

Year (Yıl) : 2018  
 Volume (Cilt) : 5  
 Issue Number (Sayı) : 2  
 Doi : 10.5455/JNBS.1529926619

Received/Geliş 25.06.2018  
 Accepted/Kabul 25.06.2018

# NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA AKSONAL TRANSPORT AXONAL TRANSPORT IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

Özgür Yurtkap<sup>1</sup>, Belkis Atasever Arslan<sup>1\*</sup>

## Özet

Bir akson boyunca organellerin hücre içi taşınması, bir nöronun bakımı ve işlevi için çok önemlidir. Anterograd aksonal transport, lokal enerji gereksinimleri için distal sinaps ve mitokondriye protein ve lipidlerin sağlanmasında bir role sahiptir, buna karşın retrograd transport, yanlış katlanmış ve toplanmış proteinlerin aksondan ve distal trofik sinyallerin somaya intraselüler taşınmasında görev alır. Aksonal taşınım, taşıma mekanizmasının çeşitli bileşenlerine yapılan değişikliklerden etkilenebilir. Burada, belirli nörodejeneratif hastalıkların patogeneze katkıda bulunabilecek aksonal transport defektleri hakkındaki mevcut bilgileri gözden geçiriyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** dinein, kinezin, aksonal transport, retrograd aksonal transport, anterograd aksonal transport, hızlı ve yavaş aksonal transport

## Abstract

*The transport of organelles through an axon into the cell is very important for the maintenance and function of a neuron. Anterograde axonal transport plays a role in the supply of distal synapse and mitochondrial proteins and lipids for local energy requirements, and is involved in intracellular transport of retrograde transport, misfolded and aggregated proteins from the axon and distal trophic sites to the somatic. Axonal transport can be affected by changes to various components of the transport mechanism. Here we review the available information about axonal transport defects that may contribute to the pathogenesis of certain neurodegenerative diseases.*

**Keywords:** dinein, kinesin, axonal transport, retrograd axonal transport, anterograde axonal transport, slow and fast axonal transport

<sup>1</sup>Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

\*Sorumlu Yazar: Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi,

E-mail: belkisatasever.arslan@uskudar.edu.tr Telefon: +90.216 400 22 22, Fax: +90 216 474 12 56

## 1. Giriş

Aksonal transport hücrelerin yüksek polaritesi ve büyüklüğü sebebiyle nöronlarda önemli bir süreçtir. Bir metreden uzun aksonlara sahip spinal motor nöronları, hücre gövdeleri ve akson ucu arasında etkili bir iletişime sahiptir. Aksonal transport, proteinler, lipidler ve mitokondri ile sağlanan aksolları ve sinir terminallerini tutar ve toksik agregatların birikmesini önlemek için geri dönüştürülmüş veya yanlış katlanmış proteinleri temizler. Ayrıca hücre içi nöral iletim için çok önemlidir ve nöronun, trofik sinyallere veya stres hakaretlerine etkili bir şekilde yanıt vermesine izin verir. Dolayısıyla aksonal transportun bozulması, birçok nörodejeneratif hastalığın ortaya çıkmasında önemli role sahiptir. (Perlson ve ark., 2010).

Mikrotübüller, hücre iskeletinin ana bileşenidir. Tüp şeklinde bir yapıya sahiptirler (çap olarak 25 nm) ve birçok  $\alpha$ - ve  $\beta$ -tubulin heterodimerlerinden oluşurlar, hücre içinde sürekli olarak polimerizasyona ve sentrozomda depolimerizasyona maruz kalırlar. Mikrotübüller aksollarda polarize edilir: daha yavaş büyüyen eksi ucu hücre gövdesine bakarken, daha hızlı büyüyen artı ucu akson uçlarına doğru yönelir (Roy ve ark., 2000). Polarize olan mikrotübüllerin stabilizasyonundan Tau gibi mikrotübül ile ilişkili proteinler sorumludur. Aksondaki mikrotübüller, çeşitli kargoların çeşitli motor proteinleri tarafından taşınabileceği yollar oluşturur. Aksonlardaki mikrotübüller boyunca taşınan kargolar, hızlı hareketler, duraklamalar ve hızlı hareket periyotları sergileyerek ve spontan değişim göstererek hareket eder (Wang ve ark., 2000). Nörofilamanlar gibi filamentli kargolar, uzun süreli dinlenme ve hareketleri esas olarak anterograd yönde (hücre gövdesine doğru), saniyede 0.23 $\mu$ m'de gösterir. Aksine, lizozomlar gibi vesiküler yükler sık sık duraklama ve yön değiştirme anahtarları ve otofagozomlar gibi diğer vesiküler yapılar, saniyede 0.46  $\mu$ m'de retrograd bir doğrultuda (hücre gövdesinden uzakta) hareketler sergiler. Böylece, belirli bir yükün ortalama taşınma hızı, kargoya harcanan zamana bağlıdır (Maday ve ark., 2012). Nörofilaman proteinler, aksollar önceden mevcut nörofilament yapılarından yoksun olduğunda daha hızlı bir nakil hızında hareket ederler. İskelet bileşenlerinin aksonal taşınmasını engelleyen önemli belirleyicilerinden biri aksollardaki durağan iskelet ağının yoğunluğudur. Mitokondri ve lizozomların taşınması aynı zamanda hücre iskeleti organizasyona bağımlıdır (Millecamps ve ark., 2007).

Akson transportu membrana bağlı organelleri (vesiküller ve mitokondri) hareket ettirmek için sorumlu olan hızlı aksonal transport ve sitoplazmik proteinlerin (ve hücre iskeleti proteinlerinin (mikrotübüller ve nörofilamentler) hareketini yönlendiren yavaş aksonal transport olmak üzere ikiye ayrılır. Çeşitli kargolar, ATP'nin enerji sağlaması için gereken moleküler motorlar tarafından mikrotübül ağı boyunca güçlendirilir (Perrot ve Julien, 2009).

Kinezinlerin anterograd doğrultuda mikrotübül ağları boyunca kargoları yönlendiren ana moleküler motorlar olduğu görülürken, sitoplazmik dinein komplekslerinin retrograd mikrotübül bazlı transport

yaparlar. Mikrotübüllerin ve nörofilamentlerin yavaş aksonal transportunda rol oynayan spesifik moleküler motorlar henüz tam olarak tanımlanmamıştır, ancak knock-out farelerden alınan kinezin-1 nöronları içeren çalışmalar, bu kinezinin anterograd motor olduğunu göstermiştir(Xia ve ark., 2003). Zar bağlı organellerin (mitokondri, endozomlar ve lizozomlar gibi) taşınması daha karakterizedir ve büyük ölçüde kinezin ve dinein motor proteinleri tarafından gerçekleştirilir. Kinezin-1, iki kinezin ağır zincirinden ve iki kinezin hafif oluşur (Uchida ve ark., 2009). Her bir kinezin ağır zinciri, mikrotübüllere ve ATP'ye, bir boyun bağlayıcısına, dimerizasyonda yer alan bir  $\alpha$ -sarmal sapa ve kargoları bağlamak için bir kinezin hafif zinciri ile birleşen bir kuyruğa bağlanan bir küresel motor alan içerir.

Memelilerde farklı kinezin ağır zinciri alt ünitelerini kodlayan üç gen vardır (KIF5A, KIF5B ve KIF5C). KIF5B tüm hücre tiplerinde eksprese edilirken KIF5A ve KIF5C sadece nöronlarda eksprese edilir(Hirokawa ve ark., 2010). Motor alanın mikrotübüllere ve kuyruk bölgelerine yüklere bağlandıktan sonra, kinezin-1, mikrotübül boyunca yürür ve kargoların taşınmasını sağlar. Mikrotübüllere bağlı kalan kinezin ön kafası, ATP'yi hidrolize eder ve ayrık arka başını mikrotübül artı ucuna doğru hareket ettirir. Kinezin-1'in mikrotübüllere bağlanması, tübülün asetilasyonu ile desteklenir. Kinezin-1'in mikrotübüllere bağlanması, tübülün asetilasyonu ile desteklenirken, kinezin-1'e yüklerin eklenmesi, somadaki adaptör proteinleri tarafından geliştirilebilir(N. Hirokawa ve Noda, 2008). Bu adaptör proteinler arasında; kinezin hafif zincirlerine bağlanan, aksollara doğrudan kargo yapan c-Jun N-terminal kinezin(JNK)- ilişkili protein 1 ve kinezin ağır zincirine bağlanan, dentritlere kargo sağlayan glutamat reseptör ilişkili protein 1 yer almaktadır(Reed ve ark., 2006).

