

Motor Proteinlerin Nörodejeneratif Hastalıklardaki Rolü

Role of Motor Proteins in Neurodegenerative Diseases

Fatma Nur ZOBAR¹

ORCID: 0009-0007-3167-7275

Tuba TÜYLÜ KÜÇÜKKILINÇ^{2*}

ORCID: 0000-0003-1566-0717

¹Hacettepe University, Faculty of Pharmacy,
06100, Ankara, Türkiye

²Hacettepe University, Faculty of Pharmacy,
Department of Biochemistry, 06100, Ankara,
Turkey,

Corresponding author:

Tuba TÜYLÜ KÜÇÜKKILINÇ

Hacettepe University, Faculty of Pharmacy,

Department of Biochemistry, 06100,

Ankara, Turkey,

E-mail: ttuylu@hacettepe.edu.tr

Tel: +90 312 3051499

Received date : 12.06.2024

Accepted date : 08.08.2024

DOI: 10.52794/hujpharm.1432876

ÖZET

Nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığı günümüzde artmaya ve birçok insanı etkilemeye devam etmektedir. Nörodejeneratif hastalıklar kalıtım, yaş, yaşam tarzı gibi farklı risk faktörleri ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan birçok çalışma ile motor proteinler ve aksonal taşımadaki bozuklukların, nörodejenerasyona ve nörodejeneratif hastalıklara sebep olan yolakta önemli rolleri olduğu kanıtlanmıştır. Motor proteinler, nöronal hücrelerde mikrotübülün (+) ve (-) uçlarına yürüyerek hücre içi iletimi ve aksonal taşımayı sağlayan dinamik yapılardır. Yapılan incelemelerde, nörodejeneratif hastalığa sahip insan ve hayvan beyinlerinde, motor protein mekanizmasında bozuklukların olduğuna rastlanmıştır. Alzheimer, Parkinson, Amyotrofik Lateral Sklerozis ve Huntington Hastalığı gibi farklı nörodejeneratif hastalıklarda; nörodejenerasyona sebep olan protein agregatların varlığı aksonal taşımadaki bozukluklar ile ilişkilendirilmektedir. Motor proteinler olan kinesin ve dineinler; protein, organel, RNA, sinaptik veziküller gibi kargoların hücre gövdesi ve akson uçları arasında taşınmasını sağlayan ve enerji gerektiren aksonal taşımadan sorumlu elemanlardır. Hacimce oldukça büyük olan nöronlar için aksonal taşıma kritik bir olaydır ve hücre içi homeostazisinin devam ettirilebilmesi için zorunludur. Taşıma anında aksaklık gelişmesi, aksonal taşıma elemanlarını kodlayan genlerde mutasyonların meydana gelmesi, enerji üretimi veya kullanımında sorun meydana gelmesi gibi durumlar hücre içi iletimin engellenmesine, hücreler arası iletişimin bozulmasına ve nöronal apoptoza sebep olabilmektedir. Geri dönüşü olmayan ve ilerleyici nöron kayıpları ise nörodejenerasyonla sonuçlanarak nörodejeneratif hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nörodejeneratif hastalıklar, aksonal taşıma, motor protein, kinesin, dinein

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases are associated with various risk factors such as heredity, age, and lifestyle. Numerous studies have proven that motor proteins and disruptions in axonal transport play significant roles in the pathway leading to neurodegenerative diseases. Motor proteins are dynamic structures that move toward the (+) and (-) ends of microtubules in neuronal cells to promote axonal transport and intracellular communication. Axonal transport abnormalities are linked to the existence of protein aggregates, which lead to neurodegeneration in a variety of neurodegenerative illnesses, including Huntington's disease, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. Motor proteins, including as kinesins and dyneins, are in charge of axonal transport, which is an energy-dependent mechanism that transports cargoes like proteins, organelles, RNA, and synaptic vesicles between the cell body and axon terminals. Axonal transport is an important mechanism for neurons, which have a relatively large volume and are required to maintain intracellular homeostasis. Impaired axonal transport, abnormalities in the genes encoding axonal transport elements, or problems with energy production or use can impede intracellular communication, disrupt intercellular communication, and cause neuronal death. Irreversible and progressive neuronal losses can cause neurodegeneration, which leads to the onset of neurodegenerative disorders.

