



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

La disfunción del proteasoma en la
neurodegeneración

Proteasome dysfunction in neurodegeneration

Autor/a: Carlos Quevedo De la Vega

Director/es: Noemí Rueda Revilla

Santander, Mayo de 2023

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVOS.....	8
3. METODOLOGÍA.....	9
4. MARCO TEÓRICO.....	10
4.1. DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS.....	10
4.2. EL PROTEASOMA.....	10
4.2.1. Estructura y función del proteasoma.....	10
4.2.2. Estructura de la partícula central.....	11
4.2.3. Estructura de la partícula reguladora y apertura del proteasoma. ..	12
4.2.4. Papel del UPS en la proteólisis.....	13
4.2.5. Funciones adicionales del proteasoma.....	15
4.3. FALLO DEL PROTEASOMA Y SU RELACIÓN CON DISTINTOS PROCESOS NEURODEGENERATIVOS.....	17
4.3.1. Disfunción del proteasoma y α -sinucleína.....	17
4.3.2. Disfunción del proteasoma y β -amiloide.....	18
4.3.3. Disfunción del proteasoma y proteína Tau.....	20
4.3.4. Disfunción del proteasoma y huntingtina.....	21
4.3.5. Pérdida del Rpt2.....	22
5. CONCLUSIONES.....	24
6. BIBLIOGRAFÍA.....	26

ABREVIATURAS.

- RE** Retículo endoplásmico.
- UPS** Sistema ubiquitín-proteasoma.
- EP** Enfermedad de Parkinson.
- EA** Enfermedad de Alzheimer.
- RP** Regulador proteosómico.
- EH** Enfermedad de Huntington
- DLB** Demencia de cuerpos de lewy.
- LBs** Cuerpos de Lewy.
- PSEN** Presenilina.

RESUMEN

La degradación de las proteínas celulares es un proceso muy complejo, temporalmente controlado y estrechamente regulado que desempeña un papel importante en diversas vías básicas durante la vida y la muerte celular, así como en la salud y la enfermedad. La degradación y eliminación de proteínas se puede producir a través del sistema autofágico-lisosomal o por el que se aborda en este trabajo que es el sistema ubiquitin-proteasoma. La vía ubiquitin-proteasoma implica dos pasos sucesivos: 1) conjugación de cuatro moléculas de ubiquitina con el sustrato, que es la proteína que pretende ser eliminada y 2) degradación de la proteína marcada por el complejo proteasoma 26S. El complejo 26S está formado a su vez por una unidad central con actividad catalítica denominada 20S y dos subunidades reguladoras a los extremos de la central (19S). Además de en la degradación de proteínas ubiquitinizadas, el proteasoma también interviene en el procesamiento, en el replegado y recuperación, en la interacción con otros factores celulares y en la degradación de proteínas no ubiquitinizadas.

Con la multitud de sustratos a los que se dirige y los innumerables procesos implicados, no es de extrañar que las aberraciones en la vía estén implicadas en la patogénesis de muchas enfermedades, entre ellas, las enfermedades neurodegenerativas. El hecho de que el sistema ubiquitin-proteasoma sea disfuncional da lugar a una acumulación patológica de proteínas intracelulares que es uno de los mecanismos que favorece la neurodegeneración. Ejemplos de estas proteínas son la α -sinucleína, el β -amiloide, la tau o la huntingtina; que son responsables del desarrollo de enfermedades muy prevalentes en con elevada morbi-mortalidad hoy en día como la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson, la demencia por cuerpos de Lewy o la enfermedad de Huntington.

ABSTRACT

Cellular protein degradation is a highly complex, temporally controlled and tightly regulated process that plays an important role in several basic pathways during cellular life and death, as well as in health and disease. Proteins can be degraded and eliminated through the autophagy-lysosome system or by the ubiquitin-proteasome system discussed in this paper. The ubiquitin-proteasome pathway involves two successive steps: 1) conjugation of four ubiquitin molecules to the substrate, which is the protein to be removed, and 2) degradation of the tagged protein by the 26S proteasome complex. The 26S complex consists of a catalytically active core unit called 20S and two regulatory subunits at the ends of the core (19S). The proteasome is not only involved in the degradation process of ubiquitinated proteins but also plays an important role in processing, refolding and recovery, interaction with other cellular factors and degradation of non-ubiquitinated proteins.

With the multitude of substrates targeted and the myriad processes involved, it is not surprising that aberrations in this pathway are implicated in the pathogenesis of many diseases, including neurodegenerative diseases. Dysfunction of the ubiquitin-proteasome system leads to a pathological accumulation of proteins and is responsible for the development of certain neurodegenerative diseases. Examples of these proteins are α -synuclein, β -amyloid, tau or huntingtin, which are responsible for the development of very prevalent diseases with high morbidity and mortality nowadays, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, dementia due to Lewys bodies or Huntington's disease.

1. INTRODUCCIÓN.

La proteostasis celular hace referencia a la correcta función y balance de la abundancia del proteoma celular y engloba la síntesis, plegamiento y degradación proteica. Por lo tanto, para mantener la proteostasis celular se requiere un adecuado funcionamiento de los ribosomas, el retículo endoplásmico (RE) y los sistemas de degradación intracelular, que incluyen el sistema ubiquitina-proteasoma (UPS), el sistema autofágico-lisosomal y la vía endocítica (1)

La proteólisis o degradación proteica es un proceso que ocurre en las células de los organismos vivos esencial para el correcto funcionamiento de estas ya que mantiene el proteoma celular. En el sistema nervioso, este proceso desempeña un papel crucial en la eliminación de proteínas dañadas o defectuosas en las células nerviosas. Esta degradación de proteínas puede ser llevada a cabo por enzimas específicas; como es el ejemplo de las peptidasas, o por maquinaria intracelular; que es a la parte a la que se va a dirigir este trabajo. Además, la proteólisis celular también juega un papel importante en la regulación de la actividad de proteínas. Por ejemplo, algunas proteínas son activadas o inactivadas por la proteólisis, lo que permite a las células controlar los procesos celulares en función de las necesidades del momento.

Existen varios sistemas proteolíticos en las células que descomponen las proteínas en aminoácidos más pequeños. Uno de estos sistemas es el proteasoma, una maquinaria compleja que se encarga de la degradación de las proteínas intracelulares de pequeño tamaño. Las proteínas que necesitan ser degradadas son etiquetadas con una proteína llamada ubiquitina y luego son transportadas al proteasoma para su degradación. Además del proteasoma, como se mencionó anteriormente, el sistema autofágico-lisosomal también participa en la proteólisis celular. Estas organelas contienen proteasas lisosomales que degradan proteínas de origen extracelular o también membranas celulares.

Las enfermedades neurodegenerativas son un grupo de trastornos que afectan al sistema nervioso central y se caracterizan por la degeneración de las células nerviosas. Entre las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes encontramos la enfermedad de Alzheimer (EA) y el Parkinson (EP). La importancia de estas enfermedades radica en su alta prevalencia y su impacto en la calidad de vida de las personas afectadas y sus familiares. Actualmente, se estima que más de 50 millones de personas en el mundo sufren EA y más de 10 millones de personas tienen EP. Además, el envejecimiento de la población en muchos países significa que estas cifras tendrán un crecimiento exponencial en los próximos años. Las enfermedades neurodegenerativas también tienen un impacto significativo en el sistema de salud, debido a los costes financieros y la carga de trabajo que suponen para los profesionales de la salud. Por lo tanto, es importante seguir investigando y desarrollando tratamientos efectivos para estas enfermedades y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias(2,3). Otras enfermedades que se incluyen en este grupo son la Ataxia de Friedreich, esclerosis lateral amiotrófica, demencia con cuerpos de Lewy (DLB) y la enfermedad de Huntington. La gran mayoría de estas enfermedades se deben

al alcoholismo, un tumor, un accidente cerebrovascular, toxinas, químicos, virus, etc. Un porcentaje significativo de ellas se achaca a la genética, es decir, a mutaciones hereditarias a las que los factores anteriores o ambientales pueden acelerar (4)

Se ha demostrado, que la proteólisis celular está disminuida o alterada en enfermedades neurodegenerativas, como las mencionadas anteriormente, lo que contribuye a la acumulación aberrante de proteínas anómalas que agravan o aceleran la patología. Esta acumulación masiva de proteínas defectuosas en las células nerviosas, produce estrés y conduce a la neurodegeneración. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas terapias encaminadas a mejorar el funcionamiento de sistema ubiquitin-proteasoma para eliminar el acúmulo de proteínas anómalas o defectuosas podría evitar la neurodegeneración y mejorar el funcionamiento neuronal en estas enfermedades neurodegenerativas.

En el presente trabajo se ha abordado el papel del proteasoma en la degradación de proteínas y cómo influye su alteración en la acumulación aberrante de proteínas como la α -sinucleína, el β -amiloide, la tau o la huntingtina y con ello en la progresión de diversas enfermedades neurodegenerativas (5,6).