Sitoplazmik dinein 1, iki katalitik ağır zincir, iki ara zincir, dört hafif ara zincir ve birkaç hafif zincir içeren çok kanallı bir komplekstir. Dinein ağır zincirleri (sitoplazmik dinein 1 ağır zincir 1 (DYNC1H1)), ATPaz aktivitesi gösterebilen globüler motor alanlarına sahiptir; Bu alanlar, sarmal saplarıyla mikrotübüllere ve uzun kuyrukları boyunca orta ve hafif zincirlere bağlanırlar(Verhey ve ark., 2001). Kargo taşıma sırasında, bir sapı mikrotübüllere bağlı kalırken diğeri mikrotübüle ayrılır ve yeniden bağlanır, bu da dinein kompleksinin, kinezin gibi, uzun mesafeler boyunca yürütmesine izin verir. Yükün, ara ve hafif dinein zincirlerine bağlanması, kargo bağlanması için bir çubuk alanı ve iki küresel mikrotübül bağlayıcı bölgeye sahip bir çıkıntı kolunu içeren bir çoklu protein kompleksi olan dinaktin ile modüle edilir(Setou ve ark., 2002;Eschbach ve Dupuis, 2011).

Miyozin Va, sinir terminallerinde zenginleştirilmiş aktin filamentleri boyunca kargoların taşınmasında görev alır. Miyozin Va, aktin- ve ATP-bağlanma bölgeleri içeren iki baş motor etki alanı, kalmodulin'e bağlanan iki  $\alpha$ -sarmal bölümü ve yükleri bağlayan iki glomerüler kuyruk bölgesidir(Schroer, 2004). Çeşitli çalışmalardan elde edilen kanıtlar miyozin Va'nin mikrotübül aracılı

aksonal transporta da katılabileceğini göstermektedir. Bu motor proteini, kinezin hafif zincirleri ile direkt olarak, kuyruk alanı üzerinden mikrotübüller ve kafa motor alanı üzerinden nörofilaman hafif zincir (NFL) ile etkileşime girebilir. Miyozin Va-null farelerinden alınan nöronlar, bu süreçte miyozin Va için eşsiz bir rol sağlayan daha yavaş retrograd aksonal transportu gösterdi(Cao, 2003). Bu çalışmalar, miyozin Va'nin mikrotübül ve aktin bazlı transport mekanizmalarını birleştirmede çok önemli bir rol oynadığını ve kargoların mikrotübül ve nörofilaman ağları boyunca dağılımını düzenleyebileceğini düşündürmektedir(Hammer ve Sellers, 2012).

Karşılıklı motorların koordinasyonu motor proteinlerin veya kargoların fosforilasyonu ile modüle edildiği gösterilmiştir (Rao ve ark., 2002). Serin kalıntıları üzerindeki kinezin fosforilasyonu, kültüre edilmiş hücrelerde kargo bağlanması ile ilişkilidir, ancak kinezinin veziküllerden salınması, kinezin hafif zincirinin, hızlı anterograd taşınmasının bir inhibitörü olarak hareket eden glikojen sentaz kinaz 3β (GSK3β) fosforilasyonu ile ilişkilidir(Rao ve ark., 2011). GSK3β'ün kendisi, RACα serin / treonin-protein kinazı (AKT1; protein kinaz B olarak da bilinir) 26 ve bazı protein kinaz C (PKC) izoformlarını içeren birçok yoldan fosforilasyon ile inhibe edilir. Tersine, GSK3β aktivasyonu için yollar GSK3β serin kalıntılarından fosfatın giderilmesi için fosfataz gerektirir (Lalli ve ark., 2003). GSK3β aktivasyonu ile, sikline bağımlı kinaz 5'in (CDK5) inhibisyonu, spesifik olarak anterograd aksonal taşınmayı azaltır, ancak retrograd aksonal taşınmayı etkilemez. CDK5'in inhibisyonunun, protein fosfataz 1'i (PP1) aktive etmesi ve sonuç olarak, GSK3β'nin kinezinin kargolardan salınmasına yol açtığı görülmüştür(Ali ve ark., 2007). Yüklerin fosforilasyonu ayrıca, moleküler motorlardan salınımlarını arttırarak aksonal taşınmayı düzenler. Ayrıca, dinein ve kinezin aracılı transportun, tau gibi aksonlardaki mikrotübül ile ilişkili proteinlerin lokal gradientleri veya mikrotübül translyasyon sonrası modifikasyonu ile modüle edilmektedir(G. Morfini, 2002). Aksonun proksimal segmentinde düşük tau konsantrasyonu kinezin aracılı transportu kolaylaştırıp, akson terminalindeki yüksek tau konsantrasyonunun ise dinein aracılı transportu kolaylaştırmaktadır(Ivaska ve ark., 2002). Tau, kinezinin mikrotübüllerden ayrılmasını uyarır ve GTP-tübülün açısından zengin mikrotübüller boyunca kinezin ile kat edilen mesafeyi kısıtlarken, GDP-tubulin'den oluşan mikrotübüller boyunca kinezin hızını arttırabilir. Tau ve Tau delesyonunun ekspresyonunun hızlı veya yavaş aksonal transporta etkisi kesin olarak doğrulanmamıştır. Translyasyon sonrası değişikliklerle ilgili olarak da, Lys40'daki tubulin asetilasyonunun, kinezin-1'in mikrotübüllere alınmasını arttırdığı ve nöronal hücrelerde JIP1'in anterograd taşınmasını teşvik ettiği gösterilmiştir(Morfini ve ark., 2004). Hücre sel prion proteini (PrPC) içeren veziküllerin aksonal taşınmasını inceleyen yeni bir çalışma, anterograd ve retrograd motor alt birimlerinin bileşiminin anterograd-yönlendirmeli, retrograd-yönlendirmeli ve durağan PrPC içeren kesecikler içinde aynı olduğunu göstermiştir (Ackerley ve ark., 2003;Shea, 2004).

## 2. Nörodejeneratif Hastalıklarda Aksonal Transport

Nörodejeneratif hastalıklarda genellikle hücre iskeleti bileşenleri ve mitokondri gibi aksonlar boyunca taşınan bazı kargolar, aksonda birikebilir. İn vitro ve in vivo olarak mikrotübül bazlı aksonal taşınımı değerlendirmek için bu tür çalışmalarda çeşitli yöntemler kullanılmıştır.

### 2.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı beyin dokusunda amiloid plakların ve nörofibriler yumakların varlığı ile karakterize edilmiştir. Amiloid plaklar, amiloid prekürsör proteininin (APP) β-sekretaz ve γ sekretaz olarak tanımlandığı şekilde bölünmesiyle üretilen amiloid-β peptidin birikintilerinden oluşur, presenilin 1 (PS1) veya PS2'nin katalitik alt birim olduğu bir çoklu alt üniteli protein kompleksidir(Hardy, 2006). Buna karşılık, nörofibriler yumaklar, hiperfosforile edilmiş tau'ların birleşmesiyle oluşur (Stokin ve ark., 2005). APP'deki mutasyon ve dublikasyonlar ile presenilin genlerindeki mutasyonlar, Alzheimer hastalığının erken başlangıçlı ve ailesel formlarından sorumlu iken, Tau kodlayan genlerdeki mutasyonlar Parkinsonizm ile frontotemporal demans da dahil olmak üzere taupatilere neden olabilir. Birçok çalışma Alzheimer hastalığında bulunan APP, tau, PS1 ve amiloid patolojik formlarının çeşitli mekanizmalar ile hızlı aksonal taşınmayı etkilediğini göstermektedir(Salehi ve ark., 2006).