Keywords: Neurodegenerative diseases, motor proteins, axonal transport, kinesin, dynein

1. Giriş

Nörodejeneratif hastalıklar genelde ileri yaşlarda ortaya çıkan, ölümcül ve geri dönüşsüz kronik hastalıklardır. Prevelansı gittikçe artan ve altta yatan mekanizmaları halen araştırılmakta olan nörodejeneratif hastalıklar; enflamasyon, enfeksiyon, mitokondriyal oksidatif hasar, genetik veya mutasyonlar gibi farklı patolojilerin sonucunda gelişebilmektedir. Motor proteinlerde hasar ve aksonal taşınmanın, nörodejeneratif hastalıklarda etkili bir rolünün olup olmadığı güncel bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Yapıca büyük hacme sahip nöronlarda çok önemli işlevlere sahip olan motor proteinler, hücre içi iletimi ve aksonal taşınmayı sağlayan dinamik yapılardır. Bu proteinler; organel, vezikül gibi önemli yapıların mikrotübüller üzerinde taşınmalarını sağlayarak hücre içi trafikte aktif rol alırlar. Ancak bazen bu iletimde farklı patolojik durumların gelişmesi sonucunda aksaklıklar, bozukluklar meydana gelebilmektedir. Hücre içi aktif trafiği, organel konumlanmasını, sinaptik iletimi etkileyen bu durumun sonucunda hücre için olumsuz sonuçlar gelişebilir. Bu çalışmada motor proteinlerin işlevi, disfonksiyonu ve nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkisi konu alınmış ve konuya açıklık getirilmeye çalışılmıştır. Alzheimer, Parkinson, Huntington ve Amyotrofik Lateral Skleroz gibi nörodejenerasyon ile karakterize hastalıklar ile motor proteinlerin ilişkisi incelenmiştir.

2. Nörodejenerasyon ve Hastalıklar

Nörodejenerasyon; genetik olarak yatkınlık, çevresel faktörler, rastlantısal faktörler, nöroinflamasyon gibi nedenlerle ortaya çıkan ve irreversible nöron kaybını yaşadığı, beyinde yapısal ve işlevsel bozukluklarla karakterize kronik bir durumdur [1]. Alzheimer ve Parkinson hastalıkları daha çok 40 yaş üstünde görülürken, Huntington ve Amyotrofik Lateral Skleroz hastalıkları genç yaşta kimselerde de görülebilmektedir [2].

Nörodejeneratif hastalıklar; yanlış katlanmış protein agregatlarının; nöroinflamasyon, aksonal taşınmada bozukluk, oksidatif stres, mitokondriyal işlevde bozukluk gibi sebeplerle hücre içi ve dışı birikimi ile gelişebilir. Bu farklı yollar birbirleriyle ilişkilidir ve kronik süreçte nöronlarda apoptoza sebep olarak nöron kaybına yol açarlar [3].

En sık karşılaşılan ve hakkında en çok bilgiye sahip olunan nörodejeneratif hastalıklar: Alzheimer Hastalığı (AH), Parkinson Hastalığı (PH), Huntington Hastalığı (HH) ve Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)'dir [4].

Bu hastalıkların ortaya çıkma ve ilerleme nedenleri birbirlerinden farklılık gösterse de hastalık semptomlarının ortaya çıkmasındaki ortak sebep nöron fonksiyonundaki azalmadır [5].

3. Aksonal Taşıma

Aksonal taşıma; nöron fonksiyonlarının devam edebilmesi için zorunlu olan; protein, organel, RNA gibi yapı ve veziküllerin hücre içindeki yer değişikliğinden sorumlu, mikrotübül, mikrofilaman, kinesin ve dineninler ile gerçekleştirilen ve enerji gerektiren bir olaydır [6].

Nöronlar hacim olarak oldukça büyük hücrelerdir. Yetişkin kişilerin nöronlarının hücre gövdeleri ve akson uçları arasındaki mesafenin uzun oluşu, buna karşın yalnızca 20-30 µm kadar olabilen soma çapı nöron içindeki taşınmanın yalnızca difüzyon ile sağlanmasının yetersiz olmasına sebep olmaktadır. Bu taşıma işleminin ATP harcayan ve hücre içinde hareket yeteneğine sahip proteinler ile sağlanması gerekir.

