

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1530369473

Received/Geliş 30.06.2018
 Accepted/Kabul 28.08.2018
 JNBS, 2019, 6(1):62-66

Fatıma Ceren Tunçel: <https://orcid.org/0000-0001-6787-2565>
 Belkis Atasever Arslan: <https://orcid.org/0000-0001-5827-8484>

PARKINSON HASTALIĞINDA ALFA SİNÜKLEİN FİBRİLLERİNİN AKSONAL TRANSPORTU

AXONAL TRANSPORT OF ALPHA SYNUCLEIN FIBRILS IN PARKINSON'S DISEASE

Fatıma Ceren Tunçel¹, Belkis Atasever Arslan^{1*}

Öz

Nörodegeneratif hastalıklar, merkezi sinir sisteminde (MSS) bulunan nöronların zaman içerisinde ilerleyici ve geri dönüşsüz biçimde kaybolması ile karakterize edilmektedir. Parkinson hastalığının en önemli belirtici dopaminerjik nöronlarda meydana gelen fonksiyon bozuklukları ve buna bağlı motor semptomlarda aksaklık meydana gelmesidir. Bu hastalığın oluşumunda henüz kesin olarak nasıl bir mekanizma ile etki ettiği bilinmeyen, sinüklein protein ailesinden alfa sinüklein adı verilen bir proteinin yanlış katlanması ve presinaptik aralıkta birikmesi sonucunda lewy cisimcikleri olarak bilinen agregasyonların neden olduğu bilinmektedir. Alfa sinüklein, presinaptik nöronda sentezlenen ve akson ucuna aksonal transport adı verilen bir mekanizma ile taşınır. Alfa sinüklein, ister doğal halinde isterse de yanlış katlanmış olsun motor proteinlerle hem retrograd hemde anterograd yönde akson boyunca taşınabilir. Bu durumda yanlış katlanmış alfa sinüklein presinaptik alanda birikebilir ve aksonal transportta hasara neden olabilir. Burada, alfa sinüklein birikiminin aksonal transport hasarı ile ilişkisi, presinaptik alanda bulunan ve normalde yanlış katlanan proteinlerin bozulmasından sorumlu olan şaperon aracılı otofaji (CMA) ve ubiquitin- proteozom sisteminin neden düzgün çalışmadığı ile ilgili mevcut bilgileri inceledik.

Anahtar Kelimeler: parkinson hastalığı; alfa sinüklein; lewy cisimcikleri; aksonal transport; kinezin ve dinein motor proteinleri; şaperon aracılı otofaji (CMA); ubiquitin- proteozom sistemi

Abstract

Neurodegenerative diseases are characterized by progressive and irreversible loss of neurons in the central nervous system (CNS) over time. The most important symptom of Parkinson's disease is dysfunctional disorders in the dopaminergic neurons, and the associated symptoms of motor symptoms. It is well known that aggregates known as lewy bodies are caused by misfolding and accumulation in the presynaptic range of a protein called alpha synuclein from the synuclein protein family, which is not known yet to precisely influence the mechanism of this disease. The alpha synuclein is synthesized in the presynaptic neuron and transported by the mechanism called the axonal transport to axon end. Alpha synuclein can be transported along the axon both retrograde and anterograde with motor proteins as natural or false folded. In this case, the false folded alpha synuclein may accumulate in the presynaptic area and cause damage to axonal transport. Here, we review the current information on the question of why the chaperone-mediated autophagy (CMA) and the ubiquitin-proteasome system, which are responsible for axonal transport injury of alpha synuclein accumulation, and which are responsible for the degradation of normally misfolded proteins in the presynaptic area.

Keywords: neurodegenerative diseases; parkinson's disease; alpha synuclein; lewy bodies; axonal transport; kinesin and dynein motor proteins; chaperone-mediated autophagy (CMA); ubiquitin-proteasome system

¹Moleküler 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, Üsküdar, İstanbul, Türkiye. E-mail: belkisatasever.arslan@uskudar.edu.tr Telefon: +90.216 400 22 22, Fax: +90 216 474 12 56

1. Giriş

Nörodejeneratif hastalıklar, merkezi sinir sisteminde (MSS) bulunan nöronların zaman içerisinde ilerleyici ve geri dönüşsüz biçimde kaybolması ile karakterize edilmektedir. Nöron kaybı MSS tarafından meydana getirilen bir takım beyin fonksiyonlarını (hareket, bellek, kognitif) olumsuz yönde etkilemektedir (Gao ve Hong, 2008).