Transjenik farelerde aşırı eksprese edilen yabancı tip ya da APP, PS1 ve tau, mutant farelerde amiloid-β ya da filamentli tau birikmesinden önce aksonal şişkinlik olduğunu göstermiştir ve bu tür eksiklikler Alzheimer hastalığında erken safhada meydana geldiğini göstermiştir (Lazarov ve ark., 2007). Toksik amiloid-β peptidinin üretildiği APP işlemi, aksonal transportu sırasında meydana gelip ve aksonal blokaj ile uyarılır. Transjenik swAPP farelerinden hazırlanan kortikal nöronlarda KLC1'in tükenmesiyle anterograd aksonal taşınmanın bozulması APP retrograd transportunda bir artışa ve aksonal şişmede amiloid-β'nin artışına neden olur(Lazarov, 2005). Amiloid-β'nin kendisi de hızlı aksonal taşıma hatalarına neden olabilmektedir. Kültürlenmiş hipokampal nöronlarda, amiloid-β, aktin polimerizasyonu ve toplanmasını teşvik ederek veziküllerin aksonal taşınmasını bozar; bu etkiler ilerleyici ve geri dönüşümsüzdür. Ayrıca mitokondriyal transportu inhibe ettiği de gösterilmiştir. Bu etkinin GSK3β aktivasyonunu üzerinde NMDA-tipi glutamat reseptör-bağımlı bir mekanizmayla gerçekleştiği gösterilmiştir (Rui ve ark., 2006).

Tau'nun motorlara etkisi bir tartışma konusudur. Monomerik tau, kinezin motor proteinlerinin mikrotübüllere ilk bağlanmasını bloke ederek ve mikrotübüller boyunca kinezin motilitesini inhibe ederek çeşitli kargoların - APP dahil - anterograd taşınmasını engelleyebilir(Decker ve ark., 2010). Diğer çalışmalar tau'nun mikrotübüllere bağlanmasının kinezin veya sitoplazmik dinein bazlı motiliteyi doğrudan etkilemediğini gösterilmiştir (Stamer ve ark., 2002). Yabancı tip tau'nun bazı izoformlarını aşırı ifade eden farelerde nöropatoloji ve nakil eksikliği olmadığını göstermiştir. Bu da tau'nun sadece yüksek

seviyelerde aşırı eksprese edildiğinde veya izoform kompozisyonu veya fosforilasyon durumu önemli ölçüde değiştiğinde aksonal transportu engelleyebileceğini düşündürmektedir. Tau'nun GSK3 $\beta$  veya CDK5-p25 kinaz ile hiperfosforilasyonu, mikrotübüllere olan ilgisini ve mikrotübül düzeneğini destekleme yeteneğini azaltır ve mikrotübülleri organize dizilere in vitro stabilize etme yeteneğini modüle eder(Morfini ve ark., 2007).

Alzheimer hastalarında nörofibriler yumaklarla nöronlarda tubulin asetilasyonu ve mikrotübül stabilizasyonunda güçlü bir azalma olmaktadır. Bu nedenle, bu bozuklukta, hiperfosforile tau aksonal mikrotübülleri destabilize edebilir ve iskeletin geri dönüşü olmayan hasarına neden olabilir, sonuç olarak da nöronal dejenerasyona neden olur (LaPointe ve ark., 2009).

## 2.2. Poliglutamin Hastalıkları

Poliglutamin (polyQ) hastalıkları yetişkin başlangıçlı nörodejeneratif bozukluklar olarak kalıtlıdır. Bunlar, belirli genlerdeki bir CAG bölgesinin genişlemesinden kaynaklanmakta olup, nöronal popülasyonların kaybına yol açmaktadır. PolyQ yolunun uzunluğu semptom başlangıç yaşı ile ilişkilidir(Kanaan ve ark., 2011). Hem Huntington hastalığı hem de spinal ve bulbar müsküler atrofi (SBMA; ayrıca Kennedy hastalığı olarak da bilinir) - iyi bilinen iki polyQ hastalığı - aksonal taşıma kusurları ile ilişkilidir.

Huntington hastalığı, kas koordinasyonsuzluğu, kognitif düşüş ve demans ile karakterizedir. Gen huntingtin (HTT) 'nin kodlama bölgesinde tekrarlanan CAG sayısı 36'nin üzerindeyse polyQ HTT olarak adlandırılır(Caviston ve ark., 2011). PolyQ HTT eksprese eden farelerde striatal ve kortikal nöronların karakteristik dejenerasyonu aksonal patolojiden önce gelir ve polyQ HTT'nin aksonal kümeleri kültüre edilmiş nöronlarda ve *Drosophila melanogaster*'de aksonal transportu fiziksel olarak bozduğu gösterilmiştir. Ek olarak, vezikül birikmesine yol açan aksonal transport bozukluğu, kalamar dev aksoplazması, *D. melanogaster* ve transgenik fareler dahil olmak üzere, poliQ HTT'yi eksprese eden birçok deney sisteminde belgelenmiştir(Twelvetrees ve ark., 2010).

HTT'nin bir bağlanma ortağı, HTT ile ilişkili protein 1'dir (HAP1). HTT ayrıca doğrudan dinein ara zincirlerine bağlanabilir ve çift yönlü kesecik motilitesini kolaylaştırabilir. HTT, HAP1 ve dinaktin, endozomların ve lizozomların dinein aracılı hücre içi taşıma işlemlerine ve beyin kaynaklı nörotrofik faktörün(BDNF) retrograd taşınmasında rol alır. Bu nedenle, nörotropik desteğin kaybı, lizozomal ürünlerin temizlenmesinde bir kusur ve / veya beyinde bozulmuş sinaptik inhibisyon Huntington hastalığında nörotoksositeye neden olabilir(Colin ve ark., 2008). HTT, HAP1 ve kinezin, A tipi GABA reseptörlerinin sinapslara taşınmasına aracılık eder ve HTT mutasyona uğradığında bu taşıma bozunuma uğramış olur. HTT, HAP1, dinein-dinaktin ve kinezin içeren bir kompleksin veziküller üzerine monte edildiğini ve hücrede iki yönlü taşımayı sağlamaktadır. HTT'nin fosforilasyonu, HTT'nin mikrotübüller boyunca veziküler hareketin yönünü

kontrol etmek için bir anahtar olarak hareket edebileceği düşünülebilir. Bunun sebebi de anterograd vezikül motilitesi olarak gösterilebilir(Choudhary ve ark., 2009).

Tübülün asetilasyonu,  $\alpha$ -tubulin'in N-terminalinde Lys40'da meydana gelen tersine çevrilebilir bir translayon sonrası modifikasyondur. Bu modifikasyonun, yukarıda belirtildiği gibi, kinezinin mikrotübüllere kenetlenmesini kolaylaştırır ve histon deasetilaz-6 da bu yolağa yardım etmiş olur. Huntington hastalığı olan hastalarda beyin dokusunda tübülün asetilasyonunun azaldığı görülmüştür. HDAC6 inhibitörleri ile farmakolojik tedavi,  $\alpha$ -tubulin asetilasyonunu, dinein ve kinezin-1'in mikrotübüllere alınmasını ve BDNF içeren veziküllerin taşınmasını artırır(Dompierre ve ark., 2007). Bununla birlikte, HDAC6 delesyonu, tübülün asetilasyonunu artırır, ancak Huntington hastalığının bir fare modelinde BDNF'nin korteksten striatuma taşıma etkinliğini ve hastalık ilerlemesini etkilemediği görülmüştür (Bobrowska ve ark., 2011). PoliQ HTT JNK3 ile etkisi orta seviyededir. Sadece nöronlarda ifade edilen JNK3'ün aktivasyonu ve her yerde ifade edilebilen JNK1'in aktive edilememesi, Huntington hastalığının başlangıcından önceki erken safhada gözlenmiştir. JNK3, kinezin-1 motor alanında korunmuş bir serin kalıntısını fosforile eder ve sonuç olarak, mikrotübüller için kinezin-1'in bağlanma afinitesini azaltır. Düşük motor nöron dejenerasyonu ile karakterize bir nörodejeneratif hastalık olan SBMA(Spinal ve Bulbar Kas Atrofisi)'ya sahip erkek hastalar bazen bulbar defektleri (dizartri ve disfaji) ile ilişkili progresif kas atrofi ile de karşı karşıya kalabilmektedirler(Iwata, Riley ve ark., 2005). Androjen reseptörü (AR), androjenlerin bağlanmasını takiben nükleusa translokasyon yapan bir transkripsiyon faktörüdür. PolyQ AR ekspresyonu transfekte hücrelerde anormal mitokondriyal ve kinezin dağılımına neden olduğu ve JNK3-stres-aktif protein kinaz 1b aktivasyonunun, kalamar aksoplazmında hızlı aksonal taşımayı inhibe ettiği gösterilmiştir (G. A. Morfini ve ark., 2009). Genişlemiş bir poliQ trakt ile insan AR'sini eksprese eden fareler, motor nöronlarda, fosforlanmamış nörofilaman ağır zincir (NFH) seviyelerinin azaldığını ve distal motor nöron uçlarında nörofilamanların arttığı gösterilmiştir (G. Morfini ve ark., 2006).

