una disminución en la expresión o actividad de BCL-2, incrementa la relación Bax/BCL-2, desplazando el equilibrio hacia un estado proapoptótico que favorece la apoptosis y, finalmente, la muerte celular (Edlich, 2018; Oltval *et al*., 1993; Sapmaz *et al*., 2027).

La alteración de este equilibrio constituye un mecanismo clave en el desarrollo y la progresión del cáncer. En particular, la sobreexpresión de BCL-2 se ha descrito en diversos tipos de neoplasias, especialmente en neoplasias hematológicas como la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la cual representa la neoplasia maligna más frecuente en niños y adolescentes a nivel mundial. En México, la LLA constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por cáncer en la población pediátrica (Bray *et al*., 2024). Aunque los avances en los esquemas terapéuticos han incrementado significativamente la supervivencia de los pacientes, la enfermedad continúa representando un importante desafío clínico, particularmente en poblaciones con acceso limitado a servicios de salud especializados. En este contexto, la identificación y

caracterización de blancos moleculares específicos se ha convertido en una estrategia prioritaria para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas.

La leucemogénesis y la resistencia al tratamiento en la LLA están estrechamente relacionadas con la desregulación de la apoptosis. La sobreexpresión de BCL-2 confiere una ventaja de supervivencia a los blastos leucémicos al incrementar su resistencia a la muerte celular programada. Asimismo, los blastos de estirpe B presentan niveles significativamente mayores de esta proteína en comparación con los precursores B normales, lo que respalda su papel como un blanco terapéutico relevante en las neoplasias hematológicas (Hanbali *et al*., 2025).

El desarrollo de inhibidores dirigidos contra BCL-2 ha permitido establecer nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de estas neoplasias. Entre ellos, Venetoclax (ABT-199), un mimético de BH3 altamente selectivo, ha demostrado una eficacia clínica significativa en diversas neoplasias hematológicas (Figura 1) (Hanbali *et al*., 2025). No obstante, la caracterización detallada de las interacciones moleculares que gobiernan el reconocimiento entre BCL-2 y sus ligandos continúa siendo fundamental para comprender sus mecanismos de unión y contribuir al diseño racional de nuevos inhibidores.

La proteína BCL-2 se caracteriza estructuralmente por la presencia de cuatro dominios de homología BCL-2 (BH1, BH2, BH3 y BH4), además de una región transmembrana en el extremo carboxilo terminal que permite su anclaje a la membrana externa mitocondrial, el retículo endoplásmico y la envoltura nuclear. Los dominios BH1, BH2 y BH3 conforman un surco hidrofóbico que constituye el principal sitio de interacción con proteínas proapoptóticas de la familia BCL-2 y con inhibidores de pequeña molécula, por lo que representa la principal diana para el diseño racional de fármacos (DeAngelo *et al*., 2025).

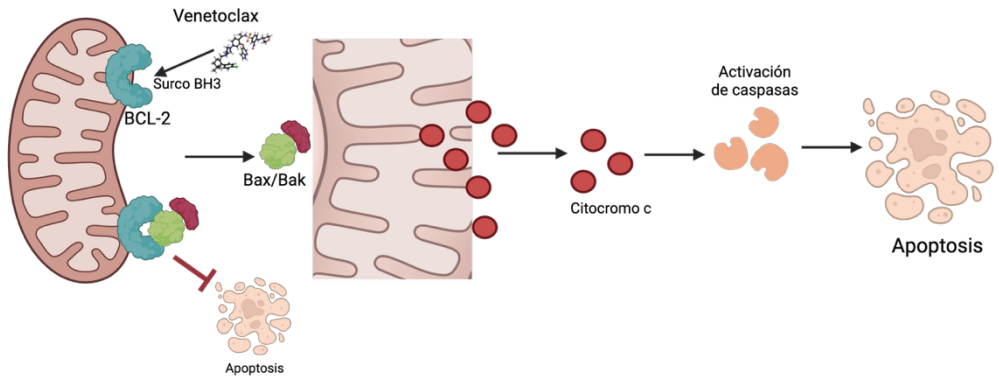


Figura 1. Mecanismo de acción de Venetoclax. La unión de Venetoclax al surco BH3 de BCL-2 favorece la liberación de Bax/Bak, promoviendo la liberación de citocromo c, la activación de caspasas y, finalmente, la apoptosis. Figura creada con BioRender.

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue evaluar, mediante docking molecular, un conjunto de inhibidores de BCL-2, incluyendo Venetoclax, Navitoclax y Sonrotoclax, así como otros compuestos de interés, para caracterizar sus interacciones con BCL-2, identificar los residuos del surco BH3 implicados en el reconocimiento molecular y comparar sus modos de unión.