Parkinson hastalığı (PH), nörodejeneratif hastalıklar içerisinde Alzheimer'dan sonra en yaygın seyreden ikinci hastalıktır. Parkinson'da motor semptomlardan sorumlu dopaminerjik nigrostriatal sistem dejenerasyonu ile birlikte merkezi, periferik ve otonom sinir sisteminin dejenerasyonu da hastalığı karakterize etmede önemli bir belirteçtir. Parkinson hastalığında görülen motor semptomlar postürel istikrarsızlık, duruş bozukluğu, yürümede donma, yüz mimik ve hareketlerinde azalma, hipofonik ses, dinlenme halinde kol ve bacaklarda tremor, bradikinezi ve beceri kaybı olarak ifade edilebilir (de Lau ve Breteler, 2006).

Pek çok hastada motor semptomlar haricinde; bunama, depresyon ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik semptomlar; uykusuzluk, aşırı gündüz uykusu ve uyku esnasında hızlı göz hareketi bozuklukları; Ortostatik hipotansiyon gibi otonom sinir sistemi semptomları; kabızlık, yutma güçlüğü ve dispepsi gibi gastrointestinal semptomlar; koku alma bozukluğu, görsel anormallik, eklemlerde ağrı ve termoregülasyon bozulması (sekonder jeneralize hiperhidrozis) gibi duysal semptomlar da görülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda PH'nin ileri yaştaki hastalarda daha yaygın görüldüğü ve görülme sıklığının 60 yaş üstü insanlarda %1-2 olduğu belirtilmektedir (Olanow ve ark., 2009). Bu yüzden yaş Parkinson için en önemli risk faktörüdür (Irwin ve ark., 2013). Bu lezyonların oluşmasındaki en önemli belirteç substantia nigranın pars kompakta bölgesinde ve aynı zamanda akson terminallerinde meydana gelen dopaminerjik nöron kaybıdır (Kim, 2013; Abeliovich ve Gitle, 2016).

1.1. Alfa Sinüklein Proteini

Alfa sinüklein (α -sinüklein), İnsan 4. kromozomu üzerinde bulunan SNCA geni tarafından kodlanan 140 amino asitlik nöronal bir proteindir (Vekrellis ve ark., 2011; Kim, 2013). β - sinüklein ve γ - sinükleinin de içlerinde bulunduğu korunmuş bir protein ailesinin üyesidir. Alfa sinükleinde de diğer sinüklein ailesi üyeleri gibi sinir sisteminde etkili bir proteindir (Ueda ve ark, 1993). Bu üç sinüklein çeşidi de çoğunlukla N-terminus uçlarından benzer sekansa sahiptirler (β -sinüklein N-terminal ucuyla %90, C-terminal ucuyla ise %33'lük bir benzerlik gösterir) (Jakes ve ark., 1994). N- terminal ucu üçte ikisinin kırık, amfipatik alfa-heliks oluşturduğu bir yapı ortaya koymaktadır böylece proteinin bu kısmı membran bağlanmasından sorumludur (Ulmer ve ark., 2005). Alfa sinüklein beta ve gamadan farklı olarak N- terminal ucunda ayrıca KTEGV olarak bilinen bir konsensüs dizisine sahip 11 kalıntıdan oluşan 7 kusurlu tekrar bölgesi içerir (Ueda ve ark, 1993). C-terminal ucu ise daha spesifiktir, birçok asidik kalıntı (glutamat, aspartat, prolin gibi) içerir, bu yüzden negatiftir. Bu kalıntılar 96. ve 140. aminoasitler arasındadır (Queslati ve

ark., 2010). Aynı zamanda C-terminal ucu esnek, düzensiz ve çözünürleştirici etki alanı görevi görmektedir. Böylece de α -sinükleinin stabilitesini korumasında yardımcıdır. 61 ve 95. Kalıntılar hidrofobiktirler. Alfa sinüklein negatif yüklü vesiküllere bağlandığında yüksek α -sarmal eğilimi olan bir konformasyon benimser. Yapılan konformasyon taramaları ile alfa sinükleinin C-terminal ile N-terminal ucu ve merkezi kısmı arasında uzun mesafe (15 Å ila 20 Å) etkileşimlerin bulunduğu gözlemlenmiştir (Bertoncini ve ark., 2005). Gözlemler sonucunda bu uzun mesafe etkileşimlerinin bozulmasının proteinin birikmesinde kolaylaşmaya neden olduğu düşünülmektedir (Ritchie ve Thomas, 2012; Marques ve Outeiro, 2012; Paul ve ark., 2015).