## 2.3. Herediter Spastik Parapleji (Hsp)

Herediter spastik parapleji (HSP), klinik olarak heterojen geçişli üst motor nöron hastalığı olup, ilerleyen spastisite ve piramidal güçsüzlük ile karakterizedir. Bu semptomlar, diğer nörolojik belirtilerin varlığında (komplike HSP) ve yokluğunda(saf HSP) ortaya çıkar. HSP'lerde, kortikospinal yollarda ve dorsal kolonlarda ölmekte olan aksonal dejenerasyon meydana gelir(Stevanin ve ark., 2008). Çok sayıda HSP ile ilişkili gen, aksonal transport ve hücre içi trafiğe dahil olan proteinleri kodlar, bu da uzun motor nöron aksonlarının bu süreçlerdeki değişikliklere karşı savunmasızlığının altını çizer. Arızalı hücre içi taşıma doğrudan motor nöron dejenerasyonunu tetikleyebilir. SPAST'de (SPG4 olarak da bilinir), spastini kodlayan gen mutasyonları, HSP'nin otozomal dominant formlarının% 40'ından sorumludur(Dion ve ark., 2009).

Noktasal mutasyonlar ve SPAST'ın büyük delesyonları, HSP ile ilişkilendirilmiştir, bu da mutant spastinin baskın bir negatif etkiye sahip olduğunu veya işlev kaybı olduğunu gösterir. İlerleyen aksonal şişkinlik ve organel ve nörofilamentlerin birikimi aksonal taşınımında bir bozukluk olduğunu işaret eder(Beetz ve ark., 2006). Spastin, mikrotübül etkileşimli ve endozomal hareketlilik domaini, diğer mikrotübül etkileşimli bölgeler ve çeşitli hücrel aktivitelere sahip bir ATPaz içerir. Spastin ayrıca mikrotübül dinamiklerini de düzenler. Yabancı tip spastin tubulin-tubulin etkileşimlerini destabilize ederek mikrotübüllere bağlanır. Mikrotübüllerin aksonal taşınması için ayrışma şarttır ve mikrotübül homeostazisi için ayrışma ve demetlemenin hassas bir şekilde düzenlenmesi önemlidir. Mutant spastin azaltılmış mikrotübül-ayırıcı aktiviteye sahiptir ve aksonal mikrotübüller üzerinde yanlış lokalize edilir, bu da mitokondrinin daha sonra yanlış bir şekilde ayrılmasına neden olur(Tarrade ve ark., 2006). Mutant spastin, mikrotübüller boyunca kinezin aracılı transportu engeller. Spastin temelli kesilmenin katkısı bilinmemektedir ve HSP ile ilişkili spastin formları, aksonal transportu, moleküler motor proteinlerini düzenleyen kinazların ve fosfatazların aktivasyonunu içeren yeni bir fonksiyon kazancı, mikrotübülden bağımsız mekanizma yoluyla aksonal transportu inhibe etmektedir(Roll-Mecak ve Vale, 2008).

Bazı HSP bağlantılı proteinler endozom hareketliliğinde rol oynamaktadır. Spastin, transport III kompleksi için gerekli olan endozomal ayırma kompleksiyle ilişkili bir protein olan yüklü multiselüler gövde proteini 1b (CHMP1B) ile etkileşir. Mutant spastin, düzgün CHMP1B fonksiyonunu bozabilir. HSP mutasyonları ayrıca ATL1 ve Çinko parmaklı FYVE domain içeren 27 (ZFVE27); Bu genler, diğer iki spastin ortağı olan atlastin 1 ve protrudin kodlar(Salinas ve ark., 2005). Mutant atlastin 1 ve protrudin, normal spastin biyolojisini ve önleyici endozomal fonksiyonu etkileyerek HSP'ye neden olabilir. Endozom hareketliliğinde rol oynayan diğer HSP-bağlantılı proteinler arasında spastizin, spartin, maspadin, magnezyum taşıyıcısı NIPA1 ve reseptör ekspresyonunu artırıcı protein 1 bulunur. Bu HSP-bağlantılı proteinlerin hepsi endozomlu taşımalar ile ilgilidir, bu süreç üst motor nöron sağkalımı için çok önemlidir(Solowska ve ark., 2008). HSP de aksonal transport defektinin rolü ile ilgili olarak spastisite, kognitif bozukluk, alt motor nöron dejenerasyonları ve şiddetli nöropati ile ilişkili klinik olarak komplike bir HSP formu bulunmuştur. HSP'nin bu formu SPG11'deki mutasyonlar ve SPG11'e bağlı hastalığın pleomorfik membranöz materyalin bir birikimi olduğu ve uzun mesafeli nöronların hatalı aksonal transportuna yol açtığı gösterilmiştir(Reid ve ark., 2005). KIF5A'daki mutasyonlar, HSP'nin dominant formlarında karakterize olmuştur. Bunların çoğu, proteinin motor alanını etkileyen yanlış mutasyonlardır. KIF5A'nın mutant varyantları ya mikrotübül afinitesinde bir azalmaya sahiptir ya da nakil hızında bir azalma sergiler ve koşullu nakavt farelerinde Kif5a'nın postnatal bozulması, nörofilament aksonal transport, hayvan felci ve nörodejenerasyonda bir azalmaya yol açar(Stevanin, Azzedine, ve ark., 2008). KIF5A'daki bir mutasyon da Charcot Marie-Tooth

hastalığı tip 2 (CMT2) olan bir hastada bulunmuştur. HSP ve CMT2'nin KIF5A ile ilişkili formları, aynı gendeki mutasyonlardan kaynaklanan aşırı uzun fenotipler olabilir ve uzun aksonları olan nöronları etkileyen bu hastalıklar arasındaki bir çeşit süreklilik sınırlarını temsil eder. Üç HSP-bağlantılı gen - REEP1, HSP60 ve SPG7 - proteinleri mitokondriyal fonksiyonlarla kodlar(Hehr ve ark., 2007). SPG7 tarafından kodlanan paraplegin eksik fareler, nörofilamentler ve organelleri içeren aksonal sferoidler geliştirmeden önce distal aksonlarda hipertrofik mitokondri biriktirir ve bu hayvanların hem yavaş hem de hızlı anterograd aksonal transportun bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir (Ebbing ve ark., 2008).

#### 2.4. Amniyotik Lateral Skleroz

En yaygın erişkin başlangıçlı motor nöron hastalığı olan amiyotrofik lateral skleroz (ALS), kortikal, bulber ve spinal motor nöronların dejenerasyonu ile karakterizedir. Bu dejenerasyon, progresif kas zayıflığı, felç ve sonuçta solunum yetmezliğine yol açan spastisiteye neden olur. ALS'li hastalarda motor aksonların ilk segmentinde şişme meydana gelir ve bu şişlikler veziküller, lizozomlar, mitokondri ve ara filamentler içerir. Bu durumlar da aksonal transportta bozukluklara işaret etmektedir(Gros-Louis ve ark., 2004). Eksitotoksiste, aksonal transporta etki eden en önemli olgu olarak bilinmektedir. Glutamat, JNK, p38 (ayrıca adaptör molekül crk olarak da bilinir) ve CDK5-p25 kinazı aktive edebilir ve nörofilament yan kol alanlarının artmış fosforilasyonu yoluyla birincil nöronlarda floresan etiketli nörofilamentlerin aksonal taşınmasını yavaşlatabilir. Ayrıca, KHC'nin (JNK aktivasyonu ile) ve kinezin hafif zincirinin (p38 ile) fosforilasyonu, sırasıyla kinezinin mikrotübüllere ve kargolara bağlanmasını inhibe eder. Nörofilaman yan kol fosforilasyonu artmış nörofilaman duraklaması ile sonuçlanır. Nörofilament proteinlerin anormal fosforilasyonu, ALS için bir duyarlılık faktörü olabilir(Lariviere ve Julien, 2004).

