

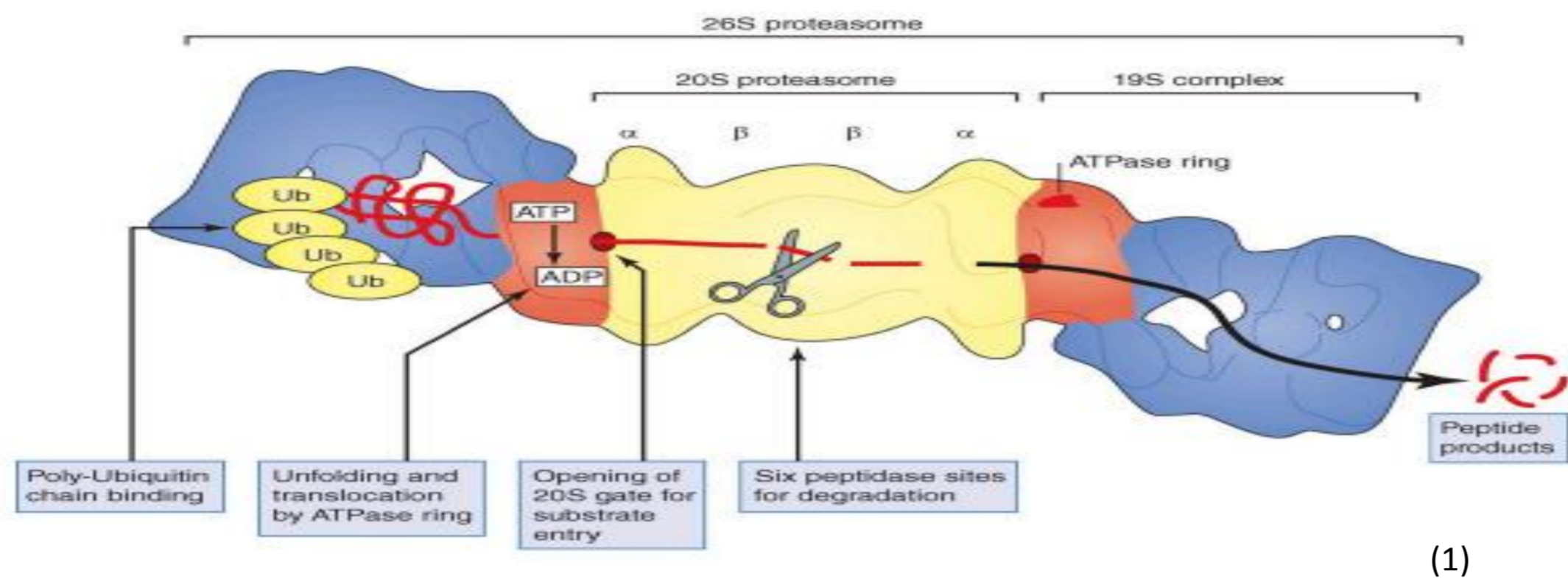


# Inhibidores reversibles e irreversibles del proteasoma: diseño y mecanismo de acción.



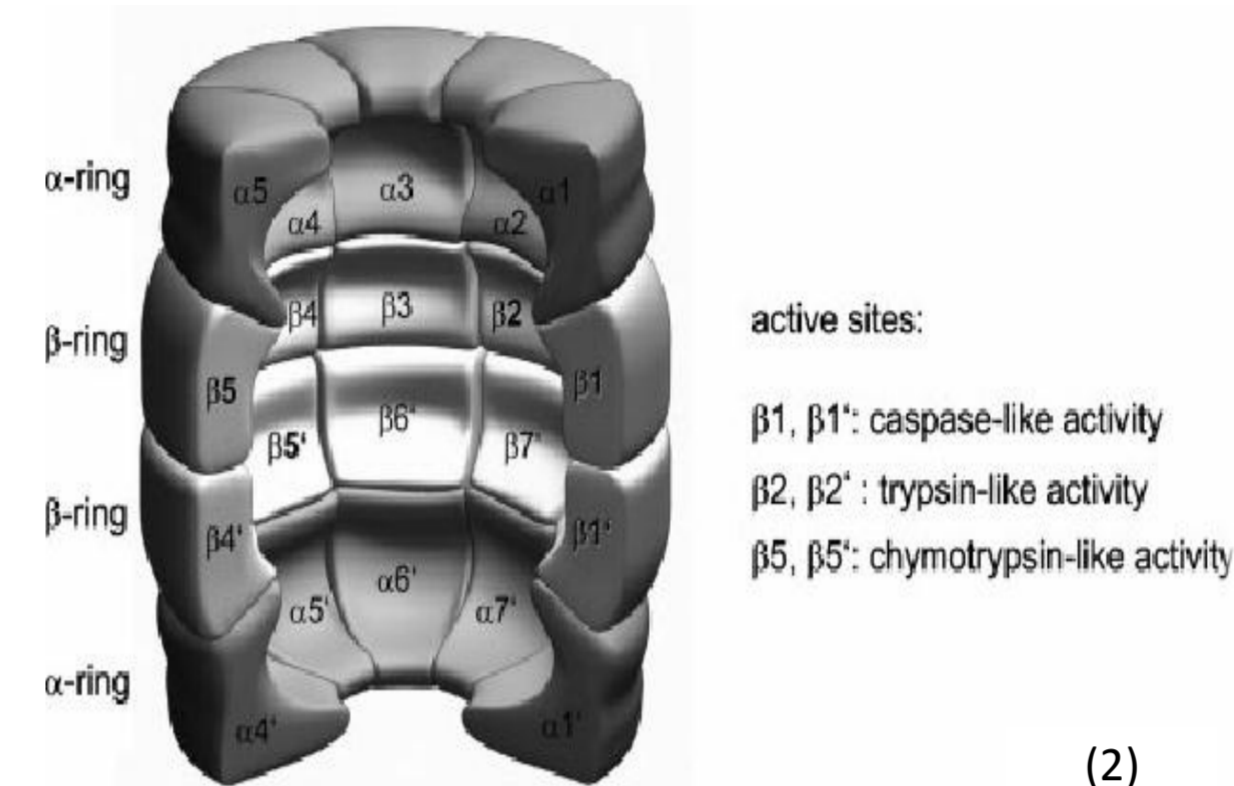
Alumno: Alberto Royo Villa

## INTRODUCCIÓN

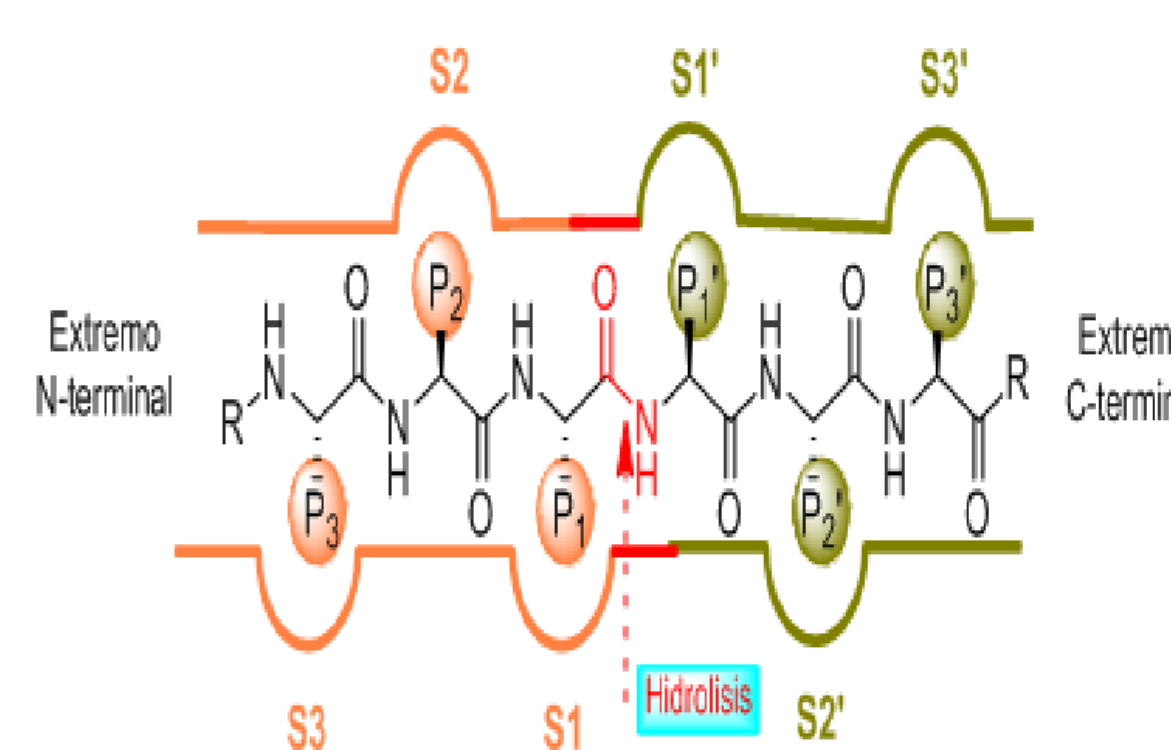


- El sistema ubiquitina-proteasoma constituye una vía altamente selectiva de degradación proteica, que requiere de un proceso de marcaje previo denominado ubiquitinización.
- El proteasoma 26S es un complejo proteico de 2.6 MDa, en el cual se puede diferenciar un núcleo proteolítico (CP) 20S delimitado por 2 subunidades reguladoras 19S.
- El núcleo proteolítico está conformado por 4 anillos heteroheptaméricos; 2 anillos  $\beta$  internos ( $\beta$ 1- $\beta$ 7) y 2 anillos  $\alpha$  externos ( $\alpha$ 1- $\alpha$ 7). En nuestro organismo, se diferencian tres clases de CP's: el proteasoma constitutivo (cCp), el inmunoproteasoma (iCp) y el timoproteasoma (tCp).