Metodología

Todos los procedimientos de modelado molecular se realizaron utilizando el software Molecular Operating Environment (MOE, Chemical Computing Group, versión 2024.01). La metodología general empleada se resume en la Figura 2.

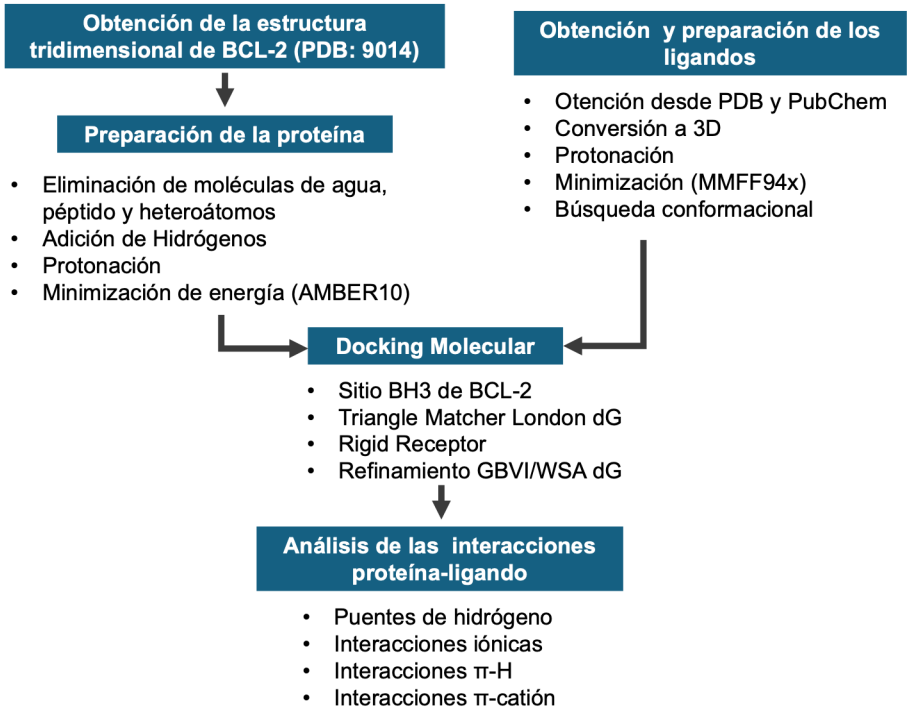


Figura 2. Diagrama de flujo de la metodología empleada en el estudio, que resume las etapas de preparación de la proteína y los ligandos, el docking molecular y el análisis de las interacciones proteína–ligando.

Preparación de la proteína

La estructura tridimensional de BCL-2 se obtuvo del Protein Data Bank (PDB) utilizando el código de acceso 9O14, correspondiente al complejo cristalográfico de BCL-2 con el péptido estabilizado BAD SAHB 4.2, con una resolución de 1.73 Å (DeAngelo *et al*., 2025). Se eliminaron las moléculas de agua, el péptido cocristalizado y los demás heteroátomos no relevantes para el estudio, conservando únicamente la proteína. La estructura se preparó mediante la adición de átomos de hidrógeno y la asignación de los estados de protonación a pH fisiológico (7.4). Finalmente, se asignaron cargas parciales y la proteína se sometió a una minimización de energía utilizando el campo de fuerza AMBER10, parametrizado para proteínas, mediante sucesivas rondas con diferentes criterios de convergencia del gradiente RMS (0.0001, 0.001, 0.01 y 0.1 kcal/mol·Å).

Preparación de los ligandos

El conjunto de ligandos incluyó fármacos aprobados o en desarrollo clínico (Venetoclax (Hanbali *et al*., 2025; Tondar *et al*., 2024), Sonrotoclax (Liu *et al*., 2024) y Navitoclax (Hanbali *et al*., 2025; Valentini *et al*., 2022)), compuestos de origen natural (Gossypol, Jaceidin, Camptotecina (Rahman *et al*., 2026) e Indirubina (Jin *et al*., 2025)) y moléculas sintéticas identificadas mediante estudios de virtual screening (CHEM3938023, CHEM3940231 y CHEM3947358 (Tondar *et al*., 2024), así como Compuesto 1 y Compuesto 2 (Ismail *et al*., 2023)). Las estructuras tridimensionales de los ligandos se obtuvieron del Protein Data Bank (PDB) o de PubChem, de acuerdo con la disponibilidad de estructuras experimentales y la evidencia reportada sobre su interacción con BCL-2.