Alfa sinüklein proteini, sinaptik veziküllere yakın nöronal presinaptik terminallerde konumlanmıştır ve beyinde bulunan proteinlerin toplamda %1'i kadarını oluşturmaktadır. Ayrıca α -sinüklein birçok kaynaktan Alzheimer hastalığında bulunan senil plakların amyloid olmayan bileşeni (NACP) için öncül protein olarak da bilinmektedir. Alfa sinüklein proteini doğal olarak açılabilir; bu da onun nötr bir pH'da sıralı bir ikincil ya da üçüncül yapıya sahip olmadığını gösterir. Membranlara ya da asidik fosfolipit içeren vesiküllere bağlandığında α -sarmal bir yapıya sahiptir. Fakat alfa sinükleinin fizyolojik fonksiyonun ne olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir (Kim, 2013).

2. Parkinson Ve Alfa Sinüklein İlişkisi

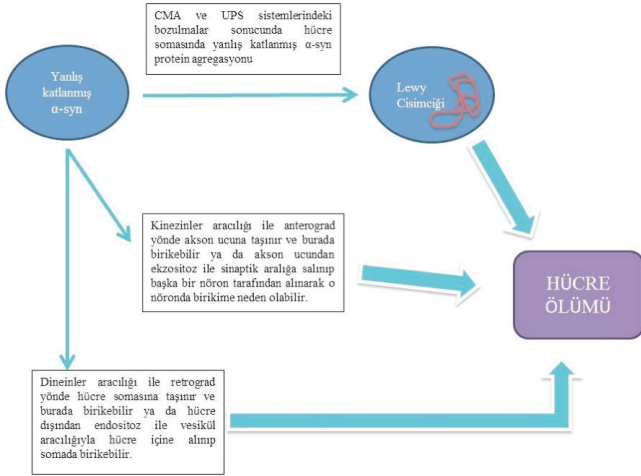
Alfa sinüklein'in (α -sinüklein), konumlandığı bölge ve sinaptik terminaldeki dağılımına bakacak olursak, çok büyük olasılıkla sinaptik plastisite, vesikül dinamikleri ve dopamin sentezi ve salınımında büyük rol oynadığı düşünülmektedir (Marques ve Outeiro, 2012; Kim, 2013). Dopaminerjik nigrostriatal sistemde (substantia nigra) meydana gelen dejenerasyondan ötürü beyinde dopamin miktarında azalma gözlenir. Bu da parkinsonda meydana gelen motor semptomların nedenlerini açıklamaktadır.

2.1. Lewy Cisimciği Ve Alfa Sinüklein Birikimi

Lewy cisimciklerinin ana bileşeni alfa sinükleindir. Bu cisimcikler, 8-30 μ m çapında küresel sitoplazmik, yoğun bir eozinofilik çekirdek ve çözünmeyen bir yapıya sahiptirler. Lewy cisimcikleri içerisindeki filamentli α -sinüklein, çapraz- β yapısı içeren ve hafif non-iyonik deterjanlarda çözünmeyen amiloid- β ve tau da dahil olmak üzere diğer hastalıklı amiloid proteinlere benzer özelliklere sahiptir (Stojkovsk ve ark., 2017). Genellikle nörodejeneratif hastalıklara neden olduğu düşünülen beyin bölgelerinde (beyin sapı -Turuncus Cerebri ve Serebral Korteks) bulunan alfa sinüklein proteinlerinde meydana gelen anormal katlanmalar sonucunda oluşurlar. Bu cisimciklerin birikimi sonucunda meydana gelen hastalıkların genel adı Lewy Cisimcik Hastalığı olarak geçmektedir. Bunlar arasında Parkinson (PH), Lewy cisimcik çeşitliliğinden oluşan Alzheimer (AH) ve difüze olmuş Lewy Cisimcik Hastalığı bulunmaktadır (Sohal ve Orr, 2012). Bütün lewy cisimcik hastalıkları nöropatolojisinde alfa sinüklein proteinin birikimi ve bunun sonucunda oluşan nöron hücreleri ölümlerini göstermektedir. Fiziksel etkilerinde ise

artmış hücresel oksidatif stres hasarı ve inflamasyonu gösterilmektedir.

Lewy cisimcik hastalıklarının oluşmasında en önemli risk faktörü yaştır. Yaşla ilişkili olarak bu hastalıkların oluşmasında bir takım fizyolojik etkenlerde bulunmaktadır. Bunlar artmış oksidatif stresten meydana gelen hücre hasarı, mitokondride fonksiyon kaybı ve çevresel toksinlere uzun süre maruz kalma olarak gösterilebilir (Bratic ve Trifunovic, 2010; Ritchie ve Thomas, 2012). Birçok çalışma yaşın hücresel protein bozulmasında ne gibi bir etkisi olduğunu araştırmayı amaçlamıştır. Hücrede meydana gelen protein bozulmasında önemli olan iki yolak (UPS ve otofaji) yaş ile ilişkilidir. Lewy cisimciklerinin parçalanmasında etkili olan proteozomların aktivitesinin sürekli olarak yaşla birlikte azalması da hastalıkların yaşla olan ilişkisini açıklar niteliktedir (Ritchie ve Thomas, 2012).