## ANTECEDENTES



El proceso de degradación proteolítica se realiza en las subunidades catalíticas  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 y  $\beta$ 5, en las cuales, se encuentran los tres tipos de centros activos

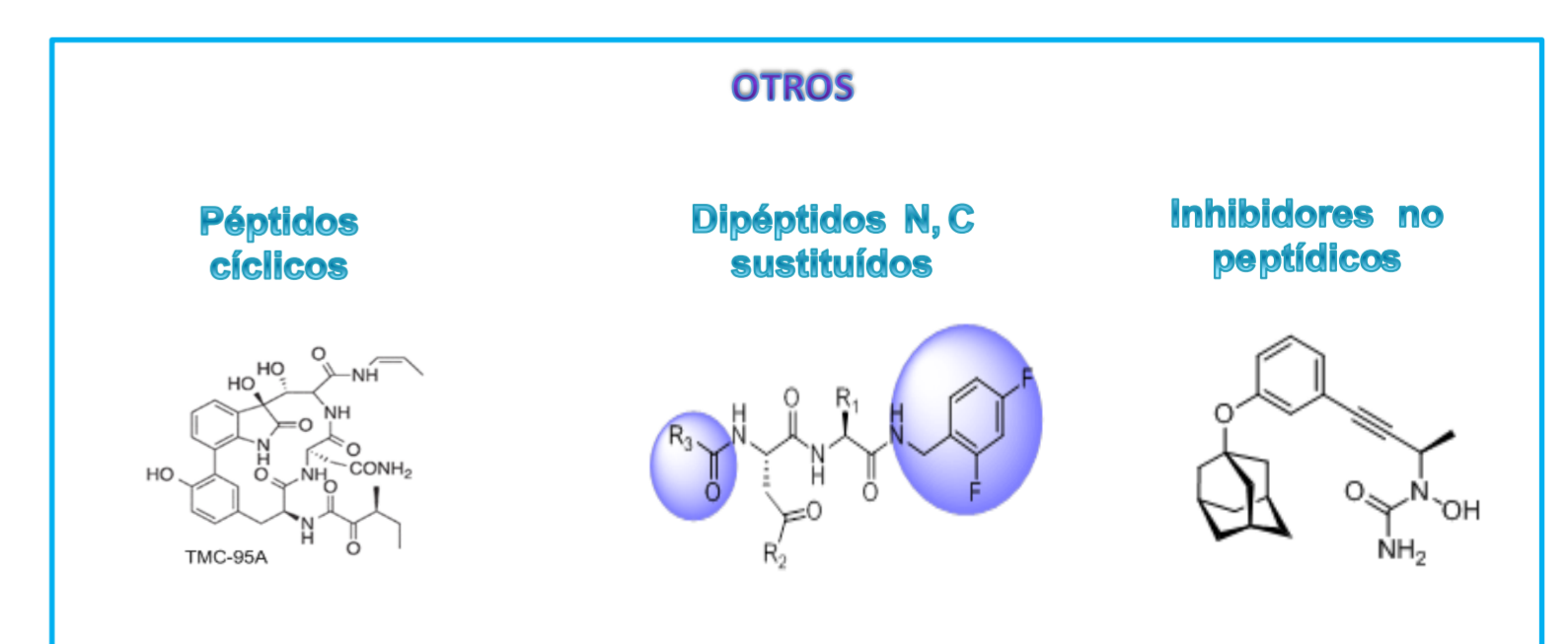
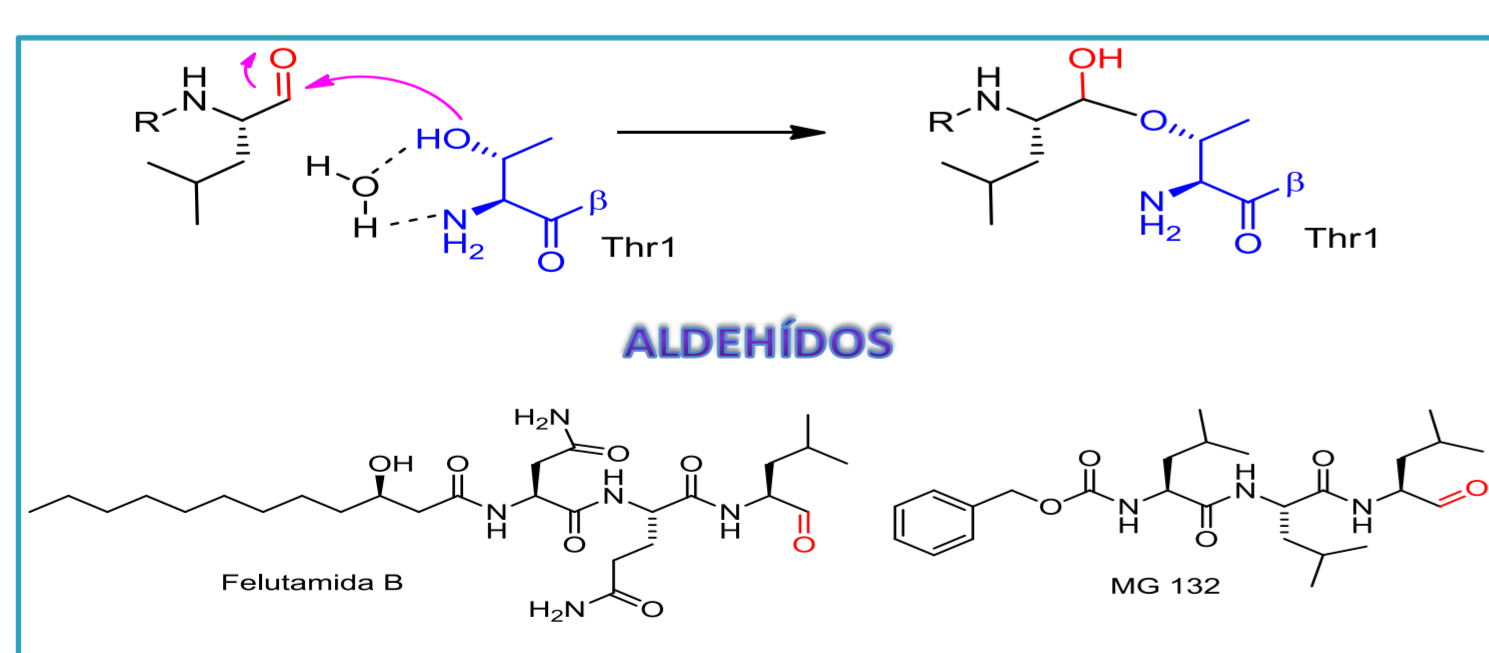
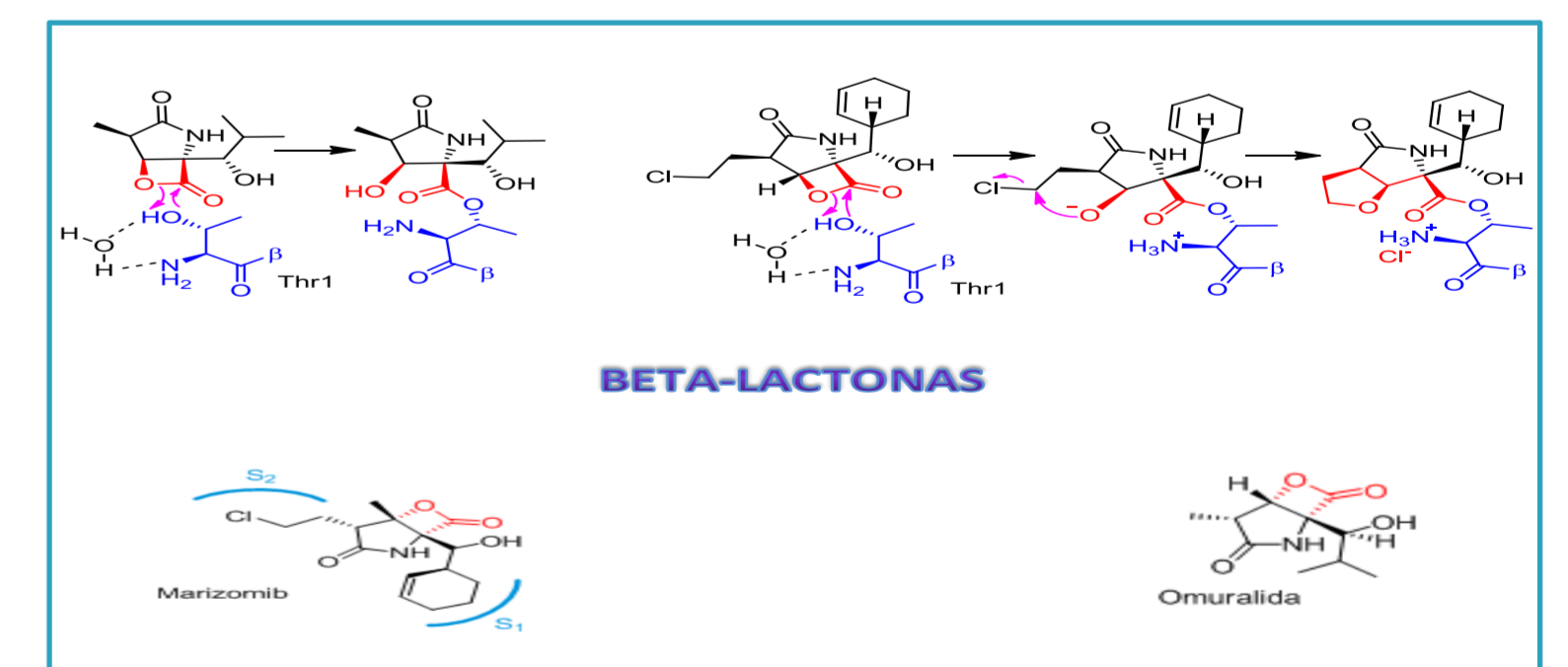
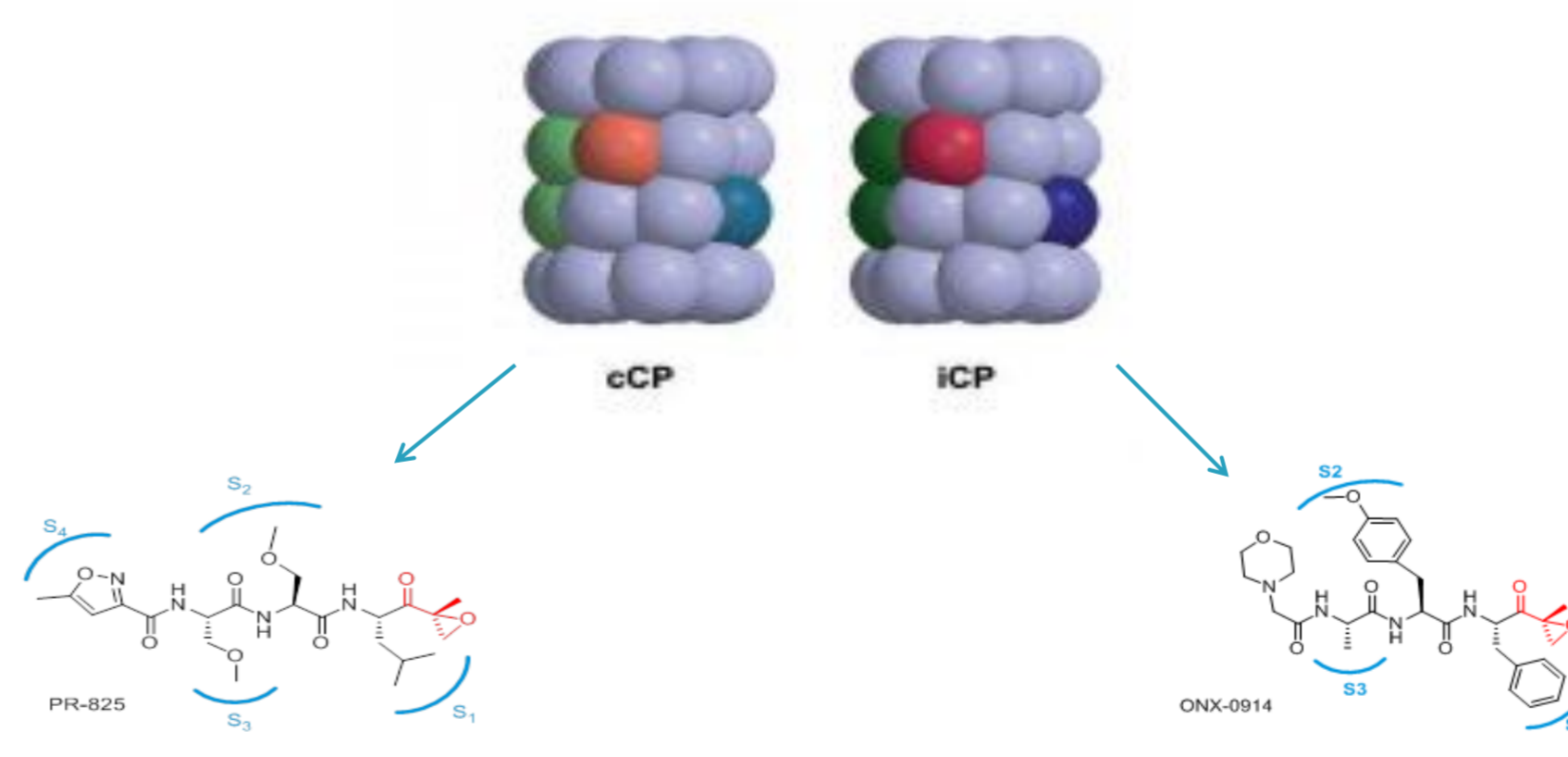
