



## El papel de la flexibilidad en la unión de fármacos a sus dianas

**Madrid, Enero 2012** – La revista “Angewandte Chemie International Edition” publica este mes un estudio dirigido por los investigadores Julen Oyarzabal y Francesco L. Gervasio del CNIO.

Nuestro conocimiento sobre los mecanismos por los cuales un fármaco se une a su receptor ha evolucionado a través del tiempo desde el concepto estático, llave-cerradura, en el que únicamente los ligandos con la conformación adecuada pueden unirse a su diana biológica, hasta un concepto más dinámico. Siguiendo esta estrategia dinámica han sido propuestos dos mecanismos restrictivos: selección conformacional y ajuste inducido. En el primero de ellos ambos componentes, receptor y ligando, son capaces de adoptar la conformación adecuada en un estado de no unión. Mientras que en la hipótesis "INDUCED FIT", es el ligando quien induce al receptor proteína a adquirir las conformaciones que virtualmente son inaccesibles cuando el receptor no se encuentra unido al ligando.

Considerando la selección conformacional versus el ajuste inducido en Kinasas: En el caso de PI3K-  $\gamma$ , los investigadores del CNIO han demostrado que, en el caso de inhibidores de la PI3K-  $\gamma$ , ambos mecanismos son válidos. Siendo PI3K-  $\gamma$  capaz tanto de adoptar la conformación óptima para unirse a sus inhibidores como de ser los inhibidores los que jueguen un papel clave y activo a la hora de caracterizar y dar forma al sitio activo.

Las ventajas y oportunidades que nos brinda esta manera de entender el mecanismo de unión Ligando-Receptor, puede proporcionar un diseño racional de fármacos que dé lugar a una generación de fármacos anticancerígenos más selectivos y con menos efectos adversos.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201103264/abstract>