3. Alfa Sinüklein Birikiminde Aksonal Transportun Rolü

3.1. Aksonal Transport

Aksonal transport, akson ve akson terminalinin yapı ve işlevlerini korumayı amaçlayan, nöronal hücre somasında bulunan proteinlerin ve diğer materyallerin akson ve akson terminaline iletiliği yapısal bir süreçten (Ramon y Cajal, 1928) birçok nöron hücresi için de hayati önem taşımaktadır (Morfini ve ark., 2012). Mikrotübüller, aktin filamentler ve ara filamanların hepsi nöronların morfolojisine ve işlevine katkıda bulunur, ancak aksonal transport temelde mikrotübül tabanlı hücre içi taşıma sağlar. Mikrotübüller, hızlı büyüyen artı uçları ve daha kararlı eksi uçları olan, artı uçları kortekse doğru yönlendirilmiş polarize tübülün polimerleridir. Mikrotübüller sayesinde aksonda uzun mesafeli taşıma kolaylaşmış olur. Bu uzun mesafeli taşıma sürecinde çeşitli motor proteinler de (kinezin ve dinein ailesi) görev almaktadır (Burton ve Paige, 1981; Stepanova ve ark., 2003; De Vos ve Hafezparast, 2017). Mikrotübül esaslı moleküler motor proteinler, mikrotübüllerin kendi iç kutuplarını, kendi artılarına veya eksi uçlarına doğru hareket ederek seçmektedirler (Falnikar ve Baas, 2009).

Aksonda taşıma anterograd ve retrograd olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir. Kinezinler anterograd transportu sağlayan başlıca motor proteinken, dinein ise

retrograd transportundan (proteinleri geri dönüşüm için hücre gövdesine doğru taşınması) sorumludur. Her iki taşınmada da ATP kullanılır. Bu yüzden motor proteinlerde ATP bağlanma bölgeside bulunmaktadır. Dinein motor proteinleri, kinezinlere göre daha az sayıdadır ve dynactin yoluyla proteinlere dolaylı olarak bağlanır ve yapı olarak kinezinlere benzerlik gösterir. Sitoplazmik dinein motor alt birimi tek bir gen tarafından kodlanmıştır bu da dineini kinezin motor proteininden ayıran önemli bir özelliktir (Paschal ve ark., 1987; Roberts ve ark., 2013). Bunun aksine, çeşitli basamaklara sahip kinezin süper ailesi motor proteini (KIF) ailesinin 40 farklı üyesi vardır (Hirokawa ve Noda, 2008). İlk yapılan çalışmalarda kinezin (kinezin I / KIF5), iki ağır zincirden (110-120 kDa) ve iki hafif zincirden (60-70 kDa) oluşan bir tetramerik protein olduğu gösterilmiştir. Diğer çalışmalar ise kinezin ağır zincirinin üç temel alandan oluştuğunu göstermiştir: Kafa, sap ve kuyruk (Brady ve Morfini, 2017).

Taşımaya yardımcı üç de bileşen bulunmaktadır. Bunlar: Hızlı bileşen (FC), yavaş bileşen-a(SCa) ve yavaş bileşen-b (SCb) dir. Hızlı bileşen (FC), 100-400 mm / gün hızlarında vezikül, vesikül ile ilişkili bileşenler ve mitokondri gibi zarlı organellerin motor proteinleri aracılığı ile taşınmasını sağlar (Hirokawa, 1998; Brown, 2003). Yavaş bileşenli kargolar hızlı hareket ederler, ancak uzatılmış duraklamalar yaptıklarından daha yavaş bir taşıma hızına sahip oldukları görülmektedir (Brown, 2000; Roy ve ark., 2000; Wang ve ark., 2000). Yavaş bileşen-b (SCb), yaklaşık 2-4 mm / gün gibi daha yavaş bir taşıma hızı ile heterojen yapıda ve çözünebilir protein grubu üyelerinin (dinein, aktin, klatrin, enolaz ve kalmodulin) taşınmasını sağlar. Yavaş bileşen-a (SCa) ise, yaklaşık 0.2-1 mm / gün gibi yavaş bileşen-b'den daha yavaş bir taşıma hızıyla tubulinler, nörofilamentler ve ilişkili bileşenleri hareket ettirir (Hirokawa, 1994; Baas ve Brown, 1997; Hirokawa ve ark., 1997). Hızlı ve yavaş bileşenlerin taşıma hızlarındaki farklılıklara rağmen (Millemcamp ve Julien, 2013), her iki kargo seti de kinezin ve dinein motor proteinleri tarafından taşınmaktadır (Brown, 2003; Shah ve Cleveland, 2002).