Aksonal taşınmanın tam olarak anlaşılabilmesi için farklı teknikler kullanılmıştır. Örneğin aksonal taşınmanın tespiti için, hayvan omuriliğinde çoklu akson ucuna sahip nöronların fiziksel hareketleri ve nöron içi taşınmaları, 'ligasyon' yöntemi ile engellenmiş ve ligatör maddenin taşınmadığı için hem omurilikte hem de periferel dokuda biriktiği gözlenmiştir [7].

Yine başka bir çalışmada, motor proteinler daha sentez aşamasındayken radyoaktif maddelerle işaretlenmiş ve mikrotübül üzerinde farklı zamanlarda farklı yerlerde olmaları izlenmiş ve yavaş-hızlı olmak üzere farklı aksonal taşınma şeklinin olduğu gözlenmiştir [8]. Aksonal taşınma çift yönlüdür ve hücre gövdesinden akson terminale taşınmaya anterograd, akson terminalden hücre gövdesine geri taşınmaya retrograd denir [9].

Aksonal taşıma presinaptik aktivite için sentezlenmiş ve paketlenmiş endozom içi proteinleri ve lipitleri anterograd taşıma ile hedefe taşır. Bozulan ve yaşlanan proteinlerin akson ucundan uzaklaştırılması ve hücre homeostazını korumak için retrograd taşıma yapılır [6]. Hücrenin temel işlevlerini yerine getirmesi ve devam ettirebilmesi açısından aksonal taşıma oldukça önemlidir [10].

Aksonal taşıma 'hızlı' ve 'yavaş' olmak üzere iki şekilde yapılır. Membrana bağlı organellerin, örneğin mitokondri ve veziküllerin, taşındığı (yaklaşık 100-400 mm/gün (1-5 µm/s) hızlı aksonal taşıma ile, hücre iskeleti elemanları ve sitoplazmik proteinleri ise (yaklaşık 0,2-5 mm/gün (0,0002-0,05 µm/s) yavaş taşıma ile taşınırlar [11, 12].

Motor proteinler olan kinesin ve dinein, mikrotübüller boyunca doğrudan veya adaptör bir protein aracılığıyla bağladıkları kargoyu hedef bölgeye taşırlar. Kinesinler kargoyu hücre gövdesi yani somadan distal aksonlara taşır, anterograd taşımada sorumlulardır. Dineinler ise distal aksondan somaya kargo taşımada yani retrograd taşımada sorumludurlar. Distal aksondan gerekli bileşenlerin tükenimi veya birikiminin olması hücre içi sorunlara yol açabilir ve bu iki olay dengede olmalıdır [11].

Aksonal taşınmanın görevi, nöronun uzunluğuna göre de değişken olmakla birlikte oldukça uzun bir yol boyunca kargoları düzenli şekilde taşımaktır ve bu olayın oldukça hassas bir şekilde yönetilmesi gerekir [13].

Yapılan çalışmalar ile aksonal taşınmada gelişen bozuklukların, aksonal taşınmada görev alan olan motor proteinlerini ve hücre iskeleti elemanlarını kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonların hücre ölümlerine ve dolayısıyla nörodejenerasyona sebep olabileceğini göstermektedir [14-16]

4. Motor Proteinler

Motor proteinler; hücre içi madde ve veziküllerin, hücre iskeleti elemanları olan mikrotübüller ve aktin filamentler boyunca taşınmasını sağlayan ve enerji olarak ATP kullanan hareketli hücre elemanlarıdır [17]. Taşınan maddelerin hareket yönü maddele- re bağlanan her iki motor proteini olan kinesin ve dinein proteinlerinin yarışmalı ilişkisiyle belirlenir. Örneğin, taşınacak veziküle bağlı iki motor protein olan dinein veya kompleks dinaktin molekülü, kinesin-1'i geçip yarış kazanamaz. Ancak adaptör protein bağlanması aracılığıyla ikinci bir dinein proteinin eklenmesi durumunda vezikülün hareket yönü dineinin hareket yönüne kayacaktır.

Yapılan analizler ATP derişiminin, mikrotübül üzerindeki adımlama kinetiğine ve kargo taşınma yönüne oldukça az bir etkisi olduğunu göstermiştir. Bu durumu etkileyen asıl faktörün ise mikrotübüle aktif bağlı kinesin ve dinein motorlarının sayısı olduğu

görülmüştür [6]. Hücre içi aktarımda aksonal transportu sağlayan 3 motor protein ailesi tanımlanmıştır: kinesin, dinein ve miyosin. Kinesinler, anterograd taşınmayı mikrotübüller üzerinde adımlayarak ve ATP enerjisi kullanarak yaparlar. Dinein; retrograd taşınma, silia ve flagellaya hareketlilik kazandırma gibi görevleri mikrotübül üzerinde ATP enerjisi harcayarak yapar. Miyozinler ise kasın kasılmasını sağlamak için aktin filamentler boyunca kısa mesafeli taşıma yaparlar [18].