Las estructuras fueron importadas al software MOE en formato SDF para la construcción de una base de datos de ligandos. Las estructuras de los ligandos se obtuvieron del Protein Data Bank (PDB) o de PubChem. Aquellas disponibles únicamente en dos dimensiones fueron convertidas a estructuras tridimensionales. Posteriormente, se añadieron los átomos de hidrógeno y se asignaron los estados de protonación a pH fisiológico (7.4). A continuación, se asignaron las cargas parciales atómicas y las estructuras se sometieron a una minimización de energía utilizando el campo de fuerza MMFF94x, parametrizado para moléculas

pequeñas. Finalmente, se generaron múltiples conformaciones de cada ligando mediante una búsqueda conformacional, las cuales fueron empleadas en los estudios de acoplamiento molecular.

Definición del Sitio Activo y Configuración del Docking

El sitio de unión se definió en el surco canónico de BCL-2 (DeAngelo *et al*., 2025), principal región de reconocimiento de los miméticos BH3. Para ello, se utilizó como referencia el sitio de unión de Venetoclax presente en la estructura cristalográfica del complejo BCL-2–Venetoclax (PDB ID: (Birkinshaw *et al*., 2019)) . Las simulaciones de acoplamiento molecular se realizaron empleando Triangle Matcher como algoritmo de colocación (placement), London dG como función de puntuación inicial, Rigid Receptor para el refinamiento de las poses y GBVI/WSA dG como función de puntuación final. Se generaron 100 poses por cada ligando y, posteriormente, se seleccionaron las 10 con mejor puntuación para su evaluación, para el análisis de interacciones.

Análisis de interacciones

Las interacciones proteína-ligando se analizaron utilizando el módulo *Ligand Interactions* de MOE. Se identificaron y clasificaron los diferentes tipos de interacciones no covalentes presentes en cada complejo, incluyendo puentes de hidrógeno (donador y aceptor), interacciones π-H, π-catión e interacciones iónicas. Asimismo, se registraron los residuos de BCL-2 involucrados en cada interacción, así como las distancias correspondientes. Para el análisis comparativo se consideraron únicamente las interacciones identificadas por este módulo; las interacciones de van der Waals no fueron cuantificadas de manera individual.

Resultados

Acoplamiento molecular de los ligandos con BCL-2

Se evaluó el acoplamiento molecular de 12 compuestos previamente reportados como posibles inhibidores de BCL-2. El puntaje de acoplamiento, el número de interacciones identificadas mediante el módulo *Ligand Interactions* de MOE y los tipos de interacción proteína–ligando obtenidos para cada compuesto se presentan en la Tabla 1.

Los puntajes de acoplamiento oscilaron entre −8.5416 y −5.0190 kcal/mol. Los inhibidores clínicos Navitoclax, Sonrotoclax y Venetoclax presentaron puntajes de acoplamiento más favorables que los productos naturales evaluados. El número de interacciones no covalentes identificadas varió entre una y ocho, y Venetoclax presentó el mayor número. La Figura 3 muestra ejemplos representativos de los modos de unión obtenidos mediante docking molecular.

Tabla 1. *Puntajes de acoplamiento e interacciones proteína–ligando identificadas para los compuestos evaluados frente a BCL-2.*

Ligando	Puntaje de acoplamiento (kcal/mol)	Número de interacciones	Residuos de BCL-2	Tipo de interacción	Distancia (Å)	Residuos reportados
Navitoclax	-8.5416	5	ASN143	Puente de hidrógeno (aceptor)	3.00	PHE104 TYR108 ASP111 PHE112 MET115 GLU152 PHE153 VAL156 GLY145 ALA149 LEU137 (Souers *et al*., 2013)
			ARG146	Puente de hidrógeno (aceptor)	2.84	
			ARG146	Interacción iónica	3.10	
			ARG146	Interacción iónica	3.50	
			LEU201	Interacción π-H	4.30	

VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Sonrotoclax	-7.6372	7	ASP191	Puente de hidrógeno (donador)	3.10	ASP103 PHE104 ARG107 TYR108 ASP111 PHE112 MET115 VAL133 LEU137 **ASN143** TRP144 GLY145 ARG146 VAL148 VAL156 PHE198 TYR202 (Liu *et al.*, 2024)
			ASP191	Puente de hidrógeno (donador)	3.09	
			ASP191	Puente de hidrógeno (donador)	3.02	
			ASN143	Puente de hidrógeno (aceptor)	2.93	
			ASN143	Puente de hidrógeno (aceptor)	3.03	
			ASP191	Interacción iónica	3.37	
			ASP191	Interacción iónica	3.10	
CHEM3938023	-7.4094	6	ASP140	Puente de hidrógeno (donador)	3.01	ALA100 ASP103 PHE104 ARG107 TYR108 **MET115** VAL133 **GLU136** LEU137 ARG139 **ASP140** ASN143 TRP144 GLY145 ARG146 VAL148 **ALA149** PHE198 LEU201 TYR202 SER205 (Tondar *et al.*, 2024)
			ASP140	Puente de hidrógeno (donador)	3.20	
			GLU136	Puente de hidrógeno (donador)	3.39	
			ASP140	Interacción iónica	3.89	
			MET115	Interacción π-H	3.83	
			ALA149	Interacción π-H	4.60	
CHEM3940231	-7.3417	3	GLY145	Puente de hidrógeno (aceptor)	3.16	ALA100 ASP103 **PHE104** ARG107 TYR108 ASP111 PHE112 MET115 VAL133 GLU136 LEU137 ARG139 ASN143 **GLY145** ARG146 VAL148 ALA149
			PHE104	Interacción π-H	4.62	
			GLY145	Interacción π-H	3.48	

						PHE153 TYR202 (Tondar *et al.*, 2024)
Compuesto 2	-7.2569	5	ARG146	Puente de hidrógeno (aceptor)	2.95	NR
			ARG146	Interacción iónica	2.87	
			ARG146	Interacción iónica	3.86	
			ARG146	Interacción iónica	3.52	
			TYR108	Interacción π-H	4.21	
CHEM3947358	-7.2416	7	ASP111	Puente de hidrógeno (donador)	3.13	PHE104 ARG107 TYR108 **ASP111** PHE112 MET115 VAL133 GLU136 LEU137 ARG139 ASN143 TRP144 GLY145 **ARG146** VAL148 ALA149 PHE153 PHE198 LEU201 TYR202 SER205 (Tondar *et al.*, 2024)
			ARG146	Puente de hidrógeno (aceptor)	3.30	
			ARG146	Puente de hidrógeno (aceptor)	2.79	
			ARG146	Puente de hidrógeno (aceptor)	2.86	
			ARG146	Interacción iónica	3.81	
			ASP111	Interacción iónica	3.73	
			ARG146	Interacción π-catión	3.90	
Venetoclax	-7.1051	8	ASP111	Puente de hidrógeno (donador)	3.27	ALA100 ASP103 **PHE104** ARG107 TYR108 **ASP111** PHE112 MET115 VAL133 GLU136 LEU137 GLY145 VAL148 ALA149 GLU152 PHE153 VAL156 TYR202 (Rahman *et al.*, 2026)
			ARG146	Puente de hidrógeno (aceptor)	3.46	
			ARG146	Puente de hidrógeno (aceptor)	3.34	
			ARG146	Puente de hidrógeno (aceptor)	2.94	
			ARG146	Puente de hidrógeno (aceptor)	2.86	
			ARG146	Interacción iónica	3.85	
			ASP111	Interacción iónica	3.23	
			PHE104	Interacción π-H	4.20	
Compuesto 1	-7.0825	2	TRP144	Interacción π-H	4.65	NR

VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

			GLY145	Interacción π-H	4.52	
Gossypol	-6.0122	4	LYS22	Puente de hidrógeno (aceptor)	2.93	GLN118 ARG146 (Rahman *et al*., 2026)
			ARG106	Interacción iónica	3.12	
			ARG106	Interacción iónica	3.14	
			ARG109	Interacción iónica	3.52	
Jaceidina	-5.6389	4	ASN143	Puente de hidrógeno (aceptor)	3.15	ASP111 **ARG146** ALA 149 (Rahman *et al*., 2026)
			ARG146	Puente de hidrógeno (aceptor)	2.82	
			ARG146	Interacción iónica	3.06	
			ARG146	Interacción iónica	2.82	
Camptotecina	-5.5807	1	GLY145	Puente de hidrógeno (aceptor)	3.37	GLU136 ARG146 (Rahman *et al*., 2026)
Indirubina	-5.0190	1	GLY145	Interacción π-H	3.54	NR

Los compuestos se presentan ordenados de acuerdo con el puntaje de acoplamiento, del puntaje más negativo al menos negativo. Para cada ligando se indica el número de interacciones no covalentes identificadas mediante el módulo Ligand Interactions de MOE, el residuo de BCL-2 involucrado, el tipo de interacción y la distancia correspondiente. Cuando un mismo residuo aparece más de una vez para un ligando, indica que dicho residuo participa en más de una interacción con ese ligando. NR, No reportado.