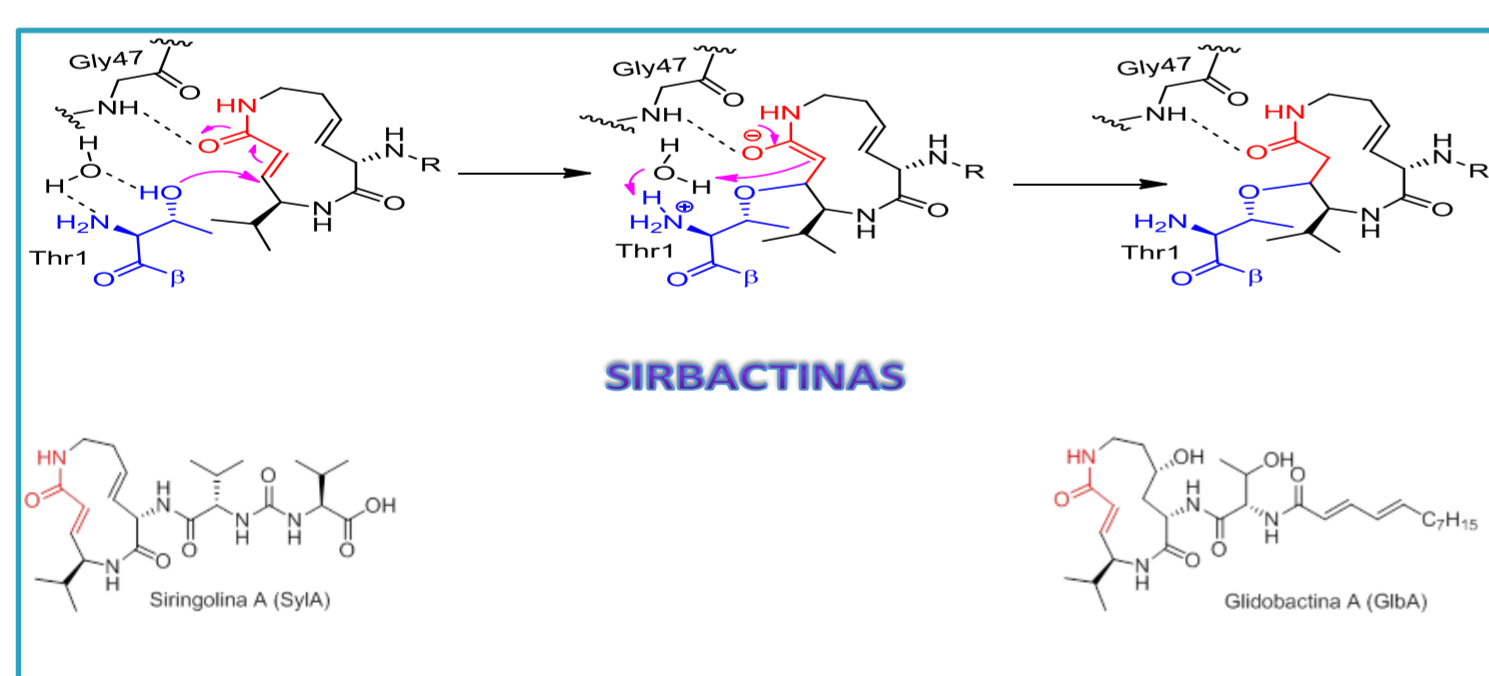
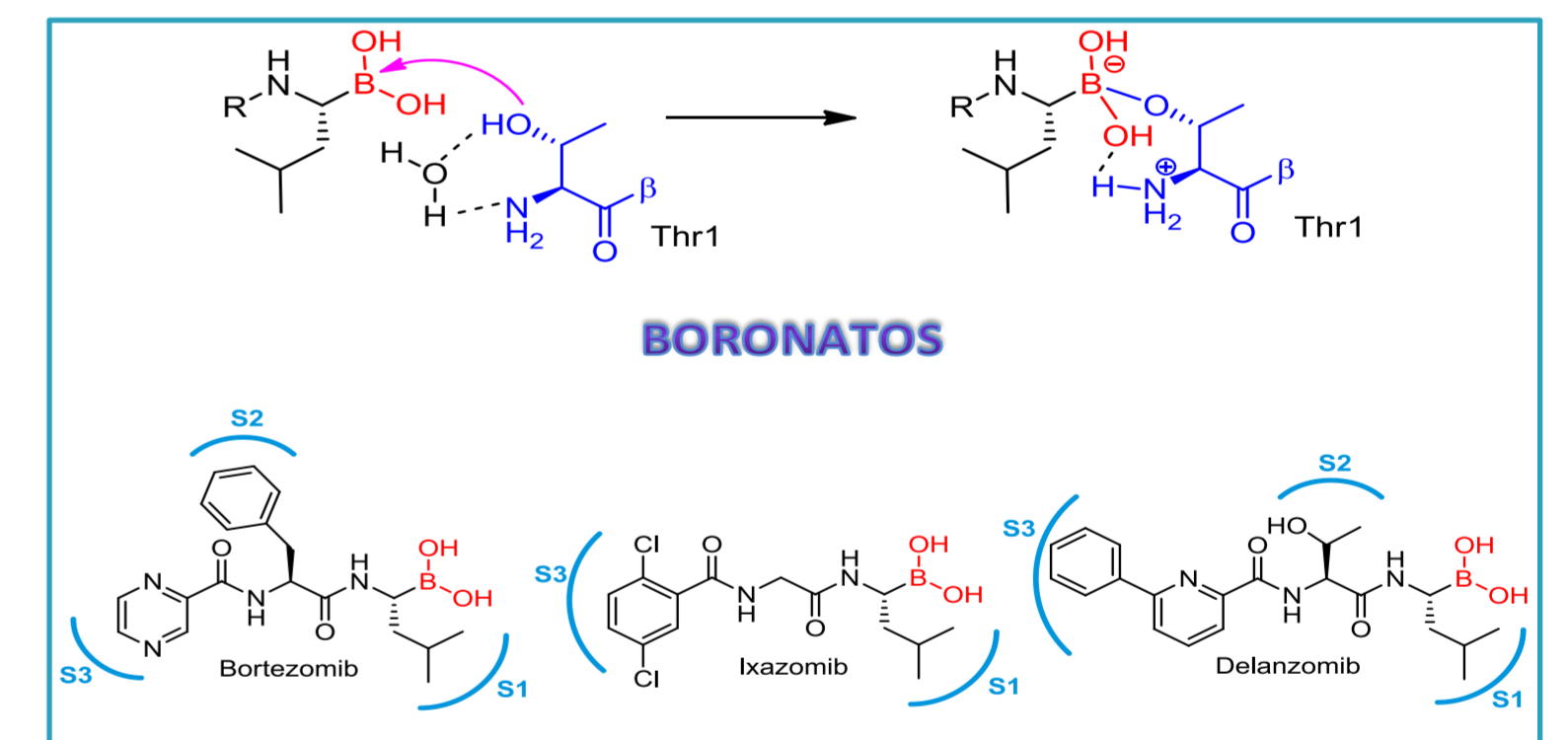
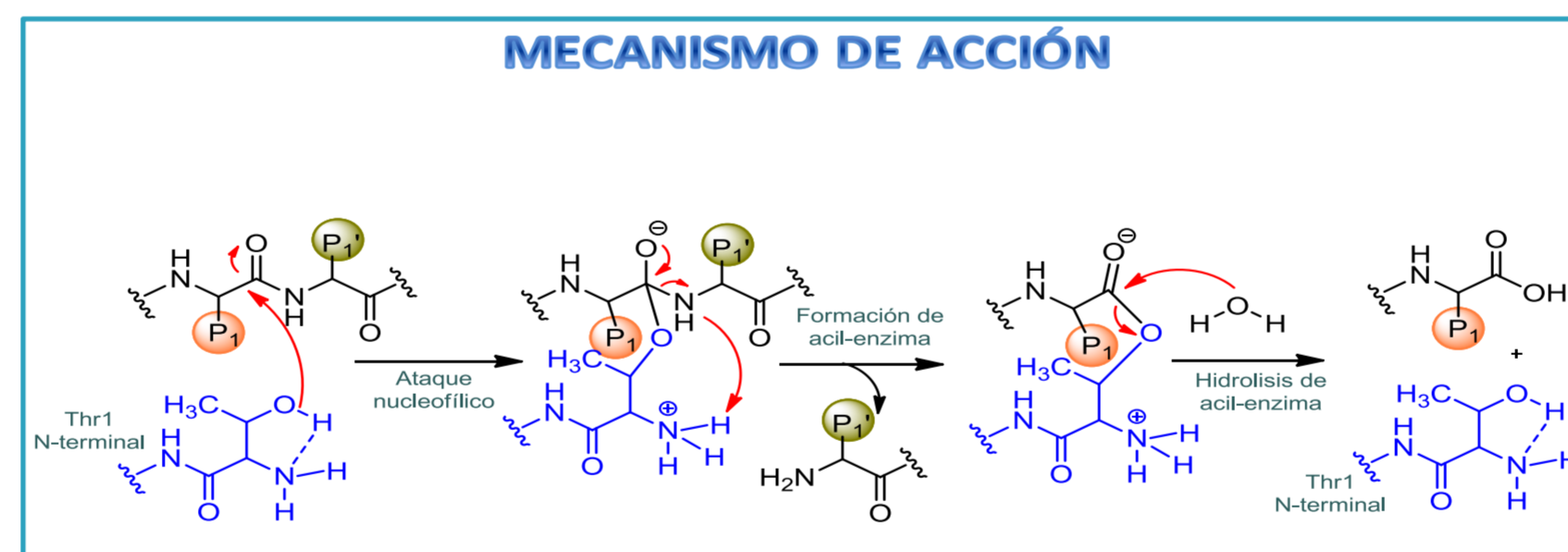
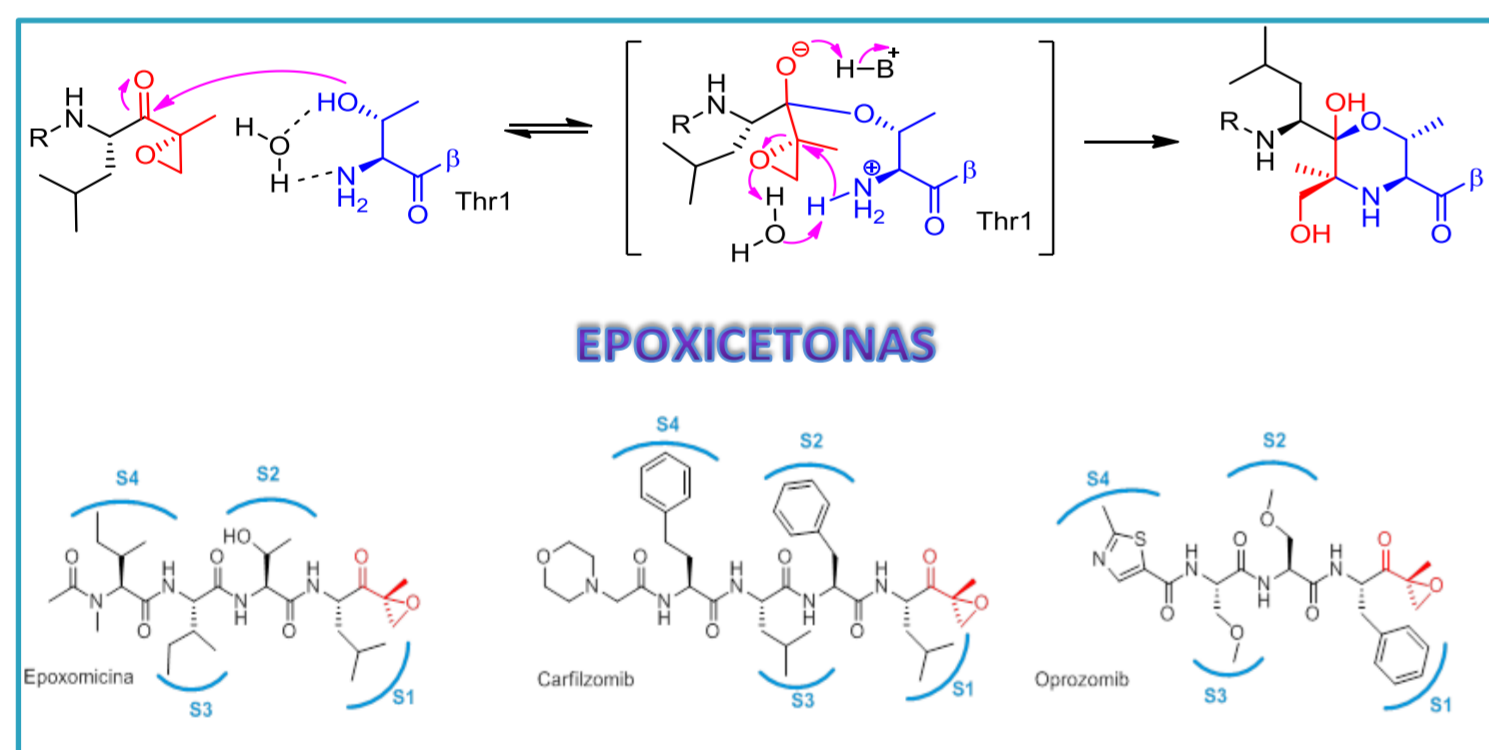


En el diseño de inhibidores del proteasoma tiene gran importancia el desarrollo de radicales (P) que interaccionen con los bolsillos S, situados antes de la hidrólisis. Casi ningún inhibidor va a interaccionar con los bolsillos S'.