2. OBJETIVOS.

El presente estudio pretende realizar una revisión bibliográfica sobre el papel del sistema ubiquitin-proteasoma en la proteólisis intracelular enfocándose sobre todo en el papel que ocupa la disfunción del UPS y cómo afecta de forma directa a la acumulación aberrante de ciertas proteínas que no pueden ser correctamente degradadas y que generan un ambiente tóxico neuronal, lo que favorece la aparición de enfermedades neurodegenerativas como la EA o EP.

3. METODOLOGÍA.

El desarrollo del trabajo se basa principalmente en la búsqueda de artículos médicos en la base de datos Pubmed, que es una base de datos en línea gratuita que contiene más de 32 millones de referencias bibliográficas y resúmenes de artículos de revistas en el campo de la biomedicina y la salud. Es una de las fuentes más utilizadas en el mundo para encontrar artículos en investigación biomédica y de salud, debido a que incluye literatura científica y médica de todo el mundo. PubMed es mantenida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, y se actualiza diariamente con nuevas publicaciones. Se utilizó como filtro artículos publicados en los últimos 25 años. Como palabras clave se utilizaron:

- 1) Proteolisis.
- 2) Proteasoma.
- 3) Neurodegeneración.
- 4) Parkinson.
- 5) α -sinucleína.
- 6) Tau.
- 7) Alzheimer.
- 8) β -amiloide.
- 9) UPS.

Otra fuente menos utilizada fue la Cochrane Library.

4. MARCO TEÓRICO.

4.1. DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS.

La proteólisis mediada por el UPS desempeña un papel importante en muchos procesos celulares básicos. Entre ellos se encuentran la regulación del ciclo y la división celular, la diferenciación y el desarrollo, la implicación en la respuesta celular al estrés y a los efectores extracelulares, la morfogénesis de las redes neuronales, la modulación de los receptores de la superficie celular, los canales iónicos y la vía secretora, la reparación del ADN, la regulación transcripcional, el silenciamiento transcripcional, la memoria a largo plazo, los ritmos circadianos, la regulación de las respuestas inmunitaria e inflamatoria y la biogénesis de orgánulos. La lista de proteínas celulares a las que se dirige la ubiquitina crece rápidamente. Entre ellas se encuentran reguladores del ciclo celular como las ciclinas, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina y proteínas implicadas en la separación de cromátidas hermanas, supresores tumorales, así como activadores transcripcionales y sus inhibidores. El UPS también se dirige a los receptores de la superficie celular y a las proteínas del RE. Por último, las proteínas mutadas y desnaturalizadas/mal plegadas se reconocen específicamente y se eliminan con eficacia. En este sentido, el UPS es un actor clave en el control de calidad del proteoma celular y los mecanismos de defensa (7–9).

Cabe distinguir entre la destrucción de proteínas extrañas y propias:

- Las proteínas alimentarias extrañas se degradan "fuera" del organismo, en el lumen del tracto gastrointestinal. Son degradadas en aminoácidos no antigénicos que son absorbidos por el organismo que serán utilizados como componentes básicos para la síntesis de sus propias proteínas.
- Las proteínas propias a su vez se clasifican en extracelulares e intracelulares; los dos grupos de proteínas se degradan mediante dos mecanismos distintos.
 - Las proteínas extracelulares, son captadas mediante pinocitosis o endocitosis mediada por receptores. A continuación, se transportan a través de una serie de vesículas (endosomas) que se fusionan con los lisosomas primarios, donde se degradan (7).
 - La degradación intracelular de proteínas es llevada a cabo por mecanismos totalmente diferentes. Es un proceso muy específico y en función de las proteínas de las que se tratan tiene un tiempo muy variado (desde minutos en el caso de la p53, días en la actina y la miosina o incluso años como es el caso de la cristalina).

4.2. EL PROTEASOMA.

4.2.1. Estructura y función del proteasoma.

El proteasoma es un complejo multiprotéico grande y muy conservado que se encuentra libre por el citoplasma de las células eucariotas cuya función principal es la degradación enzimática de proteínas (10). Es responsable del reconocimiento y degradación de proteínas dañadas, disfuncionales o mal plegadas, así como de reciclar proteínas funcionales que ya no son necesarias para el funcionamiento celular. Las proteínas, para poder ser reconocidas por el proteasoma y ser sometidas al proceso de proteólisis, necesitan de la unión de una pequeña proteína denominada ubiquitina. La ubiquitina además de ser fundamental en el proceso de señalización celular, ayuda a regular el crecimiento y la división celular (5,6).

4.2.2. Estructura de la partícula central.

El proteasoma está compuesto por una subunidad catalítica 20S, también denominada “core”, y dos subunidades reguladoras 19S que constituyen una estructura denominada 26S. La partícula central 20S es el núcleo del proteasoma eucariótico (Fig.1). Está formada por dos anillos exteriores constituidos por siete subunidades alfa y por dos anillos interiores formados por siete subunidades beta. En el interior de esta estructura en forma de barril se encuentran seis centros activos con actividad proteasa (Fig.2) (6) que es capaz de producir péptidos de entre 3 y 23 aminoácidos. Estos centros activos en realidad vienen de tres subunidades beta con actividad treonin-proteasa (tres de cada uno de los anillos beta) (11). Los extremos amino-terminales de las subunidades alfa (componentes de los anillos externos de la partícula central), forman una “compuerta” que puede abrirse para permitir el paso de las proteínas diana al interior del proteasoma donde gracias a la actividad de los centros activos podrán ser degradadas (6).

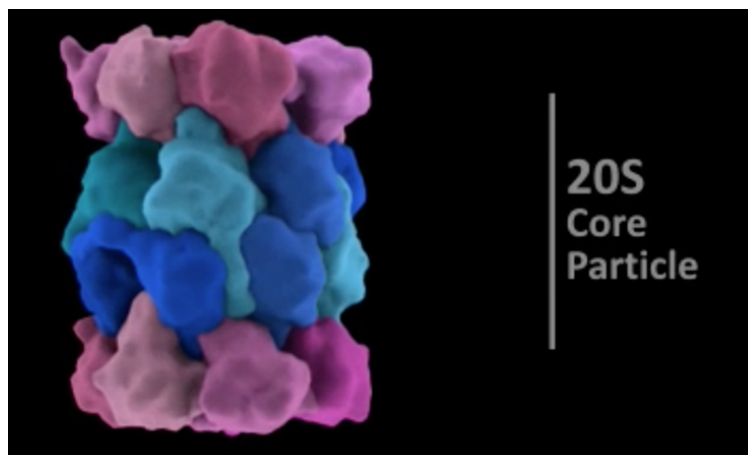


Figura 1. Partícula central del proteasoma. Morado: anillos exteriores formados por siete subunidades alfa. Azul: anillos interiores formados por siete subunidades beta (6).

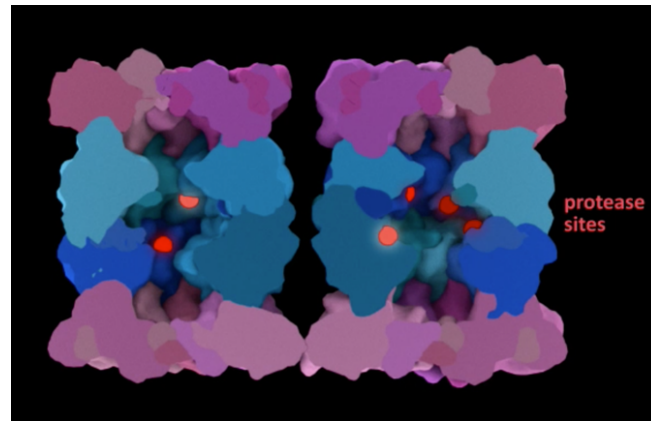


Figura 2. Rojo: seis centros activos con actividad proteasa (6).

4.2.3. Estructura de la partícula reguladora y apertura del proteasoma.

La apertura de la compuerta se regula por la asociación de la partícula reguladora 19S (Fig.3), compuesta de dos partes principales: una tapa y una base. La base está formada por seis moléculas con actividad ATPasa (Rpt1-Rpt6) que forman un anillo y 3 sin actividad ATPasa (Rpn1, Rpn2 y Rpn10). La tapa por su parte (400 kDa), está compuesta por subunidades que carecen de actividad ATPasa (Rpn3, Rpn9, Rpn11 y Rpn12) y tiene forma de disco con capacidad de separarse y unirse al resto de la molécula (12). Los extremos carboxi-terminales de las ATPasas forman protuberancias que pueden encajar en oquedades existentes entre las subunidades alfa de la partícula central, provocando en estas un cambio conformacional que abre la compuerta (6,10). Se desconoce la manera en la que interaccionan la partícula central heptamérica y la base hexamérica. La llamada hipótesis de la “oscilación” propone que la partícula reguladora puede oscilar mientras está unida a la partícula central, de tal modo que en un momento dado sólo un subconjunto de las protuberancias carboxi-terminales de la base están asociadas con las oquedades de la partícula central (6).