* Aunque el Compuesto 1 ha sido descrito como inhibidor de BCL-2 y presenta grupos farmacofóricos asociados con los bolsillos hidrofóbicos, no se localizaron datos accesibles que identificaran de manera explícita los residuos aminoacídicos involucrados en su unión. Por ello, la comparación se limitó a los compuestos con interacciones documentadas.

ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

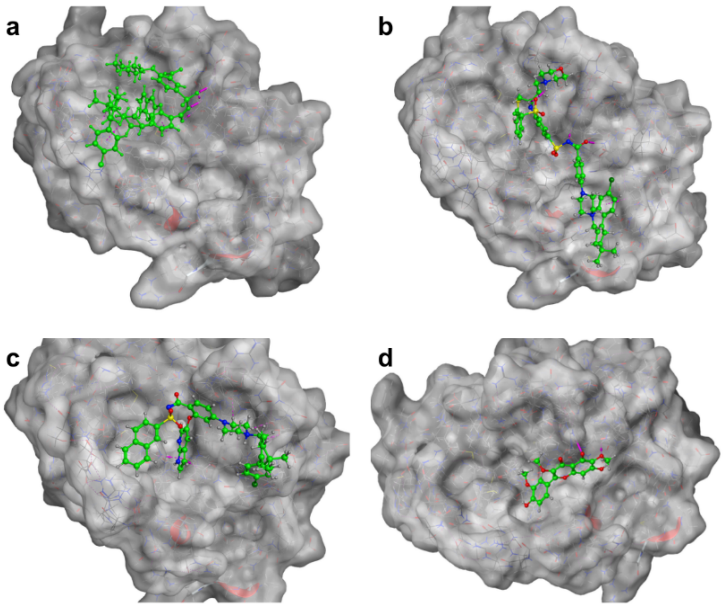


Figura 3. Modos de unión obtenidos mediante docking molecular en el surco canónico de BCL-2. (A) Venetoclax; (B) Navitoclax; (C) CHEM3940231; y (D) Jaceidina.

Análisis de las interacciones proteína–ligando

El análisis de los complejos proteína–ligando permitió identificar cuatro tipos principales de interacciones entre los compuestos evaluados y BCL-2: puentes de hidrógeno (donador y aceptor), interacciones iónicas, interacciones π-H e interacciones π-catión.

Los puentes de hidrógeno y las interacciones iónicas fueron las interacciones identificadas con mayor frecuencia. Asimismo, varios ligandos establecieron interacciones π-H, mientras que las interacciones π-catión únicamente se observaron en CHEM3947358. El conjunto completo de las interacciones proteína–ligando se presenta en la Tabla 1.

La frecuencia de participación de los residuos de BCL-2 en las interacciones proteína–ligando se resume en la Tabla 2. ARG146, GLY145 y ASN143 fueron los residuos identificados con mayor frecuencia, al encontrarse en cinco, cuatro y tres ligandos, respectivamente. Por su parte, ASP111 y PHE104 participaron en dos complejos cada uno, mientras que los demás residuos se identificaron únicamente en un ligando. Aunque cada compuesto presentó un patrón de interacción particular, algunos residuos fueron recurrentemente reconocidos por diferentes ligandos.

Tabla 2. *Residuos de BCL-2 con mayor frecuencia de participación en las interacciones proteína–ligando.*

Residuo de BCL-2	Número de ligandos	Tipos de interacción
ARG146	5	Puente de hidrógeno (aceptor), Interacción iónica, Interacción π-catión
GLY145	4	Puente de hidrógeno (aceptor), Interacción π-H
ASN143	3	Puente de hidrógeno (aceptor)
ASP111	2	Puente de hidrógeno (donador), Interacción iónica
PHE104	2	Interacción π-H
Otros residuos de BCL-2*	1	Puente de hidrógeno (aceptor), Puente de hidrógeno (donador), Interacción iónica e Interacción π-H

La frecuencia corresponde al número de ligandos en los que se identificó cada residuo, independientemente del número de interacciones establecidas con él. *Los residuos ASP191, ASP140, GLU136, MET115, ALA149, TYR108, TRP144, LYS22, ARG106 y ARG109 se agruparon como "Otros residuos" por encontrarse únicamente en un ligando. La información detallada de cada interacción se presenta en la Tabla 1.