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Trabajo bibliográfico en el que se ha utilizado principalmente las bases de datos científicas Science direct, perteneciente al grupo Elsevier, y NCBI de la biblioteca nacional de medicina estadounidense. El primero se ha empleado para la búsqueda filtrada de mecanismos de acción y diseño, y el segundo para la información referente a la estructura y bioquímica que rodea al proteasoma.

## RESULTADOS



(3)(4)

## CONCLUSIONES

El estudio del proteasoma es un campo muy amplio para la investigación debido a la multitud de procesos celulares en los que interviene esta proteasa. Los esfuerzos de investigación van encaminados a conseguir diseños cada vez más selectivos, frente a las diferentes formas en las que se presenta este complejo en el organismo. El objetivo es crear fármacos más efectivos y con menos efectos secundarios.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Goldberg, Alfred L. 2012. Development of proteasome inhibitors as research tools and cancer drugs. *The Journal of Cell Biology*. 199(4). 583-588.
- (2) Meiners S., Ludwig A., Stangl V., Stangl K. 2008. Proteasome inhibitors: poisons and remedies. *Med Res Rev*. 28(2). 309-27.
- (3) Kisselev, A.F., Van der Linden, W.A., OverKleeft, H.S. 2012. Proteasome Inhibitors: An Expanding Army Attacking a Unique Target. *Chem Biol*. 19(1), 99-115.
- (4) Huber, E.M., Groll, M. 2012. Inhibitors for the Immuno- and Constitutive Proteasome: Current and Future Trends in Drug Development. *Angew Chem*. 51(35), 8708-8720.