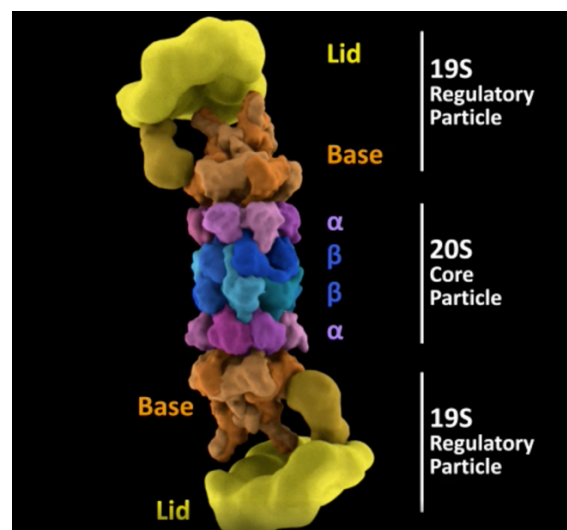


Figura 3. Imagen completa del proteasoma con la partícula central 20S (azul y morado) interaccionando con las partículas reguladoras 19S (base naranja y tapa amarillo) (6).

4.2.4. Papel del UPS en la proteólisis.

La proteólisis es un proceso crítico que se cree que falla en las enfermedades neurodegenerativas y otros trastornos caracterizados por la acumulación de proteínas tóxicas. Este proceso puede producirse por degradación en el sistema autofágico-lisosomal o por degradación selectiva en el proteasoma. Aunque la autofagia solía considerarse un proceso no selectivo en comparación con el proteasoma, estudios recientes han demostrado que puede ser más selectivo de lo que se pensaba y su disfunción en enfermedades neurodegenerativas está bien establecida (13,14).

Para la degradación de las proteínas por el UPS encontramos dos pasos, ambos deben de estar presentes y uno seguido del otro (7,8): 1) Marcado de la proteína por las ubiquitinas. 2) Degradación de la proteína por el proteasoma 26S y posterior liberación de la ubiquitina (7).

- 1) La ubiquitina es un polipéptido de 76 aminoácidos. En su extremo C-terminal se encuentran dos glicinas seguidas y la última es la que se une a cadenas laterales de lisina mediante un enlace de tipo isopeptídico (grupo amino y/o grupo carboxilo que forman el enlace amida no están en posición alfa). Asimismo, tiene varios residuos de lisina internos, de los cuales cabe destacar el que se encuentra en la posición 48 (K48). Al grupo amino de esta lisina se le pueden unir moléculas de ubiquitinas que cuando llegan a ser 4, se considera que constituyen la señal para la destrucción por proteólisis (8).

En primer lugar, actúa la enzima activadora de la ubiquitina E1 que se une a la ubiquitina. Para que esto se lleve a cabo se requiere de ATP y el resultado es un enlace tioéster entre el grupo carboxilo de la glicina terminal de la ubiquitina con el grupo sulfhidrilo de la E1 (intermediario de alta energía E1-tiol-éster~ubiquitina). La E1 es bastante escasa, de hecho, el genoma de la levadura solamente codifica para una única enzima activadora de la ubiquitina, la UBA1. A continuación, se transfiere la fracción de la ubiquitina activa a la E2, que se une también por un enlace de tipo tioéster, al sustrato (E2-S~ubiquitina) que está unido específicamente a un miembro de la familia de las ubiquitina-proteína ligasas, E3 (7,8). En el caso de la E2, a diferencia de la E1, son enzimas muy numerosas. La siguiente en actuar es la E3, son enzimas también muy numerosas (alrededor de 1000 en los humanos). Se habla de dos tipos en esta enzima (Fig.4):

- Una primera con un motivo HECT. Las proteínas de este dominio tienen una secuencia de 350 residuos de aminoácidos homóloga al dominio COOH-terminal del miembro prototípico de la familia E6-AP (E6-associated protein) (15). Este dominio contiene un residuo de cisteína conservado al que se transfiere la fracción de ubiquitina

activada desde E2. El dominio NH₂-terminal, que varía entre las diferentes proteínas de dominio HECT, está probablemente implicado en el reconocimiento específico de sustratos. Las mutaciones en E6-AP se han implicado en la patogénesis del síndrome de Angelman, una forma grave de retraso mental y motor hereditario (7,9,16).

- Una segunda con motivo RING (really interesting new gene): se caracteriza por tener cisteínas e histidinas que crean una forma cruzada. Los hay simples que pueden ser monómeros u homodímeros y complejos multiprotéicos como por ejemplo el APC, el SCF y el VBC (17).

En último lugar actúa la E4. Es un factor de elongación de la cadena de ubiquitina. E4 se une a las moléculas de ubiquitina de conjugados cortos preformados y cataliza la elongación de la cadena de ubiquitina junto con E1, E2 y E3. De este modo, los convierte en sustratos preferidos para la degradación proteasomal. E4 define una nueva familia de proteínas que comparte una versión modificada del dedo RING, denominada como U box, la cual no cuenta con los residuos quelantes de metales característicos del motivo del dedo RING (18). La mayoría de los residuos Cys característicos del dedo RING no se conservan en el U box, y la estructura probablemente se estabiliza mediante enlaces de hidrógeno y puentes salinos.

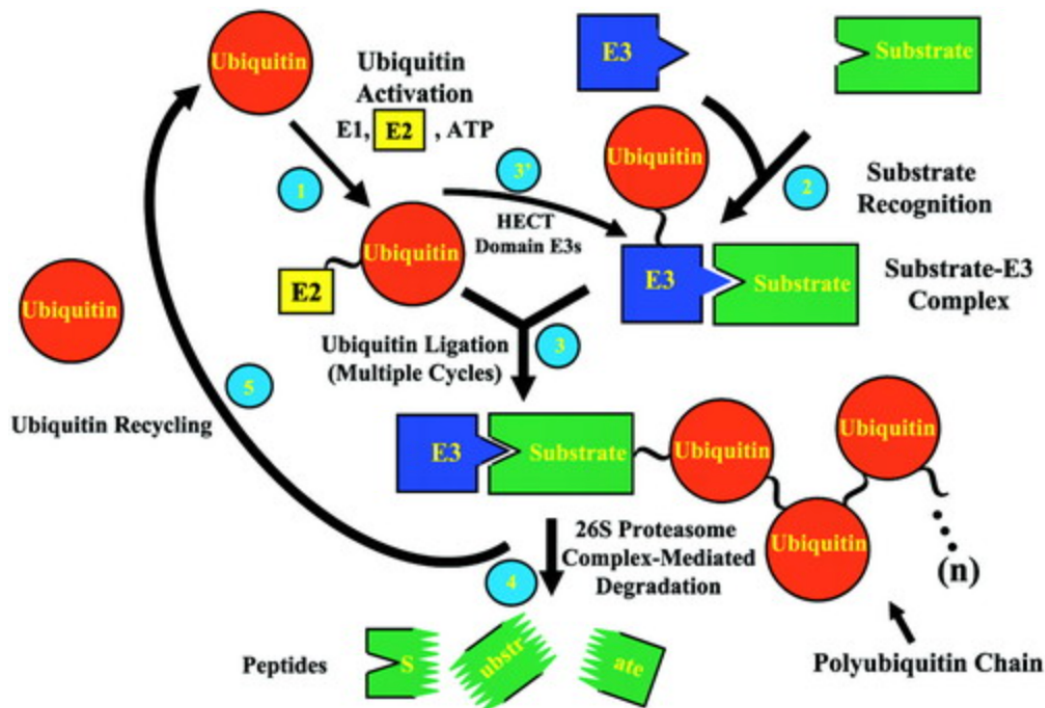


Figura 4. La vía proteolítica de la ubiquitina. 1: Activación de la ubiquitina por la enzima activadora de ubiquitina E1, una proteína transportadora de ubiquitina, E2 (enzima conjugadora de ubiquitina, UBC), y ATP. El resultado: intermediario éster tiol de E2~ubiquitina de alta energía. 2: Unión del sustrato proteico a una ubiquitina-proteína ligasa específica, E3. 3: Múltiples ciclos de conjugación de la ubiquitina con el sustrato diana y síntesis de una cadena de poliubiquitina. E2 transfiere la primera fracción de ubiquitina activada directamente al sustrato unido a E3 y, en los ciclos siguientes, a la fracción de ubiquitina previamente conjugada. La transferencia directa

de ubiquitina activada de E2 al sustrato unido a E3 se produce en sustratos dirigidos por E3s de dedo RING. 3': Como en 3, pero la fracción de ubiquitina activada se transfiere de E2 a un intermediario tiol de alta energía en E3, antes de su conjugación con el sustrato unido a E3 o con la fracción de ubiquitina previamente conjugada. Esta reacción es catalizada por los E3 de dominio HECT. 4: Degradación del sustrato marcado con ubiquitina mediante el proteasoma 26S con liberación de péptidos de entre 3 y 23 aminoácidos. 5: La ubiquitina se recicla. (7)

- 2) Una vez se ha formado la cadena de poliubiquitinas, la proteína esta lista para ser presentada al proteasoma para su degradación. La Rpn10 se asocia a la poliubiquitina mientras que las Rpn1 y Rpn2 lo hacen a la proteína. Estas tres moléculas de la base de la partícula reguladora carecen de actividad ATPasa. A partir de aquí, entran en acción unas enzimas desubiquitinizantes que separan las ubiquitinas y las subunidades del proteasoma con actividad ATPasa despliegan la proteína y avanza hacia la partícula central mediante cambios conformacionales de las subunidades alfa. Después, se produce la hidrólisis de los enlaces peptídicos y los péptidos resultantes son liberados a través de la partícula reguladora. Una vez liberados al citoplasma tienen una vida media muy corta gracias a que son atacados por proteasas y aminopeptidasas (8).