Discusión

El presente estudio permitió comparar de manera sistemática los modos de unión de diversos ligandos hacia BCL-2 mediante docking molecular. Para ello se evaluaron compuestos de distinta naturaleza química, incluyendo inhibidores aprobados, moléculas en desarrollo clínico, compuestos identificados mediante virtual screening y productos naturales previamente reportados como posibles moduladores de esta proteína. Los resultados obtenidos evidenciaron diferencias tanto en los puntajes de acoplamiento como en los patrones de interacción proteína-ligando, lo que refleja la influencia de las características estructurales de cada compuesto sobre su capacidad de reconocimiento del surco canónico BH3.

La estructura cristalográfica de BCL-2 utilizada en este estudio presenta una resolución de 1.73 Å, considerada de alta calidad para estudios de docking molecular, ya que permite una definición precisa del sitio de unión y de la orientación de los residuos implicados en el reconocimiento de ligandos. Diversos estudios han señalado que los programas y algoritmos de docking tienden a producir predicciones más confiables cuando se emplean estructuras cristalográficas con resoluciones inferiores a 2.2 Å (Ali *et al*., 2011; Sailapathi *et al*., 2020). En este contexto, la estructura seleccionada proporcionó un modelo estructural apropiado para analizar y comparar los modos de unión de los compuestos evaluados.

El análisis de las poses permitió identificar de manera consistente residuos localizados en el surco canónico de unión a BH3, entre ellos ASP111, ASN143, GLY145 y ARG146, los cuales han sido ampliamente descritos como determinantes en el reconocimiento de péptidos BH3 e inhibidores de BCL-2 (Bolz *et al*., 2025; Schake *et al*., 2025). En particular, ASP111 y ARG146 participan frecuentemente en interacciones polares y electrostáticas que contribuyen a la estabilidad del complejo proteína-ligando, mientras que ASN143 y GLY145 favorecen la formación de puentes de hidrógeno y el adecuado posicionamiento de los inhibidores dentro del surco de unión. La recurrencia de estos residuos en los complejos obtenidos mediante docking sugiere que permitió identificar un patrón general de reconocimiento molecular descrito para los inhibidores de BCL-2, incluyendo compuestos clínicamente establecidos como Venetoclax y Sonrotoclax (Bolz *et al*., 2025; Croce *et al*., 2025; Schake *et al*., 2025). Aunque los residuos mencionados fueron los más frecuentemente involucrados en las interacciones proteína-ligando, cada compuesto presentó un patrón de reconocimiento particular, reflejando diferencias en su arquitectura química y en la forma en que ocupan el surco BH3. Estas variaciones probablemente explican las diferencias observadas en los puntajes de acoplamiento y sugieren que múltiples configuraciones de interacción pueden favorecer la unión a BCL-2, aun cuando converjan sobre un conjunto común de residuos clave.

Venetoclax presentó un mayor número de interacciones identificables mediante el módulo Ligand Interactions, mientras que Navitoclax obtuvo un puntaje de acoplamiento más favorable. Esto sugiere que la afinidad predicha no depende exclusivamente del número de contactos establecidos con la proteína, sino de la contribución energética global de cada interacción y del grado de complementariedad entre el ligando y el sitio de unión. En este sentido, la función de puntuación integra términos energéticos adicionales, como las interacciones de van der Waals, la complementariedad estérica y los efectos hidrofóbicos, que no son reflejados de manera individual en el análisis de interacciones proteína-ligando de este estudio (Angelova *et al*., 2025).

Si bien el docking molecular constituye una herramienta ampliamente utilizada para explorar el reconocimiento entre proteínas y ligandos y priorizar compuestos candidatos para estudios posteriores, sus resultados deben interpretarse considerando las limitaciones inherentes a esta metodología. En primer lugar, las predicciones se basan en una conformación cristalográfica estática de la proteína, por lo que no reflejan la flexibilidad conformacional que puede presentarse en condiciones fisiológicas. Asimismo, los puntajes de acoplamiento corresponden a estimaciones de afinidad obtenidas mediante funciones de puntuación y no representan una medición directa de la actividad biológica o de la energía libre de unión. Finalmente, el presente estudio no incluyó simulaciones de dinámica molecular ni validación experimental, por lo que la estabilidad de los complejos proteína-ligando y el potencial inhibitorio de los compuestos deberán confirmarse mediante estudios computacionales y experimentales complementarios.