Bazı sporadik ALS vakalarında NEFH'nin (NFH'yi kodlayan) fosforilasyon tekrarı alanındaki kodon delesyonları ve eklemeleri tanımlanmıştır. Nörofilament alt birimlerinin stokiometrisindeki değişiklikler ve mikrotübül düzensizliği, hatalı aksonal transporta neden olur. Farelerde vahşi tip NFL, NFH, periferin veya mutant NFL'nin aşırı ekspresyonu, nöron filamentlerinin motor nöron disfonksiyonuna, aksonal atrofisine ve perikaryal birikimlerine neden olur(Stéphanie Millecamps ve ark., 2006). TAR DNA-bağlayıcı protein 43'ü (TDP43) kodlayan gende ALS'ye bağlı mutasyonları eksprese eden transgenik farelerin, bir NFL eksikliği ile birlikte periferin ekspresyonunun bir artan regülasyonu sergiledikleri bulunmuştur. Ara filament organizasyonundaki bu değişikliklerin daha önce mitokondri kesintisiz retrograd taşınmasına neden olmaktadır. TDP43, NEFL mRNA'nın 3' UTR bölgesine bağlanır, stres granülleri ve NEFL mRNA içeren işleme gövdeleri ile lokalize edilir ve periferinin ekleme varyant seviyelerini düzenler, orta filament proteinlerinin mRNA işleminde rol oynar. Süperoksit dismutaz 1'deki (SOD1) mutasyonlar, ailesel ve sporadik ALS'ye neden olabilir(Swarup ve ark., 2011). SOD1'in bir

mutant formunu (G93A, G37R veya G85R mutasyonu olan varyantları) aşırı ifade eden transgenik fareler, ALS benzeri bir hastalık geliştirir ve bu hayvanlarda klinik semptomların başlangıcından önce yavaş aksonal transportu bozduğu gösterilmiştir. Nörofilaman aksonal transportun yavaşlatılmasında rol oynayabilecek SOD1G37R ve SOD1G93A mutant farelerde çeşitli kinaz tipleri (p38 ve CDK5-p25 kinaz dahil olmak üzere) aktive edildiği gösterilmiştir. SOD1G93A farelerinin kültürlenmiş motor nöronları üzerinde zaman aralıklı mikroskopi, mitokondriyal transportun anterograd yönde azaldığını ancak retrograd yönde artış olur ve aksonlardaki mitokondri sayısında %50'lik bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur (Volkening ve ark., 2009).

Dinein-dinaktin kompleksinin bozulması, motor nöron fonksiyonunu etkiler. Fare motor nöronlarında DCTN2'nin postnatal transgenik aşırı ekspresyonu, retrograd transportun selektif bozukluğuna bağlı nörodejenerasyona neden olduğu ve DCTN1'deki mutasyonların vokal kord paralizisinin başlangıcında belirli bir kalıtsal, yavaş ilerleyen motor nöron hastalığı ile sonuçlandığı gösterilmiştir (De vos ve ark., 2007).

### 2.5. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı, substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile karakterizedir, bu da rijidite, titreme ve rahatsızlıklara neden olur. Hastalığın tipik ayırt edici lezyonları hiperfosforile  $\alpha$ -sinüklein'den oluşan Lewy vücut kapanımlarıdır.  $\alpha$ -sinüklein (SNCA) kodlayan gendeki mutasyonlar, ailesel otozomal dominant Parkinson hastalığına neden olur ve  $\alpha$ -sinüklein transportunun bozulması, bu proteinin hastalığın ailesel ve sporadik formlarında birikmesine katkıda bulunabilir (Zhu ve Sheng, 2011). Kültüre edilmiş nöronlarda aksonal transport analizi, bu proteinin aksonal hareketini yavaşlatarak  $\alpha$ -sinükleinin kalıcı fosforilasyonunu taklit eden hastalık mutasyonları veya nokta mutasyonları ile ilişkili yanlış anlamalı mutasyonların ortaya çıktığını ortaya koymaktadır. Parkinson hastalığının ailesel formları ile ilişkili diğer üç gen, aksonal transport için enerji sağlayan mitokondri fonksiyonunun sürdürülmesine dahil olan proteinleri kodlar; PARF2, protein DJ-1'i kodlayan serin / treonin-protein kinaz PINK1 ve PARK7 kodlayan E3 ubiquitin-protein ligaz parkini, PINK1'i kodlayan PARK2 (Marinkovic ve ark., 2012). 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP), metaboliti 1 metil-4-fenilpiridinyum (MPP +) veya pestisit rotenon gibi nörotoksinlerin neden olduğu kompleksteki mitokondriyal bozukluk, Parkinsonizm'i indükleyebilir. MPP +, dinein aracılı retrogradı artırır ve kaspaz 3 ve PKC $\delta$  aktivasyonu yoluyla izole kalamar aksoplazmasında veziküllerin kinezine bağımlı anterograd taşınmasını azaltır. Bu ulaşım bozukluklarına presinaptik terminallerdeki sinaptik membranöz organellerin kaybı eşlik ettiği için, değiştirilmiş sinaptik işlevden ve Parkinson hastalığında ortaya çıkan geri tepme patolojisinin birincil nedenlerinden sorumlu oldukları ileri sürülmüştür (Kieran ve ark., 2005).

### 3. Sonuç

Birçok nörodejeneratif hastalık, yetişkin başlangıçlı, farklı nöronlarda spesifik proteinlerin ilerleyen birikimleri ile karakterizedir. Bu tür protein birikimlerinin aksonal taşıma kusurlarının sebebi veya sonucu olup olmadığı bir tartışma konusudur. Aksonal ulaşımdaki rahatsızlıklar nörodejenerasyona katkıda bulunan temel patolojik olaylardır. Ancak, aksonal taşıma bozuklukları ve dejenerasyon arasındaki nedensel ilişki belirsizliğini koruyor (Laird ve ark., 2008). Aksonal transporta dahil olduğu bilinen proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların tanımlanması, hatalı hücre içi transportun doğrudan nörodejenerasyonu tetikleyebileceği görüşünü kuvvetle desteklemektedir. Bazı kimyasallara kronik maruziyetin aksonal taşıma bozukluklarını ve sonraki nörodejenerasyonu teşvik edilebilir. Örneğin, çeşitli endüstriyel bileşikler nörofilaman proteinlerin aksonal taşınmasını nörofilamanlar ve protein çapraz bağlanması ile doğrudan etkileşime sokarak, bu proteinlerin yanlış fosforilasyonu veya nörofilaman kargolarının elektrik yükünü değiştirerek bozabilir (Chevalier-Larsen ve ark., 2008).  $\beta\beta$  'iminodipropionitril (IDPN) ve alüminyum tuzları, proksimal aksonal genişlemelere ve aksonal transportun gecikmesine neden olurken, 2,5-heksanedion ve karbon disülfür endüstriyel çözücüler gibi diğerleri, nörofilament proteinlerinin hızlandırılmış taşınmasıyla distal nörofilament birikimleri üretir. Organel transportunu bozan mekanizmalar, ALS fare modellerinde akson dejenerasyonunu başlatanlardan farklıdır ve bu nedenle organel transport defisitlerinin bu hastalıkta akson dejenerasyonuna neden olmaktan çok hızlandırır (Teuling ve ark., 2008). Aksonal transporttaki kusurlar, toplanmış proteinlerin birikmesinin bir sonucu olabilir ve / veya nörodejenerasyonda minimal bir role sahip olabilir. Bazı bozukluklar bir dizi aksonal taşıma bozukluğu ile ilişkilidir (Devon ve ark., 2006).

Bazı durumlarda, aynı gen içindeki farklı mutasyonlar (örneğin, DCTN1'dekiler) farklı nöronal türleri (yani, DCTN1 mutasyonları için motor nöronları veya dopaminerjik nöronları) etkileyebilir (Arnold ve ark., 2011). Aslında, DCTN1'in CAP-Gly bölgesinde farklı DCTN1 mutasyonları bulunmasına ve mikrotübül bağlanmasında benzer düşüşlere neden olmasına rağmen, klinik ve patolojik olarak farklı nörodejeneratif bozukluklara (düşük motor nöron hastalığı veya Perry sendromu) yol açarlar. Bu mutasyonların aksonal transport fonksiyonu üzerindeki ince farkları, bu farklı nörodejeneratif hastalıklarda farklı nöron popülasyonlarının selektif savunmasızlığının altında olabileceği için çözümünün önemli olduğu düşünülmektedir (Farrer ve ark., 2009).