4.2.5. Funciones adicionales del proteasoma.

A. Degradación de proteínas no ubiquitinadas.

Las arqueas y ciertas bacterias tienen presentes proteasomas simples, pero carecen de ubiquitinas y del sistema de conjugación de éstas. Esto sugiere que el proteasoma puede proteolizar algunas proteínas que no están marcadas con ubiquitina (19,20). En estos organismos, lo que el proteasoma hace es participar en el choque térmico desgradando las proteínas mal plegadas o que se encuentran dañadas (19). Sin embargo, en las células eucariotas, la eliminación de gran parte de las proteínas de vida corta, dañadas o mal plegadas, así como los polipéptidos recién sintetizados mal traducidos, depende del proceso de ubiquitinación dentro de la célula (21,22).

Se ha identificado un caso en el cual una proteína metabólica es reconocida y degradada por el proteasoma de manera específica, pero sin la necesidad de la ubiquitinación. El enzima ornitina descarboxilasa (ODC) es hidrolizada por el proteasoma al unirse a la proteína antizima sin la ubiquitinización correspondiente. La antizima es probablemente liberada del proteasoma sin ser degradada junto con la ODC. Esta misma vía podría aplicarse a otras pequeñas moléculas que dirigen sus sustratos al proteasoma. Otro ejemplo es la degradación del inhibidor Cdk p21Cip1, que normalmente es ubiquitinado y degradado. Sin embargo, mutantes de p21Cip1 que no son ubiquitinados también son proteolizados eficientemente por el proteasoma, lo que sugiere la posibilidad de que esta proteína se dirija directamente al proteasoma en lugar de a la ubiquitinización (23,24).

B. Procesamiento.

Una de las características del proteasoma es que no todos los sustratos son completamente hidrolizados, sino que, en algunos casos, el proteasoma los procesa en una forma truncada. Esto puede ser una herramienta reguladora potente para transformar una proteína de una forma a otra, alterando así sus actividades celulares. Un ejemplo bien estudiado es el procesamiento del precursor p105 de p50, un componente del factor de transcripción NF- κ B (25). La mitad COOH-terminal de p105 es ubiquitinada y luego proteolizada por el proteasoma, liberando así la región NH₂-terminal de 50-kDa como subunidad activa de la proteína del factor de transcripción NF- κ B. En el caso de p105, el lugar de procesamiento está determinado en parte por una región rica en glicina (GRR) en el centro de la proteína, así como por interacciones específicas de ciertos aminoácidos dentro de su dominio p50 que estabilizan su estructura tridimensional. De forma similar, el precursor p100 del componente p52 del NF- κ B2 es procesado por el proteasoma tras una GRR (26,27). Sin embargo, el proteasoma de levadura procesa p105 en ausencia de una GRR y probablemente en una localización diferente a la que lo hace el proteasoma de mamífero, lo que sugiere que la GRR no es una señal universal para el procesamiento (28).

Algunas secuencias internas de las proteínas, como el GRR, pueden actuar como marcadores para su procesamiento y proteger ciertas regiones de la degradación. Sin embargo, otras secuencias similares podrían prevenir completamente la degradación mediada por proteasomas. Un ejemplo es la proteína viral EBNA1, que evita la vía de la ubiquitina/proteasoma para su degradación y, por lo tanto, no activa la respuesta inmunitaria (29).

C. Replegado/recuperación.

Es posible que el proteasoma tenga funciones que no estén relacionadas con la proteólisis. En experimentos *in vitro*, el proteasoma ha sido capaz de unirse a proteínas desplegadas, acelerar su replegamiento y liberarlas en su forma nativa. También se ha comprobado que el proteasoma puede inhibir la agregación de proteínas mal plegadas. Estas actividades similares a las chaperonas son realizadas por la base ATPasa del regulador proteosómico (RP), son necesarios para que el proteasoma funcione de manera eficiente y se encargan de asegurar que solo se degraden las proteínas marcadas adecuadamente y que la cantidad y la velocidad de la degradación se ajusten a las necesidades celulares. Además, se ha observado que, en *in vivo*, el proteasoma participa en el desmontaje y la reorganización del complejo de reparación por escisión nuclear, sin realizar proteólisis (30).

D. Interacciones con otros factores celulares.

Aunque la composición de los proteasomas purificados de diversas especies es casi idéntica y los componentes básicos son altamente conservados entre los

eucariotas, varias proteínas pueden unirse a los proteasomas en diferentes afinidades y proporciones. Es cada vez más evidente que el proteasoma es una estructura dinámica que establece múltiples interacciones con subunidades y factores celulares que son transitoriamente asociados, y que son necesarios para procesos como la localización celular, la presentación de sustratos, las interacciones sustrato-específicas o la generación de diversos productos (31).

4.3. FALLO DEL PROTEASOMA Y SU RELACIÓN CON DISTINTOS PROCESOS NEURODEGENERATIVOS.

4.3.1. Disfunción del proteasoma y α -sinucleína.

La α -sinucleína es una proteína que se encuentra en grandes cantidades en los terminales nerviosos presinápticos del cerebro. Se ha demostrado mediante estudios genéticos y neuropatológicos que esta proteína está relacionada con la EP y otros trastornos neurodegenerativos. La acumulación anormal de oligómeros y agregados grandes de α -sinucleína se asocia a diversas enfermedades neurodegenerativas conocidas como sinucleinopatías, aunque se desconoce cómo la α -sinucleína contribuye a la degeneración neuronal (32).

Las proteínas α -, β - y γ -sinucleínas son pequeñas y solubles. Están compuestas por 140, 134 y 127 aminoácidos respectivamente. Estas proteínas se unen a las membranas fosfolipídicas y contienen una secuencia característica de 11 residuos que se repite siete veces en la α - y γ -sinucleína, y seis en el caso de la β -sinucleína (33). Esta repetición forma una estructura de hélice similar a la de las apolipoproteínas que se une a los lípidos. La región NAC está ubicada dentro de esta secuencia repetida y es propensa a la agregación en la α -sinucleína humana, pero no en los ratones ni en la región homóloga de β -sinucleína humana. A pesar de esto, la β -sinucleína tiene una mayor similitud en las secuencias N-terminales con la α -sinucleína que con la γ -sinucleína (32,34).

La acumulación de α -sinucleína es un factor clave en la patogénesis de la EP y juega un papel importante en los síntomas motores y no motores observados en la enfermedad (35,36) ya que la acumulación de esta proteína se produce especialmente en las neuronas dopaminérgicas que regulan los movimientos. La α -sinucleína normalmente cumple una función importante en la comunicación entre las células nerviosas en el cerebro, pero cuando se acumula en agregados anormales, puede causar daño celular y la muerte de las neuronas. Se cree que las proteínas mal plegadas pueden desencadenar una serie de eventos que llevan a la muerte celular y la neurodegeneración, incluyendo la inflamación y el estrés oxidativo (37). Además, se ha demostrado que las fibrillas de α -sinucleína acumuladas pueden propagarse a través del cerebro, propagando la pérdida neuronal y la disfunción. Los síntomas típicos de la EP, como temblores, rigidez muscular y dificultad para caminar, se deben a la disminución de la producción de dopamina en el cerebro, que es un neurotransmisor clave para controlar el movimiento. La acumulación de α -sinucleína también se ha relacionado con otros síntomas no motores comunes en la EP, como problemas cognitivos, alteraciones del sueño y cambios de humor (37,38).

Los oligómeros dañados de α -sinucleína pasan a formar grandes agregados que se denominan cuerpos de Lewy (LBs). En un modelo celular, se observó una correlación positiva entre los niveles de ubiquitina y los niveles de oligómeros de proteína α -synucleína. Este aumento se asoció con una disfunción en el UPS (38)

Tanto los experimentos *in vitro* como *in vivo* han proporcionado pruebas de que la inhibición del UPS puede dar lugar a agregación de proteínas y citotoxicidad en la EP. Un UPS defectuoso parece ser la causa de la progresión de la neurodegeneración en la enfermedad, aunque de forma indirecta. Así, las proteínas no deseadas maduran y se acumulan porque no se degradan adecuadamente, lo que en última instancia conduce a la neurodegeneración (42,44).