Conclusión

Este trabajo muestra que la aplicación de un protocolo uniforme de docking molecular permite comparar de manera consistente las interacciones proteína-ligando de compuestos dirigidos al surco canónico de BCL-2, incluyendo inhibidores clínicos, moléculas identificadas mediante cribado virtual y productos naturales. El análisis comparativo evidenció patrones conservados de reconocimiento molecular y, al mismo tiempo, diferencias específicas en los modos de unión entre los ligandos evaluados, lo que pone de manifiesto que distintas arquitecturas químicas pueden reconocer un mismo sitio de unión mediante estrategias de interacción particulares. Asimismo, la identificación recurrente de residuos como ASP111, ASN143, GLY145 y ARG146 respalda su papel como elementos clave en el reconocimiento molecular de ligandos dirigidos al surco BH3 de BCL-2. Este trabajo permite la comprensión del reconocimiento molecular de ligandos dirigidos a BCL-2 y proporcionan una base para el desarrollo y evaluación computacional de nuevos inhibidores dirigidos contra esta proteína.

Referencias

Ali, H. I., Nagamatsu, T., & Akaho, E. (2011). Structure-based drug design and AutoDock study of potential protein tyrosine kinase inhibitors. *Bioinformation*, *5*(9), 368–374. https://doi.org/10.6026/97320630005368

Angelova, M., Alov, P., Tsakovska, I., Jereva, D., Lessigiarska, I., Atanassov, K., Pajeva, I., & Pencheva, T. (2025). Pairwise Performance Comparison of Docking Scoring Functions: Computational Approach Using InterCriteria Analysis. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *30*(13). https://doi.org/10.3390/MOLECULES30132777

Birkinshaw, R. W., Gong, J. nan, Luo, C. S., Lio, D., White, C. A., Anderson, M. A., Blombery, P., Lessene, G., Majewski, I. J., Thijssen, R., Roberts, A. W., Huang, D. C. S., Colman, P. M., & Czabotar, P. E. (2019). Structures of BCL-2 in complex with venetoclax reveal the molecular basis of resistance mutations. *Nature Communications*, *10*(1). https://doi.org/10.1038/S41467-019-10363-1

Bolz, S. N., Schake, P., Stitz, C., & Schroeder, M. (2025). The structural basis of drugs targeting protein-protein interactions uncovered with the protein-ligand interaction profiler PLIP. *Expert Opinion on Drug Discovery*, *20*(11), 1447–1462. https://doi.org/10.1080/17460441.2025.2557599

Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *74*(3), 229–263. https://doi.org/10.3322/CAAC.21834

Croce, C. M., Vaux, D., Strasser, A., Opferman, J. T., Czabotar, P. E., & Fesik, S. W. (2025). The BCL-2 protein family: from discovery to drug development. *Cell Death and Differentiation*, *32*(8), 1369–1381. https://doi.org/10.1038/S41418-025-01481-Z

DeAngelo, T. M., Adhikary, U., Korshavn, K. J., Seo, H. S., Brotzen-Smith, C. R., Camara, C. M., Dhe-Paganon, S., Bird, G. H., Wales, T. E., & Walensky, L. D. (2025). Structural insights into chemoresistance mutants of BCL-2 and their targeting by stapled BAD BH3 helices. *Nature Communications*, *16*(1). https://doi.org/10.1038/S41467-025-63657-Y

Edlich, F. (2018). BCL-2 proteins and apoptosis: Recent insights and unknowns. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *500*(1), 26–34. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.190

Hanbali, A., Kotb, A., & Saleh, M. (2025). B-Cell Lymphoma 2 Inhibition in Acute Lymphoblastic Leukemia: Mechanisms, Resistance, and Emerging Combinations With Venetoclax. *Journal of Hematology*, *14*(4), 193–201. https://doi.org/10.14740/JH2092

Hotchkiss, R. S., Strasser, A., McDunn, J. E., & Swanson, P. E. (2009). Cell death. *The New England Journal of Medicine*, *361*(16). https://doi.org/10.1056/NEJMRA0901217

Ismail, H. S., Khalil, A., Taha, R. A., Lasheen, D. S., & Abou El Ella, D. A. (2023). Design, molecular modelling and synthesis of novel benzothiazole derivatives as BCL-2 inhibitors. *Scientific Reports*, *13*(1). https://doi.org/10.1038/S41598-023-41783-1

Jin, L., Guan, Y., Li, X., Wang, M., Shen, Y., Wang, N., & He, Z. (2025). Combining Network Pharmacology, Molecular Docking and Experimental Validation to Explore the Effects and Mechanisms of Indirubin on Acute Lymphoblastic Leukemia. *Drug Design, Development and Therapy*, *19*, 1083–1103. https://doi.org/10.2147/DDDT.S500249