3.2. Aksonal Transport ve Alfa Sinüklein İlişkisi

Bilindiği üzere α-syn nöron hücresinin hücre gövdesinde sentezlenir ve aksonal transport yoluyla da akson terminaline taşınır (Kahle ve ark., 2000; Roy, 2009). Doğal α-syn'in taşınmasında diğer birçok (heterojen ve çözünebilir yapıda) proteinin taşınmasında görevli olan yavaş bileşen rol almaktadır (Jensen ve ark., 1999; Tang ve ark., 2012). A-syn fibrillerinin, yavaş bileşen b'nin fizyolojik yükleri ile ortak (boyut, yük, diğer yüzey özellikleri) özelliklere sahip olabileceği de önerilmiştir (Freundt ve ark., 2012).

Ortaya atılan bir hipoteze göre, alfa sinüklein hücre somasından vesiküllere bağlanarak ayrılır ve akson boyunca taşınır. Fakat a-syn proteininde meydana gelen bir takım mutasyonlar (A30P gibi) vesiküllere bağlanmayı engeller. Vesiküllere bağlanamayan α-syn proteinleri aksonal transportun hızlı bileşeninde taşınmaz. Hızlı bileşende hareket edemediğinden akson boyunca hücre somasından daha az α-syn taşınır, bunun sonucunda da soma da aşırı kusurlu α-syn ekspresyonu meydana gelir.

Bu kusurlu α -syn'in aşırı ifadesi, proteinin normal hücresel lokalizasyonunu değiştirebilir ve Lewy cisimcikleri olarak birikmesine yol açarak diğer proteinlerle katlanmasını ve / veya birleşmesini etkileyebildiği savunulmaktadır (Jensen ve ark., 1998; Okochi ve ark., 2000; Pronin ve ark., 2000; Jo ve ark., 2002).

Akson boyunca devam eden anterograd ve retrograd yöndeki taşınmalar α -syn içinde geçerlidir. Yani hücre gövdesinde sentezlenen α -syn akson ucuna geldiğinde hatalı bir durumun gözlemlenmesiyle yeniden hücre somasına dönebilmektedir. İşte aksonal transportta meydana gelen hasarlarda bu temele dayanmaktadır.

4. Presinaptik Alanda Alfa Sinüklein Birikimine Neden Olan Şaperon-Ubikitinasyon Mekanizması

4.1. Şaperon Aracılı Otofaji (CMA)

Otofaji, proteinlerin ve hücre organellerinin hücre içi döngüsünde yer alan ve her türlü strese yanıt olarak hücre kaderini düzenleyen, tüm türlerde ve hücre tiplerinde meydana gelen, oldukça korunmuş önemli bir süreçtir. Bugüne kadar, memeli hücrelerinde üç ana tip otofaji tanımlanmıştır: makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılı otofaji (CMA) (Boyu ve ark., 2010).

CMA diğer tipteki otofajilerden farklıdır. Sadece sitosolik çözünabilir yapıda olan ve KFERQ motifini içeren proteinler, fakat organel olmayanlar, CMA tarafından tanınır ve bozulur (Dice, 2007). CMA'da KFERQ motifini içeren çözünabilir proteinler, sitozolik bir şaperon olan (ısı şoku kökenli protein 70 kDa) hsp70 tarafından bilinir ve proteinlerin lizozomların yüzeyine hedeflenmesini sağlar. Lizozomal membranda, şaperon ve substratın (proteinin) oluşturduğu kompleks, bu yol üzerinde etkili olan ve reseptör görevi gören lizozomla ilişkili membran protein tip 2a (Lamp2a) ile etkileşir (Substrat proteinleri Lamp2a'nın sitosolik kuyruğuna bağlanırlar. Substrat proteinini daha sonra lizozomal lümen içinde bulunan bir şaperon aracılığıyla lizozomal membranı geçer ve sonra hızla parçalanır (Chiang ve ark., 1989; Cuervo ve Dice, 1996; Majeski ve Dice, 2004). Lizozom matrisinde hsp70'in bulunması da substrat proteinlerinin lizozomlara tam olarak taşınması için gereklidir (Agarraberes ve ark., 1997; Cuervo ve ark., 1997).