Los resultados obtenidos a partir de pruebas genéticas sugieren que la toxicidad en la EP puede ser el resultado de una alteración del UPS. De hecho, diversas formas familiares de la EP se caracterizan por mutaciones genéticas que inhiben la correcta formación de proteínas como α -sinucleína, parkina y ubiquitina C-terminal hidrolasa L1 (UCH-L1), que son enzimas clave en el UPS. Por ejemplo, se ha demostrado que la mutación Ile93Met en la enzima UCH-L1, presente en una familia alemana con la EP, dificulta la actividad catalítica de la misma, lo que genera irregularidades en el UPS y permite la acumulación de proteínas dañadas. La enzima UCH-L1, que es un constituyente de los LBs, desempeña un papel importante en la vía proteolítica dependiente de ubiquitina (39). En particular, es responsable de eliminar la cadena de ubiquitina de los sustratos que se unen al proteasoma, lo que permite llevar a cabo el proceso de degradación de proteínas. Sin embargo, una UCH-L1 defectuosa no puede escindir eficazmente el enlace covalente entre la ubiquitina y los sustratos, provocando una disminución en la cantidad de ubiquitina libre en el cerebro. Esto, a su vez, podría permitir la agregación de proteínas mal plegadas, lo que parece contradecir los estudios que han demostrado un aumento de los niveles de ubiquitina libre en la EP (39–41).

4.3.2. Disfunción del proteasoma y β -amiloide.

La EA es una enfermedad neurodegenerativa que afecta principalmente a las personas mayores y se caracteriza por una disminución progresiva de las funciones cognitivas, especialmente de la memoria. Aunque los síntomas varían de una persona a otra, los pacientes con EA pueden experimentar confusión, desorientación, dificultad para comunicarse, cambios emocionales y comportamentales, pérdida de motricidad y problemas para realizar actividades diarias. Uno de los principales rasgos distintivos de la EA es la acumulación de depósitos de péptido β -amiloide que ejercen un efecto neurotóxico en el cerebro. Estos péptidos se forman por un procesamiento aberrante de la proteína precursora del amiloide que produce péptidos que se pliegan anormalmente, lo que lleva a su acumulación en el interior de las células en forma de acúmulos proteicos y extracelularmente en forma de placas seniles en el cerebro. La acumulación de estas placas seniles se cree que interfiere con las señales neuronales y contribuye a la muerte de las células cerebrales, lo que finalmente

conduce a la discapacidad cognitiva y funcional en los pacientes con EA (42). La forma precoz hereditaria de la EA se relaciona con mutaciones en los genes que codifican para las presenilinas (PSEN) que son una familia de proteínas transmembrana que forman la subunidad catalítica de la enzima gamma-secretasa. Hay dos tipos: PSEN1 y PSEN2.

Más de 70 mutaciones en el gen *PSEN1* y seis en el gen *PSEN2* están relacionadas con la EA familiar, y todas ellas conducen a una mayor producción de péptido β -amiloide 42, una de las isoformas más neurotóxicas (43,44). Las presenilinas también se relacionaron con el UPS. PSEN1 y PSEN2 están sometidas a degradación proteasomal. Además, Pen-2, otro miembro del complejo γ -secretasa, también es un sustrato del proteasoma en determinadas condiciones. PSEN es responsable de la localización subcelular de Pen-2 por lo que en su ausencia no se localiza y no puede ser transportada a los compartimentos post-RE, donde se produce el ensamblaje posterior del complejo γ -secretasa. Aparentemente, PSEN regula los niveles de su compañero de unión Pen-2 impidiendo postraduccionalmente su degradación por el proteasoma. Con esto se entendería que la inhibición del proteasoma condujera a un aumento de los niveles de PSEN y Pen-2, lo que daría lugar a un aumento de la actividad γ -secretasa y a una mayor producción de β -amiloide (45).

Por otro lado, el péptido β -amiloide puede unirse al núcleo 20S del proteasoma e inhibir su actividad *in vitro*. Sin embargo, *in vivo* actúa en un pequeño pool de péptido β -amiloide ya que gran parte se encuentra intracelular. Por lo tanto, es probable que el β -amiloide citosólico que podría originarse por la deformación, atrofia y alteración del aparato de Golgi en la EA también sea degradado por el proteasoma y si este no funciona bien, se acumula en forma de inclusiones citoplasmáticas (45).

Diversos estudios sugieren que las alteraciones del UPS desempeñan un papel fundamental en la progresión de la EA. Así, un estudio demostró una clara correlación entre la inhibición del proteasoma y la acumulación de proteínas ubiquitinadas solubles en detergente (Sub), un acontecimiento temprano crítico en el proceso que conduce a la muerte neuronal (46). Los datos recogidos sugieren que un impulso en la actividad del proteasoma es un mecanismo potencial para retrasar o prevenir la toxicidad. Además, una forma mutante de ubiquitina, denominada Ub+1, se observa selectivamente en los cerebros de pacientes con Alzheimer, incluidos los que padecen EA no familiar. Además, el sistema ubiquitin-proteasoma en cerebros envejecidos es especialmente vulnerable a esta expresión. Por último, también se ha observado que varias áreas corticales de pacientes con EA presentan niveles reducidos de actividad del proteasoma (47).

En un estudio reciente se ha demostrado que una proteína fluorescente verde de vida corta llamada d2EGFP, puede ser utilizada para monitorizar la influencia del péptido β -amiloide en la actividad del proteasoma 26S. Los resultados de este estudio indican que el β -amiloide intracelular puede reducir la actividad del proteasoma 26S mediante el reclutamiento de la subunidad α del proteasoma 20S endógeno en los agregados intracelulares. De esta manera, los autores

observaron que el número de células GFP-positivas aumentaba aproximadamente entre 2 y 5 veces en las células que expresaban β -amiloide (Fig. 5) (48,49).

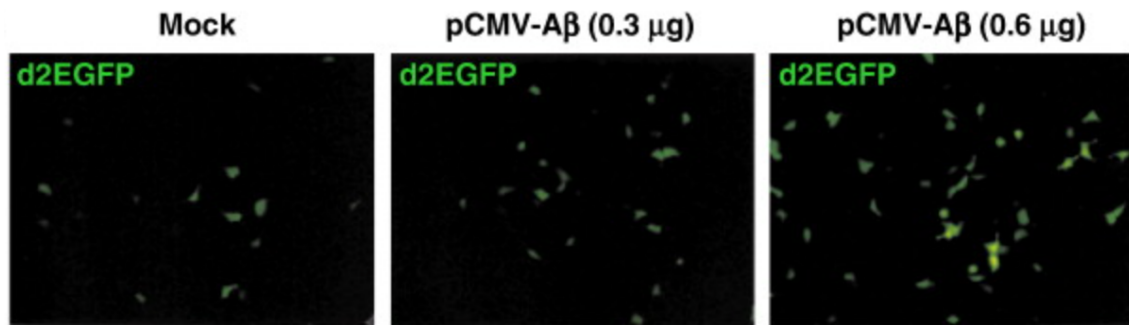


Figura 5. La acumulación intracelular de A β reduce la degradación de d2EGFP. Imágenes representativas de inmunofluorescencia de células que expresan d2EGFP para la evaluación de la inhibición del proteasoma (48).

Por último, se ha encontrado que el deterioro del proteasoma es temprano en la progresión de los eventos patológicos que se detectan en ratones, lo que lleva a la acumulación de péptidos β -amiloides y tau (50). Basándonos en estos estudios, se propone que elevar la actividad del proteasoma para prevenir la acumulación de proteínas SUB en una fase temprana del proceso neurodegenerativo podría ser un enfoque eficaz para prevenir la activación de caspasas y la patología tau, lo que podría ayudar en la prevención y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la EA.

4.3.3. Disfunción del proteasoma y proteína Tau.

Tau es una proteína implicada en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas como amiloidosis secundaria, así como presente sola en una serie de trastornos de patología tau pura. La EP se caracteriza por la agregación de la proteína tau además de la α -sinucleína. Los cerebros afectados por la EP no solo están llenos de LBs y neuritas de Lewy, sino también de ovillos neurofibrilares (NFT) compuestas de tau acumulada. Además, se ha encontrado proteína tau en los filamentos que forman los LBs (51). La proteína tau también muestra una tendencia a co-localizarse e interactuar con la α -sinucleína de tal manera que las dos proteínas refuerzan mutuamente su toxicidad. Como ocurre con la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, no se sabe exactamente cómo contribuye la proteína tau a la EP. Sin embargo, está claro que la tau es una proteína clave implicada en la EP y su importancia se hace cada vez más evidente a medida que se completan más investigaciones (41,52).

Los NFT están compuestos por filamentos helicoidales pareados de tau en un estado hiperfosforilado en gran medida. A pesar de que la interacción entre la ubiquitina y tau no parece depender enteramente del estado de fosforilación de la proteína tau, estudios han sugerido que la ubiquitina se asocia con los agregados de tau en una fase avanzada de la enfermedad (53). Se ha observado que la tau soluble fosforilada y no fosforilada en el cerebro de pacientes con EA

no está ubiquitinada, mientras que las fibrillas helicoidales pareadas fosforiladas insolubles de tau se asocian con la ubiquitina. Además, se ha encontrado que la disminución de la actividad del proteasoma en el cerebro de pacientes con EA no se correlaciona con los niveles de tau fosforilada (54). Por otro lado hay evidencias de que, independientemente de su estado de fosforilación, las fibrillas helicoidales pareadas de tau inhiben directamente la actividad de los proteosomas y se asocian con proteosomas deteriorados en la enfermedad (53,54).