Liu, J., Li, S., Wang, Q., Feng, Y., Xing, H., Yang, X., Guo, Y., Guo, Y., Sun, H., Liu, X., Yang, S., Mei, Z., Zhu, Y., Cheng, Z., Chen, S., Xu, M., Zhang, W., Wan, N., Wang, J., … Liu, Y. (2024). Sonrotoclax overcomes BCL2 G101V mutation-induced venetoclax resistance in preclinical models of hematologic malignancy. *Blood*, *143*(18), 1825–1836. https://doi.org/10.1182/BLOOD.2023019706

Mortezaee, K., Najafi, M., Farhood, B., Ahmadi, A., Potes, Y., Shabeeb, D., & Musa, A. E. (2019). Modulation of apoptosis by melatonin for improving cancer treatment efficiency: An updated review. *Life Sciences*, *228*, 228–241. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.05.009

Oltval, Z. N., Milliman, C. L., & Korsmeyer, S. J. (1993). Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell*, *74*(4), 609–619. https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90509-O

Rahman, N., Zafar, H., Rajendran, T., Sharif, R., Almehdi, A., tul-Wahab, A., Sheikh, S., & Choudhary, M. I. (2026). Exploring natural products as Bcl-2 inhibitors for acute myeloid leukemia therapy using In vitro, STD-NMR spectroscopy, and In silico approaches. *Computers in Biology and Medicine*, *204*. https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2026.111506

Sailapathi, A., Murugan, G., Somarathinam, K., Gunalan, S., Jagadeesan, R., Yoosuf, N., Kanagaraj, S., & Kothandan, G. (2020). Proposing the Promiscuous Protein Structures in JNK1 and JNK3 for Virtual Screening in Pursuit of Potential Leads. *ACS Omega*, *5*(8), 3969–3978. https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.9B03458

Sapmaz, T., Topkaraoglu, S., Erdem, E., Sevgin, K., Baki, K. B., Guler, E. M., Özkan, B. N., Aktas, S., Aras, S., & Irkorucu, O. (2027). Radioprotective effects of melatonin on colon epithelium: Role in oxidative stress and Bax/Bcl-2 regulation. *Tissue and Cell*, *104*, 103800. https://doi.org/10.1016/J.TICE.2026.103800

Schake, P., Bolz, S. N., Linnemann, K., & Schroeder, M. (2025). PLIP 2025: introducing protein-protein interactions to the protein-ligand interaction profiler. *Nucleic Acids Research*, *53*(W1), W463–W465. https://doi.org/10.1093/NAR/GKAF361

Souers, A. J., Leverson, J. D., Boghaert, E. R., Ackler, S. L., Catron, N. D., Chen, J., Dayton, B. D., Ding, H., Enschede, S. H., Fairbrother, W. J., Huang, D. C. S., Hymowitz, S. G., Jin, S., Khaw, S. L., Kovar, P. J., Lam, L. T., Lee, J., Maecker, H. L., Marsh, K. C., … Elmore, S. W. (2013). ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nature Medicine*, *19*(2), 202–208. https://doi.org/10.1038/NM.3048

Spitz, A. Z., & Gavathiotis, E. (2022). Physiological and pharmacological modulation of BAX. *Trends in Pharmacological Sciences*, *43*(3), 206–220. https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.11.001

Tondar, A., Sánchez-Herrero, S., Bepari, A. K., Bahmani, A., Calvet Liñán, L., & Hervás-Marín, D. (2024). Virtual Screening of Small Molecules Targeting BCL2 with Machine Learning, Molecular Docking, and MD Simulation. *Biomolecules*, *14*(5). https://doi.org/10.3390/BIOM14050544

Valentini, E., D'Aguanno, S., Di Martile, M., Montesano, C., Ferraresi, V., Patsilinakos, A., Sabatino, M., Antonini, L., Chiacchiarini, M., Valente, S., Mai, A., Colotti, G., Ragno, R., Trisciuoglio, D., & Del Bufalo, D. (2022). Targeting the anti-apoptotic Bcl-2 family proteins: machine learning virtual screening and biological evaluation of new small molecules. *Theranostics*, *12*(5), 2427–2444. https://doi.org/10.7150/THNO.64233

Vaux, D. L., Aguila, H. L., & Weissman, I. L. (1992). Bcl-2 prevents death of factor-deprived cells but fails to prevent apoptosis in targets of cell mediated killing. *International Immunology*, *4*(7), 821–824. https://doi.org/10.1093/INTIMM/4.7.821