4.2. Şaperon Aracılı Otofaji ile Alfa Sinüklein Yıkımı

Yapılan bir çalışmada ailesel parkinsona neden olan mutasyonlardan (A53T ve A30P) dolayı yanlış katlanan α -syn'lerin lizozom lümenine bağlı olduğunu ancak lizozom içerisine alınamadığını göstermiştir. Lümeninde bulunan Lamp2a proteinine yabancı tip α -syn'lere göre daha yüksek afinité ile bağlanmaları ve daha zor ayrılmalarından dolayı lizozomlara girip parçalanamadığı sonucuna varılmıştır (Cuervo ve ark. 2004). Aynı zamanda proteinde meydana gelen fosforilasyon ve dopamin modifikasyonu gibi post-translasyonel düzenlenmelerinde CMA'yı bozduğu gözlemlenmiştir.

4.3. Parkinson ve UPS Arasındaki İlişki

4.3.1. Ubikutin: 76 aminoasitlik bir polipeptid olan

ubikitin parçalanacak olan proteinlere karboksil terminusu ile hedef proteinin lizin kalıntısının amino grubu arasında izopeptit bağı oluşturarak kovalent bir şekilde bağlanan küçük proteinlerdir. 3 sınıftan oluşan enzim ailesi ile kontrol edilir ve bu enzimler E kısaltması ile gösterilmektedir. (Giasson ve Lee, 2003).

4.3.2. Proteazom: 26S proteazomu, 20S katalitik çekirdeği ve iki adet 19S düzenleyici kompleksinden meydana gelmiştir. 20S çekirdeğinin diğer ucunda bir başka 19S düzenleyici kompleksi de bulunabilir (Goldberg ve ark., 2001). En yaygın düzenleyici olan 19S / PA700 kompleksi, altı AAA ailesi ATPaz içerir ve 20s proteazomunun her iki ucunu ATP'ye bağımlı bir şekilde bağlayarak ubikutinlenmiş proteinlerin bozunmasına katılan 26S proteazomu bağlayabilir (Bedford ve ark., 2008; Cook ve Petrucelli, 2009).

Parkinson hastalarında substantia nigra'da bulunan 26S proteazom'un 20S çekirdeği ve çekirdeğin düzenlenmesinde önemli olan 19S / PA700 kompleksinin azaldığı gözlemlenmiştir ve böylece parçalanması gereken hedef α -syn proteinini extranigral beyin bölgelerinde artmıştır (Furukawa ve ark., 2002). 20S çekirdeğinde meydana gelen bu sayıca azalma ve ubikutin ile işaretlenmiş α -syn'in proteinlerinin birikimi UPS işlev bozukluğunu gösterir niteliktedir (Cook ve Petrucelli, 2009).

Referanslar

- Abeliovich, A., & Gitler, A. D. (2016). Defects in trafficking bridge Parkinson's disease pathology and genetics. *Nature*, 539(7628), 207.
- Baas, P. W., & Brown, A. (1997). Slow axonal transport: the polymer transport model. *Trends in cell biology*, 7(10), 380-384.
- Bedford, L., Hay, D., Paine, S., Rezvani, N., Mee, M., Lowe, J., & Mayer, R. J. (2008). Is malfunction of the ubiquitin proteasome system the primary cause of α -synucleinopathies and other chronic human neurodegenerative disease? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1782(12), 683-690.
- Bertoncini, C. W., Jung, Y. S., Fernandez, C. O., Hoyer, W., Griesinger, C., Jovin, T. M., & Zweckstetter, M. (2005). Release of long-range tertiary interactions potentiates aggregation of natively unstructured α -synuclein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(5), 1430-1435.
- Bratic, I., & Trifunovic, A. (2010). Mitochondrial energy metabolism and ageing. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1797(6-7), 961-967.
- Li, B., Zhang, Y., Yuan, Y., & Chen, N. (2011). A new perspective in Parkinson's disease, chaperone-mediated autophagy. *Parkinsonism & related disorders*, 17(4), 231-235.
- Brady, S. T., & Morfini, G. A. (2017). Regulation of motor proteins, axonal transport deficits and adult-onset neurodegenerative diseases. *Neurobiology of disease*, 105, 273-282.
- Brown, A. (2000). Slow axonal transport: stop and go traffic in the axon. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 1(2), 153.
- Brown, A. (2003). Axonal transport of membranous and nonmembranous cargoes: a unified perspective. *The Journal of cell biology*, 160(6), 817-821.
- Brown, F. D., Thompson, N., Saqib, K. M., Clark, J. M., Powner, D., Thompson, N. T., ... & Wakelam, M. J. (1998). Phospholipase D1 localises to secretory granules and lysosomes and is plasma-membrane translocated on cellular stimulation. *Current Biology*, 8(14), 835-838.
- Burton, P. R., & Paige, J. L. (1981). Polarity of axoplasmic microtubules in the olfactory nerve of the frog. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78(5), 3269-3273.
- Chiang, H. L., Plant, C. P., & Dice, J. F. (1989). A role for a 70-kilodalton heat shock protein in lysosomal degradation of intracellular proteins. *Science*, 246(4928), 382-385.
- Cook, C., & Petrucelli, L. (2009). A critical evaluation of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*