Aksonal taşıma bozuklukları sinerjik olarak etki edebilecek çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Motor proteinlerindeki işlev kaybı mutasyonları, belirli nöronal popülasyonların dejenerasyonuna yol açabilir ve motor nöron hastalıklarına veya Perry sendromuna yol açabilir. Bununla birlikte, bu tür mutasyonlar nadirdir ve Alzheimer, Parkinson ve polyQ-genleşme hastalıkları gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarla bağlantılı değildir. Değiştirilmiş kinaz aktiviteleri ALS, Huntington, SBMA ve Alzheimer hastalığında aksonal taşınmayı tehlikeye atabilir

ve düzensizleştirebilir(Chu ve ark., 2012).

Mutant veya yanlış katlanmış proteinlerin aksonal taşıma mekanizmasının bileşenleri ile doğrudan etkileşimleri, motor-kargo bağlanmasını etkileyerek, bir nöropatiye yol açabilir. Vesiküllerin durmasına bağlı aksonda kümeler oluşumu, nöronal fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği gösterilmiştir (Peethumnongsin ve ark., 2010). Toksik proteinlerin diğer hedefleri, hücrel enerjinin kaynağı olan mitokondrilerdir. Enerjik bozulmaya yol açan mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, diğer kargoların aksonal taşınmasını ciddi şekilde etkileyebilir (Lee ve ark., 2011). Bununla birlikte, mitokondriyal hasarı, ALS'de motor nöron kaybına neden olmaktadır. Hücrel bileşenlerin degradasyonu ve geri dönüşümünü içeren otofaji, aksonal transport eksikliğinde de rol oynayabilir. Lizozomal proteolizinin ya katepsin aktivitesinin inhibisyonu ya da lizozomal asidifikasyonun bastırılması yoluyla bozulması, distrofik nöritik şişliklerde biriken endozomların, lizozomların ve otolizozomların aksonal taşınmasını yavaşlatmaktadır. Bu nedenle, nöronal lizozomal proteolizinin Alzheimer hastalığında aksonal transport defisitlerinin temelini oluşturduğu ve diğer nörodejeneratif hastalıklar için önemli olabileceği öne sürülmüştür(Swarup ve ark., 2011).

Aksonal transport ve RNA'nın metabolizması arasındaki etkileşim daha fazla dikkat çekmektedir. Bu süreçlerdeki işlev bozukluğu yakın zamanda ALS'nin altında yatan mekanizma için çekici bir hipotez haline gelmiştir. C9ORF72'nin kodlayıcı olmayan bölgesinde tekrarlanan genişleme, ALS'nin ve frontotemporal demansın majör genetik sebebidir. Ek olarak, TDP43 ve FUS RNA bağlayıcı proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar ALS vakalarının alt kümelerinden sorumludur(Vanderweyde ve ark., 2012). TARDBP genomik fragmentlerini aşırı eksprese eden transgenik fareler, NFL seviyesinde ve ALS benzeri periferin birikimlerinde yaşla ilişkili bir azalma sergilemişlerdir ve her ikisi de nükleer faktör κB (NFκB) aktivasyonunun inhibisyonu ile hafifletilebilmiştir. TDP43 ve FUS, RNA translasyonunu modüle etmek için stres granülleri altında oluşturulan bir tür RNA granülü olan stres granülleri ile toplanır ve birleşir (Savas ve ark., 2010). Tau doğrudan RNA ile etkileşime girebilir ve HTT'nin RNA granül taşınmasında rol oynar. CMT gibi aksonal transport eksikliğine bağlı hastalıklarda, HDAC6 inhibitörleri ile tubulin asetilasyonunu arttırmaya yönelik farmakolojik yaklaşımlar bulunmaktadır Protein kinazların aktivitelerini hedef alan ilaçlar gibi diğer farmakolojik yaklaşımlar, aksonal taşıma kusurlarının düzeltilmesi ve zayıflatıcı nörodejenerasyon uygulamalarına sahip olabilirler. Tau gibi proteinlerin gen ekspresyonunun ve aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynayan mekanizmaları hedef alan yeni ilaç moleküllerinin keşfedilmesi, nörodejeneratif hastalıkların erken sürecinde önemli rol oynayan aksonal transport bozukluklarının tedavisinde umut ışığı olacak potansiyele sahiptir.

#### Kaynakça

Ackerley, S., Thornhill, P., Grierson, A. J., Brownlee, J., Anderton, B. H., Leigh, P. N., ... Miller, C. C. J. (2003). Neurofilament heavy chain side arm

phosphorylation regulates axonal transport of neurofilaments. *Journal of Cell Biology*, 161(3), 489–495.

Ali, M. Y., Kremntsova, E. B., Kennedy, G. G., Mahaffy, R., Pollard, T. D., Trybus, K. M., & Warshaw, D. M. (2007). Myosin Va maneuvers through actin intersections and diffuses along microtubules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(11), 4332–4336.

Arnold, B., Cassidy, S. J., VanLaar, V. S., & Berman, S. B. (2011). Integrating multiple aspects of mitochondrial dynamics in neurons: Age-related differences and dynamic changes in a chronic rotenone model. *Neurobiology of Disease*, 41(1), 189–200.

Beetz, C., Nygren, A. O. H., Schickel, J., Auer-Grumbach, M., Bürk, K., Heide, G., ... Deufel, T. (2006). High frequency of partial SPAST deletions in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neurology*, 67(11), 1926–1930.

Bobrowska, A., Paganetti, P., Matthias, P., & Bates, G. P. (2011). Hdac6 knock-out increases tubulin acetylation but does not modify disease progression in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *PLoS ONE*, 6(6).

Cao, T. T. (2003). Myosin-Va Binds to and Mechanochemically Couples Microtubules to Actin Filaments. *Molecular Biology of the Cell*, 15(1), 151–161.

Caviston, J. P., Zajac, A. L., Tokito, M., & Holzbaur, E. L. F. (2011). Huntingtin coordinates the dynein-mediated dynamic positioning of endosomes and lysosomes. *Molecular Biology of the Cell*, 22(4), 478–492.

Chevalier-Larsen, E. S., Wallace, K. E., Pennise, C. R., & Holzbaur, E. L. F. (2008). Lysosomal proliferation and distal degeneration in motor neurons expressing the G59S mutation in the p150Gluedsubunit of dynactin. *Human Molecular Genetics*, 17(13), 1946–1955.

Choudhary, C., Kumar, C., Gnad, F., Nielsen, M. L., Rehman, M., Walther, T. C., ... Mann, M. (2009). Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science*, 325(5942), 834–840.

Chu, Y., Morfini, G. A., Langhamer, L. B., He, Y., Brady, S. T., & Kordower, J. H. (2012). Alterations in axonal transport motor proteins in sporadic and experimental Parkinson's disease. *Brain*, 135(7), 2058–2073.

Colin, E., Zala, D., Liot, G., Rangone, H., Borrell-Pagès, M., Li, X. J., ... Humbert, S. (2008). Huntingtin phosphorylation acts as a molecular switch for anterograde/retrograde transport in neurons. *EMBO Journal*, 27(15), 2124–2134.

De vos, K. J., Chapman, A. L., Tennant, M. E., Manser, C., Tudor, E. L., Lau, K. F., ... Grierson, A. J. (2007). Familial amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants perturb fast axonal transport to reduce axonal mitochondria content. *Human Molecular Genetics*, 16(22), 2720–2728.

Decker, H., Lo, K. Y., Unger, S. M., Ferreira, S. T., & Silverman, M. A. (2010). Amyloid-beta peptide oligomers disrupt axonal transport through an NMDA receptor-dependent mechanism that is mediated by glycogen synthase kinase 3beta in primary cultured hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience*, 30(27), 9166–9171.

Devon, R. S., Orban, P. C., Gerrow, K., Barbieri, M. a, Schwab, C., Cao, L. P., ... Hayden, M. R. (2006). Als2-deficient mice exhibit disturbances in endosome trafficking associated with motor behavioral abnormalities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(25), 9595–9600.

Dion, P. A., Daoud, H., & Rouleau, G. A. (2009). Genetics of motor neuron disorders: New insights into pathogenic mechanisms. *Nature Reviews Genetics*.

Dompierre, J. P., Godin, J. D., Charrin, B. C., Cordelieres, F. P., King, S. J., Humbert, S., & Saudou, F. (2007). Histone Deacetylase 6 Inhibition Compensates for the Transport Deficit in Huntington's Disease by Increasing Tubulin Acetylation. *Journal of Neuroscience*, 27(13), 3571–3583.