Tau también se ha implicado en la enfermedad de Huntington (EH) aunque no parece interactuar con la huntingtina en la enfermedad. El papel de tau en la EH es menos obvio que su papel en otros trastornos debido al bajo número de estudios disponibles. Los niveles totales de tau son más altos en los cerebros con EH que en los cerebros sanos, y los núcleos neuronales en los cerebros con EH se caracterizan por depósitos de tau en forma de bastones, denominados bastones nucleares (55). Además, un estudio encontró que los niveles totales de tau en el líquido ceforraquídeo de los pacientes con EH eran más altos que en los pacientes sanos (56).

En relación con el UPS, se ha observado que los errores tempranos en el proceso de desarrollo de la proteína tau pueden impedir una degradación adecuada. Se ha encontrado una asociación entre la acumulación de oligómeros tau hiperfosforilados en las sinapsis de pacientes con la EA, el aumento de sustratos ubiquitinados y los componentes del proteasoma, lo que lleva a una disfunción del UPS. En teoría, si se pudieran destruir las proteínas tau defectuosas antes de que causen daño a las células, se podría prevenir la muerte de estas células. Sin embargo, en condiciones normales, las proteínas defectuosas que se producen durante la síntesis de proteínas son eliminadas antes de causar daño a la célula. De esta manera, en la neurodegeneración, las proteínas defectuosas no son degradadas por el proteasoma, lo que provoca su acumulación y, presumiblemente, un mayor deterioro del proteasoma. Por lo tanto, los procesos de ubiquitinación y sumoilación juegan un papel importante en el proceso de conversión de tau en neurotóxica, ya que tienen la capacidad de destruir la tau antes de que cause daño a la célula (41,57).

4.3.4. Disfunción del proteasoma y huntingtina.

La EH es un trastorno por repetición de poliglutaminas, de herencia dominante y causado por expansiones anormales de secuencias largas de glutamina que se encuentran en la huntingtina. Se caracteriza por la presencia de déficits motores y alteraciones cognitivas, que acaban produciendo demencia progresiva y finalmente la muerte. La esperanza de vida es de unos 15-20 años después del inicio de la enfermedad. La patología de la EH, como muchos trastornos neurodegenerativos, implica la existencia de agregados proteicos intracelulares y extracelulares (58).

En un reciente hallazgo, se ha constatado que la proteína huntingtina se ubica bajo una señalización de ubiquitinación, lo que sugiere que dicha proteína está destinada a la degradación por el UPS. En cerebros con EH, se han observado

niveles elevados de neuritas reactivas a la ubiquitina. Un estudio reciente ha descubierto que un fragmento de la huntingtina patogénico (Httex1p) puede ser modificado por SUMO-1 y por ubiquitina en residuos de lisina idénticos (41). La sumoilación de la Httex1p, una modificación bioquímica post-traducciona que implica la adición de proteínas SUMO, estabiliza a esta proteína, reduce la capacidad de formación de agregados y promueve su capacidad para reprimir la transcripción. Por otro lado, en un modelo de EH en *Drosophila*, la sumoilación de Httex1p exacerbó la neurodegeneración, mientras que la ubiquitinación de Httex1p evitó la neurodegeneración. En consecuencia, parece que en ciertas circunstancias ambos sistemas pueden conducir a efectos divergentes en el proceso de la neurodegeneración. En resumen, la evidencia sugiere que la modificación bioquímica post-traducciona y el sistema proteasómico son componentes esenciales y clave en el proceso de la neurodegeneración que cursa esta enfermedad (59).

4.3.5. Pérdida del Rpt2.

El objetivo de un estudio publicado en el volumen 28 del *Journal of Neuroscience* fue interrumpir genéticamente la degradación específica del proteasoma 26S en neuronas de ratón, dejando intacto el complejo del núcleo proteolítico 20S, implicado en la degradación independiente de la ubiquitina. Por lo tanto, generaron un ratón knock-out condicional reproducible para una subunidad esencial del RP 19S, PSMC1 (Rpt2/S4). Demostraron que la pérdida de PSMC1 conduce al agotamiento del proteasoma 26S, lo que causa neurodegeneración y la formación de inclusiones intraneuronales tipo Lewy que se asemejan a los cuerpos pálidos humanos en neuronas de la vía nigroestriatal y del cerebro anterior (60,61).

Por otro lado, también se ha examinado la agregación de proteínas en los cerebros de los ratones utilizando anticuerpos de diagnóstico para las principales enfermedades neurodegenerativas humanas. La acumulación difusa de proteínas ubiquitinadas era evidente en unas pocas neuronas del cerebro anterior en ratones PSMC1 a las 2 semanas, pero no se observaron otras diferencias a esta edad (Fig.6). A las 4 semanas de edad, coincidiendo con el deterioro progresivo del proteasoma 26S, se observó una patología significativa de la ubiquitina. Sin embargo, también se observaron numerosas inclusiones paranucleares eosinofílicas intraneuronales, que contenían ubiquitina y α -sinucleína, similares a los LBs observados en los cerebros de pacientes con DLB (Fig.7) (60,62).

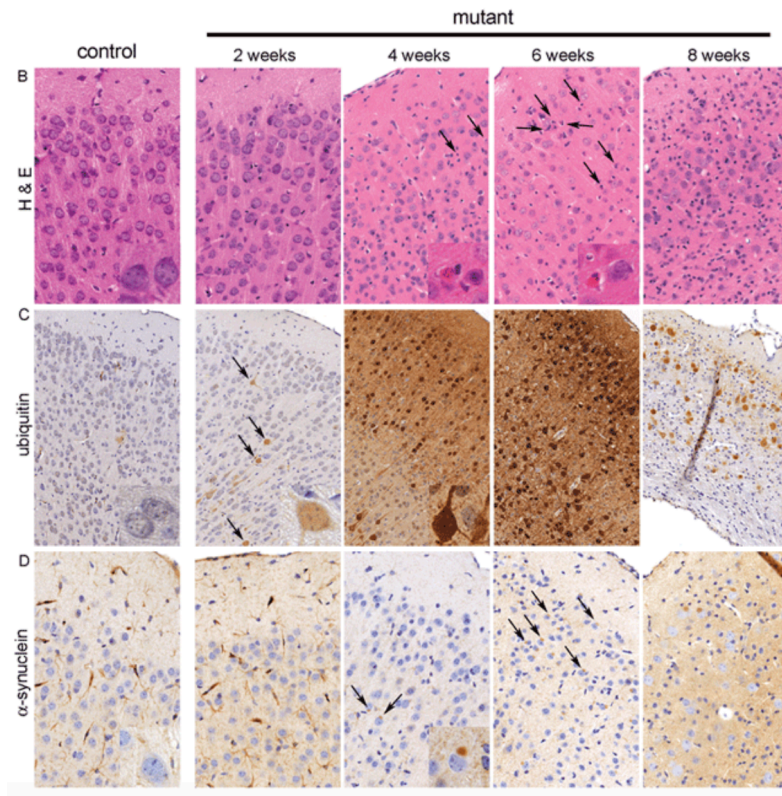


Figura 6. Acumulación difusa de proteínas ubiquitinadas comparando ratones control con mutantes para una subunidad esencial del RP 19S en distinto tiempo (60).

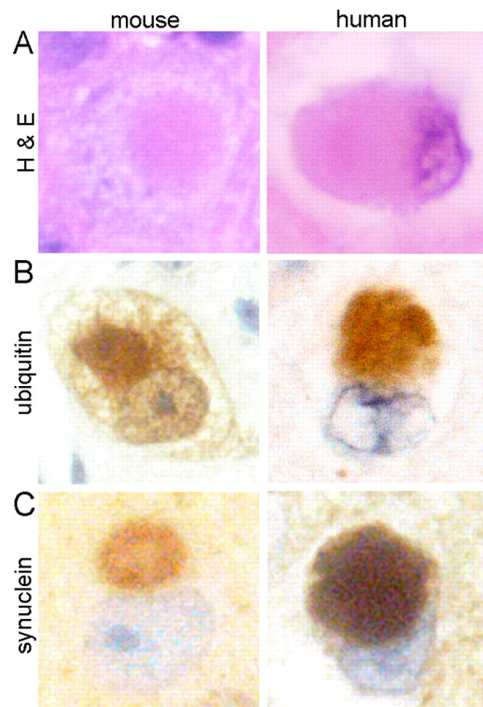


Figura 7. Inclusiones intraneuronales de tipo Lewy en neuronas sin proteasoma 26S. Inclusiones de Lewy representativas en neuronas corticales de ratón a las 6 semanas de edad teñidas con hematoxilina-eosina y anticuerpos contra ubiquitina y α -sinucleína, comparadas directamente con cuerpos de Lewy de cerebros de pacientes con DLB (100 $\times$). No se observaron inclusiones en los cerebros de ratones de control (datos no mostrados) (60).