(BBA)-Molecular Basis of Disease, 1792(7), 664-675.

Cuervo, A. M., & Dice, J. F. (1996). A receptor for the selective uptake and degradation of proteins by lysosomes. *Science*, 273(5274), 501-503.

Cuervo, A. M., Dice, J. F., & Knecht, E. (1997). A population of rat liver lysosomes responsible for the selective uptake and degradation of cytosolic proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 272(9), 5606-5615.

Cuervo, A. M., Stefanis, L., Fredenburg, R., Lansbury, P. T., & Sulzer, D. (2004). Impaired degradation of mutant α -synuclein by chaperone-mediated autophagy. *Science*, 305(5688), 1292-1295.

De Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535.

De Vos, K. J., & Hafezparast, M. (2017). Neurobiology of axonal transport defects in motor neuron diseases: opportunities for translational research?. *Neurobiology of disease*, 105, 283-299.

Falnikar, A., & Baas, P. W. (2009). Critical roles for microtubules in axonal development and disease. In *Cell Biology of the Axon* (pp. 47-64). Springer, Berlin, Heidelberg.

Dice, J.F. (2007). Chaperone-mediated autophagy. *Autophagy*; 3(4):295e9.

Freundt, E. C., Maynard, N., Clancy, E. K., Roy, S., Bousset, L., Sourigues, Y., ... & Brahic, M. (2012). Neuron-to-neuron transmission of α -synuclein fibrils through axonal transport. *Annals of neurology*, 72(4), 517-524.

Gao, H. M., & Hong, J. S. (2008). Why neurodegenerative diseases are progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression. *Trends in immunology*, 29(8), 357-365.

Giasson, B. I., & Lee, V. M. Y. (2003). Are ubiquitination pathways central to Parkinson's disease?. *Cell*, 114(1), 1-8.

Goldberg, A. L., Elledge, S. J., & Harper, J. W. (2001). The cellular chamber of doom. *Scientific American*, 284(1), 68-73.

Hirokawa, N. (1994). The neuronal cytoskeleton: roles in neuronal morphogenesis and organelle transport. *Progress in clinical and biological research*, 390, 117.

Hirokawa, N., Funakoshi, S. T., & Takeda, S. (1997). Slow axonal transport: the subunit transport model. *Trends in cell biology*, 7(10), 384-388.

Hirokawa, N. (1998). Kinesin and dynein superfamily proteins and the mechanism of organelle transport. *Science*, 279(5350), 519-526.

Hirokawa, N., & Noda, Y. (2008). Intracellular transport and kinesin superfamily proteins, KIFs: structure, function, and dynamics. *Physiological reviews*, 88(3), 1089-1118.

Irwin, D. J., Lee, V. M. Y., & Trojanowski, J. Q. (2013). Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(9), 626.

Jakes, R., Spillantini, M. G., & Goedert, M. (1994). Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS letters*, 345(1), 27-32.

Jensen, P. H., Nielsen, M. S., Jakes, R., Dotti, C. G., & Goedert, M. (1998). Binding of α -synuclein to brain vesicles is abolished by familial Parkinson's disease mutation. *Journal of Biological Chemistry*, 273(41), 26292-26294.

Jensen, P. H., Li, J. Y., Dahlström, A., & Dotti, C. G. (1999). Axonal transport of synucleins is mediated by all rate components. *European Journal of Neuroscience*, 11(10), 3369-3376.

Jo, E., Fuller, N., Rand, R. P., St George-Hyslop, P., & Fraser, P. E. (2002). Defective membrane interactions of familial Parkinson's disease mutant A30P α -synuclein. *Journal of molecular biology*, 315(4), 799-807.

Kim, H. J. (2013). Alpha-Synuclein expression in patients with Parkinson's disease: a clinician's perspective. *Experimental neurobiology*, 22(2), 77-83.

Kahle, P. J., Neumann, M., Ozmen, L., Müller, V., Jacobsen, H., Schindzielorz, A., ... & Kremmer, E. (2000). Subcellular localization of wild-type and Parkinson's disease-associated mutant α -synuclein in human and transgenic mouse brain. *Journal of Neuroscience*, 20(17), 6365-6373.