Ebbing, B., Mann, K., Starosta, A., Jaud, J., Schöls, L., Schüle, R., & Woehlke, G. (2008). Effect of spastic paraplegia mutations in KIF5A kinesin on transport activity. *Human Molecular Genetics*, 17(9), 1245–1252.

Eschbach, J., & Dupuis, L. (2011). Cytoplasmic dynein in neurodegeneration. *Pharmacology and Therapeutics*, 130(3), 348–363.

Farrer, M. J., Hulihan, M. M., Kachergus, J. M., Dächsel, J. C., Stoessl, A. J., Grantier, L. L., ... Wszolek, Z. K. (2009). DCTN1 mutations in Perry syndrome. *Nature Genetics*, 41(2), 163–165.

Gros-Louis, F., Kriz, J., Kabashi, E., McDearmid, J., Millecamps, S., Urushitani, M., ... Rouleau, G. A. (2008). Als2 mRNA splicing variants detected in KO mice rescue severe motor dysfunction phenotype in Als2 knock-down zebrafish. *Human Molecular Genetics*, 17(17), 2691–2702.

Gros-Louis, F., Larivière, R., Gowing, G., Laurent, S., Camu, W., Bouchard, J. P., ... Julien, J. P. (2004). A frameshift deletion in peripheral gene associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Biological Chemistry*, 279(44), 45951–45956.

Hammer, J. A., & Sellers, J. R. (2012). Walking to work: Roles for class

v myosins as cargo transporters. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*.

Hardy, J. (2006). A Hundred Years of Alzheimer's Disease Research. *Neuron*.

Hehr, U., Bauer, P., Winner, B., Schule, R., Olmez, A., Koehler, W., ... Winkler, J. (2007). Long-term course and mutational spectrum of spatacin-linked spastic paraplegia. *Annals of Neurology*, 62(6), 656-665.

Hirokawa, N., Niwa, S., & Tanaka, Y. (2010). Molecular motors in neurons: Transport mechanisms and roles in brain function, development, and disease. *Neuron*.

Hirokawa, N., & Noda, Y. (2008). Intracellular Transport and Kinesin Superfamily Proteins, KIFs: Structure, Function, and Dynamics. *Physiological Reviews*, 88(3), 1089-1118.

Ivaska, J., Nissinen, L., Immonen, N., Eriksson, J. E., Kähäri, V.-M., & Heino, J. (2002). Integrin  $\alpha 2\beta 1$  Promotes Activation of Protein Phosphatase 2A and Dephosphorylation of Akt and Glycogen Synthase Kinase  $\beta 3$ . *Molecular and Cellular Biology*, 22(5), 1352-1359.

Iwata, A., Riley, B. E., Johnston, J. A., & Kopito, R. R. (2005). HDAC6 and microtubules are required for autophagic degradation of aggregated Huntingtin. *Journal of Biological Chemistry*, 280(48), 40282-40292.

Kanaan, N. M., Morfini, G. A., LaPointe, N. E., Pigino, G. F., Patterson, K. R., Song, Y., ... Binder, L. I. (2011). Pathogenic Forms of Tau Inhibit Kinesin-Dependent Axonal Transport through a Mechanism Involving Activation of Axonal Phosphotransferases. *Journal of Neuroscience*, 31(27), 9858-9868.

Kieran, D., Hafezparast, M., Bohnert, S., Dick, J. R. T., Martin, J., Schiavo, G., ... Greensmith, L. (2005). A mutation in dynein rescues axonal transport defects and extends the life span of ALS mice. *Journal of Cell Biology*, 169(4), 561-567.

Laird, F. M., Farah, M. H., Ackerley, S., Hoke, A., Maragakis, N., Rothstein, J. D., ... Wong, P. C. (2008). Motor Neuron Disease Occurring in a Mutant Dynactin Mouse Model Is Characterized by Defects in Vesicular Trafficking. *Journal of Neuroscience*, 28(9), 1997-2005.

Lalli, G., Gschmeissner, S., & Schiavo, G. (2003). Myosin Va and microtubule-based motors are required for fast axonal retrograde transport of tetanus toxin in motor neurons. *J Cell Sci*, 116(Pt 22), 4639-4650.

LaPointe, N. E., Morfini, G., Pigino, G., Gaisina, I. N., Kozikowski, A. P., Binder, L. I., & Brady, S. T. (2009). The amino terminus of tau inhibits kinesin-dependent axonal transport: Implications for filament toxicity. *Journal of Neuroscience Research*, 87(2), 440-451.

Lariviere, R. C., & Julien, J.-P. (2004). Functions of intermediate filaments in neuronal development and disease. *Journal of Neurobiology*, 58(1), 131-148.

Lazarov, O. (2005). Axonal Transport, Amyloid Precursor Protein, Kinesin-1, and the Processing Apparatus: Revisited. *Journal of Neuroscience*, 25(9), 2386-2395.

Lazarov, O., Morfini, G. A., Pigino, G., Gadadhar, A., Chen, X., Robinson, J., ... Sisodia, S. S. (2007). Impairments in Fast Axonal Transport and Motor Neuron Deficits in Transgenic Mice Expressing Familial Alzheimer's Disease-Linked Mutant Presenilin 1. *Journal of Neuroscience*, 27(26), 7011-7020.

Lee, S., Sato, Y., & Nixon, R. A. (2011). Lysosomal Proteolysis Inhibition Selectively Disrupts Axonal Transport of Degradative Organelles and Causes an Alzheimer's-Like Axonal Dystrophy. *Journal of Neuroscience*, 31(21), 7817-7830.

Maday, S., Wallace, K. E., & Holzbaaur, E. L. F. (2012). Autophagosomes initiate distally and mature during transport toward the cell soma in primary neurons. *Journal of Cell Biology*, 196(4), 407-417.

Marinkovic, P., Reuter, M. S., Brill, M. S., Godinho, L., Kerschensteiner, M., & Misgeld, T. (2012). Axonal transport deficits and degeneration can evolve independently in mouse models of amyotrophic lateral sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(11), 4296-4301.

Millicamps, S., Gowing, G., Corti, O., Mallet, J., & Julien, J.-P. (2007). Conditional NF-L Transgene Expression in Mice for In Vivo Analysis of Turnover and Transport Rate of Neurofilaments. *Journal of Neuroscience*, 27(18), 4947-4956.

Millicamps, S., Robertson, J., Lariviere, R., Mallet, J., & Julien, J. P. (2006). Defective axonal transport of neurofilament proteins in neurons overexpressing peripherin. *Journal of Neurochemistry*, 98(3), 926-938.

Morfini, G. (2002). Glycogen synthase kinase 3 phosphorylates kinesin light chains and negatively regulates kinesin-based motility. *EMBO Journal*, 21(3), 281-293.

Morfini, G. A., You, Y. M., Pollema, S. L., Kaminska, A., Liu, K., Yoshioka, K., ... Brady, S. T. (2009). Pathogenic huntingtin inhibits fast axonal transport by activating JNK3 and phosphorylating kinesin. *Nature Neuroscience*, 12(7), 864-871.

Morfini, G., Pigino, G., Mizuno, N., Kikkawa, M., & Brady, S. T. (2007). Tau binding to microtubules does not directly affect microtubule-based vesicle

motility. In *Journal of Neuroscience Research* (Vol. 85, pp. 2620-2630).

Morfini, G., Pigino, G., Szebenyi, G., You, Y., Pollema, S., & Brady, S. T. (2006). JNK mediates pathogenic effects of polyglutamine-expanded androgen receptor on fast axonal transport. *Nature Neuroscience*, 9(7), 907-916.

Morfini, G., Szebenyi, G., Brown, H., Pant, H. C., Pigino, G., DeBoer, S., ... Brady, S. T. (2004). A novel CDK5-dependent pathway for regulating GSK3 activity and kinesin-driven motility in neurons. *EMBO Journal*, 23(11), 2235-2245.

Peethumnongsin, E., Yang, L., Kallhoff-Muñoz, V., Hu, L., Takashima, A., Pautler, R. G., & Zheng, H. (2010). Convergence of Presenilin- and Tau-Mediated Pathways on Axonal Trafficking and Neuronal Function. *The Journal of Neuroscience*, 30(40), 13409-13418.

Perlson, E., Maday, S., Fu, M. meng, Moughamian, A. J., & Holzbaaur, E. L. F. (2010). Retrograde axonal transport: Pathways to cell death? *Trends in Neurosciences*.