5. CONCLUSIONES.

A partir de la información presentada en el trabajo, se pueden obtener las siguientes conclusiones:

- Una correcta función del proteasoma es fundamental para que se lleve a cabo de forma adecuada la transmisión de los impulsos nerviosos, así como la sinapsis entre neuronas, impidiendo que se produzcan procesos neurodegenerativos.
- La acumulación de α -sinucleína está relacionada con la EP y puede causar daño celular y la muerte de las neuronas dopaminérgicas que regulan los movimientos, lo que lleva a síntomas motores y no motores observados en la enfermedad. Un UPS defectuoso podría ser la causa de la neurodegeneración que ocurre en la EP y podría estar relacionado con mutaciones en las enzimas clave en el UPS, como la parkina, la UCH-L1 y la α -sinucleína. Así, la UCH-L1 defectuosa no puede escindir eficazmente el enlace covalente entre la ubiquitina y los sustratos, lo que permite la agregación de proteínas mal plegadas promoviendo la neurodegeneración.
- Las mutaciones en los genes *PSEN1* y *PSEN2* están relacionadas con la EA familiar y conducen a una mayor producción del péptido β -amiloide. Las presenilinas están sometidas a degradación proteasomal y regulan los niveles de Pen-2 para regular positivamente la actividad γ -secretasa y por tanto, la producción de β -amiloide. La inhibición del proteasoma aumenta los niveles de PSEN y Pen-2, lo que daría lugar a una mayor producción de péptido β -amiloide neurotóxico y contribuyendo a la neurodegeneración característica de la EA.
- El péptido β -amiloide intracelular puede reducir la actividad del proteasoma 26S mediante el reclutamiento de la subunidad α del proteasoma 20S endógeno en los agregados intracelulares. Esta reducción de la actividad proteosomal contribuye a la acumulación de proteínas mal plegadas o defectuosas. Por lo tanto, las estrategias terapéuticas encaminadas a aumentar la actividad del proteasoma pueden ser un mecanismo potencial para retrasar la neurodegeneración o prevenir la toxicidad y la progresión de la EA.
- La tau es una proteína única ubicua implicada en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas. La agregación de tau y su degradación tiene una conexión clara con la disfunción del UPS. Su hiperfosforilación se piensa que es la modificación postraducciona más relevante en relación con la enfermedad, ya que puede alterar las funciones biológicas de tau y alterar el auto-ensamblaje, la agregación, y la acumulación intraneuronal.

- La pérdida de la subunidad esencial del RP 19S, PSMC1 (Rpt2), conduce al agotamiento del proteasoma 26S, lo que causa neurodegeneración y la formación de inclusiones intraneuronales similares a los cuerpos pálidos humanos en neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal y del cerebro anterior. También se observó una patología significativa de la ubiquitina y numerosas inclusiones paranucleares eosinofílicas intraneuronales que contenían ubiquitina y α -sinucleína, similares a las que se observan en los cerebros de pacientes con DLBs. Estos hallazgos sugieren que la alteración de la función proteasomal puede estar implicada en la patogénesis de la EP y la DLBs.

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Labbadia J, Morimoto RI. The Biology of Proteostasis in Aging and Disease. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-033955> [Internet]. 2 de junio de 2015 [citado 6 de mayo de 2023];84:435-64. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-biochem-060614-033955>
2. sciences RCI journal of molecular, 2017 undefined. Parkinson's disease: from pathogenesis to pharmacogenomics. mdpi.com [Internet]. [citado 20 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.mdpi.com/184254>
3. Marogianni C, Sokratous M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Bogdanos D, Xiromerisiou G. Neurodegeneration and inflammation—an interesting interplay in Parkinson's disease. mdpi.com [Internet]. 2020 [citado 20 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.mdpi.com/884806>
4. García AC, González-Núñez V. Inhibidores enzimáticos como fármacos con interés biomédico. 2019 [citado 20 de abril de 2023]; Disponible en: <https://gredos.usal.es/handle/10366/139416>
5. Peters JM, Franke WW, Kleinschmidt JA. Distinct 19 S and 20 S subcomplexes of the 26 S proteasome and their distribution in the nucleus and the cytoplasm. Journal of Biological Chemistry. 11 de marzo de 1994;269(10):7709-18.
6. Proteasoma [Internet]. [citado 20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://biomodel.uah.es/biomodel-misc/anim/HMS/proteasoma.htm>
7. Glickman MH, Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: Destruction for the sake of construction. Physiol Rev. 2002;82(2):373-428.
8. Hernández Fernández RA. La vía ubiquitina-proteasoma ¿destruir o construir? ese es el dilema Ubiquitin-proteasome pathway to built or to destroy? that is the question. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. [citado 20 de abril de 2023];2013(1):22-34. Disponible en: <http://scielo.sld.cu22>
9. Burroughs A, Jaffee M, Iyer L, biology LAJ of structural, 2008 undefined. Anatomy of the E2 ligase fold: implications for enzymology and evolution of ubiquitin/Ub-like protein conjugation. Elsevier [Internet]. [citado 20 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047847707003152>

10. Zheng C, Geetha T, Babu JR. Failure of ubiquitin proteasome system: Risk for neurodegenerative diseases. *Neurodegener Dis.* 21 de enero de 2014;14(4):161-75.
11. Fonseca P da, He J, cell EMM, 2012 undefined. Molecular model of the human 26S proteasome. Elsevier [Internet]. [citado 20 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276512002638>
12. Rosenzweig R, Osmulski P, ... MGN structural &, 2008 undefined. The central unit within the 19S regulatory particle of the proteasome. *nature.com* [Internet]. [citado 20 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nsmb.1427>
13. Vidal R, Matus S, Bargsted L, pharmacological CHT in, 2014 undefined. Targeting autophagy in neurodegenerative diseases. Elsevier [Internet]. [citado 24 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614714001473>
14. Hochstrasser M. Ubiquitin-dependent protein degradation. *Annu Rev Genet.* 1996;30:405-39.
15. Huibregtse JM, Scheffner M, Beaudenon S, Howley PM. A family of proteins structurally and functionally related to the E6-AP ubiquitin-protein ligase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28 de marzo de 1995;92(7):2563-7.
16. Rotin D, Kumar S. Physiological functions of the HECT family of ubiquitin ligases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* junio de 2009;10(6):398-409.
17. Budhidarmo R, Nakatani Y, sciences CDT in biochemical, 2012 undefined. RINGs hold the key to ubiquitin transfer. Elsevier [Internet]. 2011 [citado 20 de abril de 2023];37:58-65. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968000411001848>
18. Aravind L, Biology EKC, 2000 undefined. The U box is a modified RING finger—a common domain in ubiquitination. *cell.com* [Internet]. [citado 20 de abril de 2023]; Disponible en: [https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822\(00\)00398-5.pdf](https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822(00)00398-5.pdf)
19. Maupin-Furlow J, Wilson H, ... SKF in B, 2000 undefined. Proteasomes in the archaea: from structure to function. *Citeseer* [Internet]. 2000 [citado 20 de abril de 2023];5:837-65. Disponible en: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=0704933e76d61a4c373a757d3c8cdad9d10f4d04>
20. Zwickl P, Baumeister W, biology ASC opinion in structural, 2000 undefined. Dis-assembly lines: the proteasome and related ATPase-assisted proteases. Elsevier [Internet]. [citado 20 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959440X00000750>

21. Seufert W, Jentsch S. Ubiquitin-conjugating enzymes UBC4 and UBC5 mediate selective degradation of short-lived and abnormal proteins. *EMBO Journal*. 1990;9(2):543-50.
22. Ciechanover A, Finley D, Cell AV, 1984 undefined. Ubiquitin dependence of selective protein degradation demonstrated in the mammalian cell cycle mutant ts85. Elsevier [Internet]. [citado 20 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0092867484903003>
23. Degradation of ornithine decarboxylase by the 26S proteasome. Elsevier [Internet]. [citado 20 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X99917060>
24. Sheaff R, Singer J, Swanger J, cell MSM, 2000 undefined. Proteasomal turnover of p21Cip1 does not require p21Cip1 ubiquitination. Elsevier [Internet]. [citado 20 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276500804359>
25. Palombella V, Rando O, Goldberg A, Cell TM, 1994 undefined. The ubiquitinproteasome pathway is required for processing the NF- κ B1 precursor protein and the activation of NF- κ B. Elsevier [Internet]. [citado 20 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867494904820>
26. Lin L, biology SGM and cellular, 1996 undefined. A glycine-rich region in NF-kappaB p105 functions as a processing signal for the generation of the p50 subunit. *Am Soc Microbiol* [Internet]. 1996 [citado 20 de abril de 2023];16(5):2248-54. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/MCB.16.5.2248>
27. Heusch M, Lin L, Geleziunas R, Oncogene WG, 1999 undefined. The generation of nfkb2 p52: mechanism and efficiency. *nature.com* [Internet]. 1999 [citado 20 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1203022>
28. NF- κ B p105 processing via the ubiquitin-proteasome pathway. *ASBMB* [Internet]. [citado 20 de abril de 2023]; Disponible en: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)89518-2/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)89518-2/abstract)
29. Levitskaya J, Sharipo A, Leonchiks A, Ciechanover A, Masucci MG. Inhibition of ubiquitin/proteasome-dependent protein degradation by the Gly-Ala repeat domain of the Epstein-Barr virus nuclear antigen 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 de noviembre de 1997;94(23):12616-21.
30. Braun B, Glickman M, Kraft R, ... BDN cell, 1999 undefined. The base of the proteasome regulatory particle exhibits chaperone-like activity. *nature.com* [Internet]. 1999 [citado 20 de abril de 2023]; Disponible en: https://www.nature.com/articles/ncb0899_221
31. Ferrell K, Wilkinson C, ... WDT in biochemical, 2000 undefined. Regulatory subunit interactions of the 26S proteasome, a complex problem. Elsevier