Majeski, A. E., & Dice, J. F. (2004). Mechanisms of chaperone-mediated autophagy. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 36(12), 2435-2444.

Marques, O., & Outeiro, T. F. (2012). Alpha-synuclein: from secretion to dysfunction and death. *Cell death & disease*, 3(7), e350.

Millecamps, S., & Julien, J. P. (2013). Axonal transport deficits and neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(3), 161.

Morfini, G., et al. (2012). Axonal transport. In: Brady, S.T., et al. (Eds.), *Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular and Medical Neurobiology*. Elsevier, Boston, pp. 146-164.

Okochi, M., Walter, J., Koyama, A., Nakajo, S., Baba, M., Iwatsubo, T., ... & Haass, C. (2000). Constitutive phosphorylation of the Parkinson's disease associated α -synuclein. *Journal of Biological Chemistry*, 275(1), 390-397.

Olanow, C. W., Stern, M. B., & Sethi, K. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*, 72(21 Supplement 4), S1-S136.

Oueslati, A., Fournier, M., & Lashuel, H. A. (2010). Role of post-translational modifications in modulating the structure, function and toxicity of α -synuclein: implications for Parkinson's disease pathogenesis and therapies. In *Progress in brain research* (Vol. 183, pp. 115-145). Elsevier.

Paschal, B. M., Shpetner, H. S., & Vallee, R. B. (1987). MAP 1C is a microtubule-activated ATPase which translocates microtubules in vitro and has dynein-like properties. *The Journal of cell biology*, 105(3), 1273-1282.

Barrett, P. J., & Greenamyre, J. T. (2015). Post-translational modification of α -synuclein in Parkinson's disease. *Brain research*, 1628, 247-253.

Pronin, A. N., Morris, A. J., Surguchov, A., & Benovic, J. L. (2000). Synucleins are a novel class of substrates for G protein-coupled receptor kinases. *Journal of Biological Chemistry*, 275(34), 26515-26522.

Ramon y Cajal, S. (1928). R. M. May (trans.). *Degeneration and regeneration of the nervous system*. New York: Oxford Univ. Press.

Ritchie, C. M., & Thomas, P. J. (2012). Alpha-synuclein truncation and disease. *Health*, 4(11), 1167.

Roberts, A. J., Kon, T., Knight, P. J., Sutoh, K., & Burgess, S. A. (2013). Functions and mechanics of dynein motor proteins. *Nature reviews Molecular cell biology*, 14(11), 713.

Roy, S. (2009). The paradoxical cell biology of α -Synucle. In *Cell Biology of the Axon* (pp. 382-400). Springer, Berlin, Heidelberg.

Shah, J. V., & Cleveland, D. W. (2002). Slow axonal transport: fast motors in the slow lane. *Current opinion in cell biology*, 14(1), 58-62.

Sohal, R. S., & Orr, W. C. (2012). The redox stress hypothesis of aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 52(3), 539-555.

Stepanova, T., Slemmer, J., Hoogenraad, C. C., Lansbergen, G., Dortland, B., De Zeeuw, C. I., ... & Galjart, N. (2003). Visualization of microtubule growth in cultured neurons via the use of EB3-GFP (end-binding protein 3-green fluorescent protein). *Journal of Neuroscience*, 23(7), 2655-2664.

Stojkowska, I., Krainc, D., & Mazzulli, J. R. (2018). Molecular mechanisms of α -synuclein and GBA1 in Parkinson's disease. *Cell and tissue research*, 373(1), 51-60.

Tang, Y., Das, U., Scott, D. A., & Roy, S. (2012). The slow axonal transport of alpha-synuclein—mechanistic commonalities amongst diverse cytosolic cargoes. *Cytoskeleton*, 69(7), 506-513.

Ueda, K., Fukushima, H., Masliah, E., Xia, Y., Iwai, A., Yoshimoto, M., ... & Saitoh, T. (1993). Molecular cloning of cDNA encoding an unrecognized component of amyloid in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(23), 11282-11286.

Ulmer, T. S., Bax, A., Cole, N. B., & Nussbaum, R. L. (2005). Structure and dynamics of micelle-bound human α -synuclein. *Journal of Biological Chemistry*, 280(10), 9595-9603.

Vekrellis, K., Xilouri, M., Emmanouilidou, E., Rideout, H. J., & Stefanis, L. (2011). Pathological roles of α -synuclein in neurological disorders. *The Lancet Neurology*, 10(11), 1015-1025.

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