Perrot, R., & Julien, J.-P. (2009). Real-time imaging reveals defects of fast axonal transport induced by disorganization of intermediate filaments. *The FASEB Journal*, 23(9), 3213-3225.

Rao, M. V., Engle, L. J., Mohan, P. S., Yuan, A., Qiu, D., Cataldo, A., ... Nixon, R. A. (2002). Myosin Va binding to neurofilaments is essential for correct myosin Va distribution and transport and neurofilament density. *Journal of Cell Biology*, 159(2), 279-289.

Rao, M. V., Mohan, P. S., Kumar, A., Yuan, A., Montagna, L., Campbell, J., ... Nixon, R. A. (2011). The myosin Va head domain binds to the neurofilament-L rod and modulates endoplasmic reticulum (ER) content and distribution within axons. *PLoS ONE*, 6(2).

Reed, N. A., Cai, D., Blasius, T. L., Jih, G. T., Meyhofer, E., Gaertig, J., & Verhey, K. J. (2006). Microtubule Acetylation Promotes Kinesin-1 Binding and Transport. *Current Biology*, 16(21), 2166-2172.

Reid, E., Connell, J., Edwards, T. L., Duley, S., Brown, S. E., & Sanderson, C. M. (2005). The hereditary spastic paraplegia protein spastin interacts with the ESCRT-III complex-associated endosomal protein CHMP-1B. *Human Molecular Genetics*, 14(1), 19-38.

Roll-Mecak, A., & Vale, R. D. (2008). Structural basis of microtubule severing by the hereditary spastic paraplegia protein spastin. *Nature*, 451(7176), 363-367.

Roy, S., Coffee, P., Smith, G., Liem, R. K. H., Brady, S. T., & Black, M. M. (2000). Neurofilaments are transported rapidly but intermittently in axons: implications for slow axonal transport. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(18), 6849-6861.

Rui, Y., Tiwari, P., Xie, Z., & Zheng, J. Q. (2006). Acute Impairment of Mitochondrial Trafficking by beta-Amyloid Peptides in Hippocampal Neurons. *Journal of Neuroscience*, 26(41), 10480-10487.

Salehi, A., Delcroix, J. D., Belichenko, P. V., Zhan, K., Wu, C., Valletta, J. S., ... Mobley, W. C. (2006). Increased App Expression in a Mouse Model of Down's Syndrome Disrupts NGF Transport and Causes Cholinergic Neuron Degeneration. *Neuron*, 51(1), 29-42.

Salinas, S., Carazo-Salas, R. E., Proukakis, C., Cooper, J. M., Weston, A. E., Schiavo, G., & Warner, T. T. (2005). Human spastin has multiple microtubule-related functions. *Journal of Neurochemistry*, 95(5), 1411-1420.

Savas, J. N., Ma, B., Deinhardt, K., Culver, B. P., Restituito, S., Wu, L., ... Tanese, N. (2010). A role for Huntingtin disease protein in dendritic RNA granules. *Journal of Biological Chemistry*, 285(17), 13142-13153.

Schroer, T. A. (2004). DYNACTIN. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 20(1), 759-779.

Setou, M., Seog, D. H., Tanaka, Y., Kanai, Y., Takei, Y., Kawagishi, M., & Hirokawa, N. (2002). Glutamate-receptor-interacting protein GRIP1 directly steers kinesin to dendrites. *Nature*, 417(6884), 83-87.

Shea, T. B. (2004). Cdk5 regulates axonal transport and phosphorylation of neurofilaments in cultured neurons. *Journal of Cell Science*, 117(6), 933-941.

Solowska, J. M., Morfini, G., Fahnkar, A., Himes, B. T., Brady, S. T., Huang, D., & Baas, P. W. (2008). Quantitative and Functional Analyses of Spastin in the Nervous System: Implications for Hereditary Spastic Paraplegia. *Journal of Neuroscience*, 28(9), 2147-2157.

Stamer, K., Vogel, R., Thies, E., Mandelkow, E., & Mandelkow, E. M. (2002). Tau blocks traffic of organelles, neurofilaments, and APP vesicles in neurons and enhances oxidative stress. *Journal of Cell Biology*, 156(6), 1051-1063.

Stevanin, G., Azzedine, H., Denora, P., Boukhris, A., Tazir, M., Lossos, A., ... Durr, A. (2008). Mutations in SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration. *Brain*, 131(3), 772-784.



Stevanin, G., Ruberg, M., & Brice, A. (2008). Recent advances in the genetics of spastic paraplegias. *Current Neurology and Neuroscience Reports*.

Stokin, G. B., Lillo, C., Falzone, T. L., Brusch, R. G., Rockenstein, E., Mount, S. L., ... Goldstein, L. S. B. (2005). Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of Alzheimer's diseases. *Science*, 307(5713), 1282–1288.

Swarup, V., Phaneuf, D., Bareil, C., Robertson, J., Rouleau, G. A., Kriz, J., & Julien, J. P. (2011). Pathological hallmarks of amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal lobar degeneration in transgenic mice produced with TDP-43 genomic fragments. *Brain*, 134(9), 2610–2626.

Swarup, V., Phaneuf, D., Dupré, N., Petri, S., Strong, M., Kriz, J., & Julien, J.-P. (2011). Deregulation of TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis triggers nuclear factor  $\kappa$ B-mediated pathogenic pathways. *The Journal of Experimental Medicine*, 208(12), 2429–2447.

Tarrade, A., Fassier, C., Courageot, S., Charvin, D., Vitte, J., Peris, L., ... Melki, J. (2006). A mutation of spastin is responsible for swellings and impairment of transport in a region of axon characterized by changes in microtubule composition. *Human Molecular Genetics*, 15(24), 3544–3558.

Teuling, E., van Dis, V., Wulf, P. S., Haasdijk, E. D., Akhmanova, A., Hoogenraad, C. C., & Jaarsma, D. (2008). A novel mouse model with impaired dynein/dynactin function develops amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-like features in motor neurons and improves lifespan in SOD1-ALS mice. *Human Molecular Genetics*, 17(18), 2849–2862.

Twelvetrees, A. E., Yuen, E. Y., Arancibia-Carcamo, I. L., MacAskill, A. F., Rostaing, P., Lumb, M. J., ... Kittler, J. T. (2010). Delivery of GABAARs to Synapses Is Mediated by HAP1-KIF5 and Disrupted by Mutant Huntingtin. *Neuron*, 65(1), 53–65.

Uchida, A., Alami, N. H., & Brown, A. (2009). Tight Functional Coupling of Kinesin-1A and Dynein Motors in the Bidirectional Transport of Neurofilaments. *Molecular Biology of the Cell*, 20(23), 4997–5006.

Vanderweyde, T., Yu, H., Varnum, M., Liu-Yesucevitz, L., Citro, A., Ikezu, T., ... Wolozin, B. (2012). Contrasting Pathology of the Stress Granule Proteins TIA-1 and G3BP in Tauopathies. *Journal of Neuroscience*, 32(24), 8270–8283.

Verhey, K. J., Meyer, D., Deehan, R., Blenis, J., Schnapp, B. J., Rapoport, T. A., & Margolis, B. (2001). Cargo of kinesin identified as JIP scaffolding proteins and associated signaling molecules. *Journal of Cell Biology*, 152(5), 959–970.

Volkening, K., Leystra-Lantz, C., Yang, W., Jaffee, H., & Strong, M. J. (2009). Tar DNA binding protein of 43 kDa (TDP-43), 14-3-3 proteins and copper/zinc superoxide dismutase (SOD1) interact to modulate NFL mRNA stability. Implications for altered RNA processing in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Brain Research*, 1305, 168–182.

Wang, L., Ho, C. L., Sun, D., Liem, R. K. H., & Brown, A. (2000). Rapid movement of axonal neurofilaments interrupted by prolonged pauses. *Nature Cell Biology*, 2(3), 137–141.

Xia, C. H., Roberts, E. A., Her, L. S., Liu, X., Williams, D. S., Cleveland, D. W., & Goldstein, L. S. B. (2003). Abnormal neurofilament transport caused by targeted disruption of neuronal kinesin heavy chain KIF5A. *Journal of Cell Biology*, 161(1), 55–66.

Zhu, Y. B., & Sheng, Z. H. (2011). Increased axonal mitochondrial mobility does not slow amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-like disease in mutant SOD1 mice. *Journal of Biological Chemistry*, 286(26), 23432–23440.