- [Internet]. 2000 [citado 20 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968000499015297>
32. Burré J, Sharma M, ... TSSH, 2018 undefined. Cell biology and pathophysiology of α -synuclein. perspectivesinmedicine.cshlp.org [Internet]. [citado 23 de abril de 2023]; Disponible en: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/8/3/a024091.short>
 33. Ferese R, Modugno N, Campopiano R, ... MSP, 2015 undefined. Four copies of SNCA responsible for autosomal dominant Parkinson's disease in two Italian siblings. hindawi.com [Internet]. [citado 23 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/pd/2015/546462/>
 34. Jakes R, Spillantini MG, Goedert M. Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS Lett.* 23 de mayo de 1994;345(1):27-32.
 35. Suganthirababu P, ... RVA of the, 2021 undefined. THE CASUAL RELATIONSHIP BETWEEN PHYSIOLOGICAL BIOMARKERS AND SCALES IN ASSESSING PARKINSON'S DISEASE-RELATED-FATIGUE: AN search.ebscohost.com [Internet]. [citado 24 de abril de 2023]; Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=20673019&AN=158738768&h=esY4N9yfYZ0bB8Nldq7I7yew9voUu7JpQasLuwFOTmXpD9Pka3a9Uz8O41k6e0syMNRC2Ls90zNQqBHtTwj4ag%3D%3D&crl=c>
 36. Sahebnaasagh A, Eghbali S, Saghafi F, Sureda A, Avan R. Neurohormetic phytochemicals in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Immunity and Ageing.* 1 de diciembre de 2022;19(1).
 37. Brusadin A. Parkinson's Disease and Anesthesia. 2021 [citado 24 de abril de 2023]; Disponible en: https://digitalcommons.otterbein.edu/stu_msn/474/?fr=operanews
 38. Martins-Branco D, Esteves AR, Santos D, Arduino DM, Swerdlow RH, Oliveira CR, et al. Ubiquitin proteasome system in Parkinson's disease: A keeper or a witness? *Exp Neurol.* diciembre de 2012;238(2):89-99.
 39. Harada T, Harada C, Wang Y, ... HOTA journal of, 2004 undefined. Role of ubiquitin carboxy terminal hydrolase-L1 in neural cell apoptosis induced by ischemic retinal injury in vivo. *Elsevier* [Internet]. [citado 26 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944010630969>
 40. Hallengren J, Chen PC, Wilson SM. Neuronal Ubiquitin Homeostasis. *Cell Biochem Biophys.* septiembre de 2013;67(1):67-73.
 41. Deger JM, Gerson JE, Kaye R. The interrelationship of proteasome impairment and oligomeric intermediates in neurodegeneration. *Aging Cell.* 1 de octubre de 2015;14(5):715-24.

42. Villain N, Dubois B, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh MN, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Recommendations of the International Working Group (IWG). *Alzheimer's & Dementia*. diciembre de 2021;17(S5).
43. Dickey CA, Loring JF, Montgomery J, Gordon MN, Scott Eastman P, Morgan D. Selectively reduced expression of synaptic plasticity-related genes in amyloid precursor protein+ presenilin-1 transgenic mice. *Soc Neuroscience* [Internet]. 2003 [citado 8 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://www.jneurosci.org/content/23/12/5219.short>
44. Jankowsky J, Fadale D, ... JAH molecular, 2004 undefined. Mutant presenilins specifically elevate the levels of the 42 residue β -amyloid peptide in vivo: evidence for augmentation of a 42-specific γ secretase. *academic.oup.com* [Internet]. [citado 8 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://academic.oup.com/hmg/article-abstract/13/2/159/631062>
45. Bergman A, Hansson E, ... SPJ of B, 2004 undefined. Pen-2 is sequestered in the endoplasmic reticulum and subjected to ubiquitylation and proteasome-mediated degradation in the absence of presenilin. *ASBMB* [Internet]. [citado 8 de mayo de 2023]; Disponible en: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)88406-3/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)88406-3/abstract)
46. Metcalfe M, Huang Q, disease MFPC death &, 2012 undefined. Coordination between proteasome impairment and caspase activation leading to TAU pathology: neuroprotection by cAMP. *nature.com* [Internet]. [citado 8 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://www.nature.com/articles/cddis201270>
47. Protein quality control in Alzheimer's disease by the ubiquitin proteasome system. *Elsevier* [Internet]. [citado 8 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008204001650>
48. Park H, Kim S, Kang S, research HRB, 2009 undefined. Intracellular A β and C99 aggregates induce mitochondria-dependent cell death in human neuroglioma H4 cells through recruitment of the 20S proteasome subunits. *Elsevier* [Internet]. [citado 12 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899309006921>
49. Vrij F de, Fischer D, ... F van LP in, 2004 undefined. Protein quality control in Alzheimer's disease by the ubiquitin proteasome system. *Elsevier* [Internet]. [citado 12 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008204001650>
50. Metcalfe M, Huang Q, disease MFPC death &, 2012 undefined. Coordination between proteasome impairment and caspase activation leading to TAU pathology: neuroprotection by cAMP. *nature.com* [Internet]. [citado 26 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.nature.com/articles/cddis201270>

51. Ayton S, Finkelstein DI, Adlard PA, Masters CL, Lei P, Bush AI. Tau protein: relevance to Parkinson's disease. Elsevier [Internet]. 2010 [citado 27 de abril de 2023];42:1775-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357272510002645>
52. Lasagna-Reeves C, ... DCCTF, 2012 undefined. Identification of oligomers at early stages of tau aggregation in Alzheimer's disease. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [citado 27 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4046102/>
53. Lasagna-Reeves C, ... DCCTF, 2012 undefined. Identification of oligomers at early stages of tau aggregation in Alzheimer's disease. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [citado 27 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4046102/>
54. Keck S, Nitsch R, neurochemistry TGJ of, 2003 undefined. Proteasome inhibition by paired helical filament-tau in brains of patients with Alzheimer's disease. Wiley Online Library [Internet]. 2003 [citado 27 de abril de 2023];85(1):115-22. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1471-4159.2003.01642.x>
55. Fern M, Cabrera JR, M Hoozemans JJ, Ferrer I, M Rozemuller AJ, Herculix, et al. Huntington's disease is a four-repeat tauopathy with tau nuclear rods. nature.com [Internet]. 2014 [citado 27 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nm.3617>
56. Constantinescu R, Romer M, disorders HZ... & related, 2011 undefined. Increased levels of total tau protein in the cerebrospinal fluid in Huntington's disease. prd-journal.com [Internet]. [citado 27 de abril de 2023]; Disponible en: [https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(11\)00186-6/abstract](https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(11)00186-6/abstract)
57. Tai H, Serrano-Pozo A, ... THTA journal of, 2012 undefined. The synaptic accumulation of hyperphosphorylated tau oligomers in Alzheimer disease is associated with dysfunction of the ubiquitin-proteasome system. Elsevier [Internet]. [citado 27 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944012005147>
58. Scahill R, Zeun P, Osborne-Crowley K, ... EJTL, 2020 undefined. Biological and clinical characteristics of gene carriers far from predicted onset in the Huntington's disease Young Adult Study (HD-YAS): a cross-sectional. Elsevier [Internet]. [citado 25 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442220301435>
59. Steffan J, Agrawal N, Pallos J, Science ER, 2004 undefined. SUMO modification of Huntingtin and Huntington's disease pathology. science.org [Internet]. 2 de abril de 2004 [citado 26 de abril de 2023];304(5667):100-4. Disponible en: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1092194>
60. Bedford L, Hay D, Devoy A, Paine S, Powe DG, Seth R, et al. Depletion of 26S proteasomes in mouse brain neurons causes neurodegeneration and

Lewy-like inclusions resembling human pale bodies. Soc Neuroscience [Internet]. 2008 [citado 26 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.jneurosci.org/content/28/33/8189.short>

61. Lindeberg J, Usoskin D, Bengtsson H, Gustafsson A, Kylberg A, Söderström S, et al. Transgenic expression of Cre recombinase from the tyrosine hydroxylase locus. *Genesis (United States)*. 2004;40(2):67-73.
62. Sweers KKM, Van Der Werf KO, Bennink ML, Subramaniam V. Atomic force microscopy under controlled conditions reveals structure of c-terminal region of α -synuclein in amyloid fibrils. *ACS Nano*. 24 de julio de 2012;6(7):5952-60.