4.1. Kinesin

Kinesinler, iki kinesin ağır zincirinden (KHC) ve iki kinesin hafif zincirinden (KLC) oluşan oligomerik yapıları proteinlerdir [8]. İlk olarak nematod *Caenorhabditis elegans*'ta keşfedilmiş, proteini kodlayan genlerin mutasyonu sonucunda aksonlardaki sinaptik veziküllerin eksik olduğu gözlenmiş ve bu protein Unc-104 olarak adlandırılmıştır [19]. Tüm kinesinlerde motor alan, boyun ve kuyruk kısımları ortaktır. Motor alan proteinin mikrotübüle bağlanmasını ve ATPaz'ın aktivite olmasını sağlamaktadır. ATP'nin hidroliz edilmesiyle mikrotübül üzerinde artı yönde kargoya bağlı kuyruğun hareketi gerçekleşir [17]. Motorların bazıları kargolarına doğrudan bağlanır, ancak çoğu protein kargoya bağlanması ve aktivasyonuna aracılık etmesi için adaptör proteinleri kullanır [20].

Bazı kinesinlerin birincil görevleri mikrotübülleri düzenlemek, bazılarının görevi mikrotübül üzerinde kinetik olarak kargo taşımak, bazılarının (kinesin-8) ise her ikisini de yapmaktır. Bir diğer bazı kinesinlerin (kinesin-13) görevi ise mikrotübüllerin artı uçlarının depolarizasyonunu sağlamaktır [21]. Bazı alt aile üyeleri dışında kinesinlerin çoğu hareketlidir. Mikrotübüllerin hem (+) hem de (-) uçlarına hareket edebilirler ancak (+) uca doğru hareket eden kinesinler çoğunluktadır.

Kinesinlerdeki motor alan iş yapan bölgedir ve hem ATP'yi hem de mikrotübülü bağlama görevini üstlenir, mikrofilament üzerinde 8 nanometrelik adımlar atarak kargoyu somadan aksone taşır [22].

4.2. Dinein

Dinein retrograd aksonal taşınmayı sağlayan, yaklaşık 1.4 MDa'lık çok alt birimli; iki ağır zincir, iki ara zincir, iki hafif ara zincir ve üç hafif zincir ailesinden

oluşan kinesinlerden yapıcı çok daha büyük bir motor proteindir [15].

Mikrotübüllerin eksi ucuna doğru taşıma yapan formu sitoplazmik dineindir ve dinein dendiğinde sitoplazmik dineinden bahsedilmektedir. Aksonomal dineinler siliyer ve kamçılı dineinler olarak da bilinirler, daha dar işlevleri vardır ve yalnızca siliyer yapıları olan hücrelerde bulunurlar [23, 24].

Dineinler, kinesin ve miyozinler ile ortak bir atadan gelerek evrim süreci geçirmiş olmalarına rağmen yapı ve işlev bakımından birbirlerinden oldukça farklıdırlar. Dineinler, bu diğer proteinlerin birkaç katı büyüklüğüne sahiptir ancak tek bir genle kodlanırlar ve çok çeşitli proteinler değildir [8]. Kinesin-1 ve dinein motorlarının mikrotübülün organizasyonu için ortak çalıştığı bilinmektedir [25].

Motor alan çoğunlukla kargo bağlamak ve bağlı kalmak için adaptör proteinlere ihtiyaç duyar [15]. Yaklaşık 1 Mega Dalton (MDa) 23 alt birimli bir kompleks olan ve p150 içeren dinaktin, dineinin için tanımlanan temel adaptör kofaktördür. Adaptörler dineinin hareketlerini modifiye ederler ve eksitator veya inhibitör olarak etkileyebilirler. Dineinler kinesinlerden çok daha fazla sıklıkla adaptörlere ihtiyaç duyarlar ve kinesinlerin adaptörü olan HAP1, JIP1 ve TRAK1 gibi çoğu adaptör zaten dineinin de aktivatörüdür. Bu proteinlerin hem kinesin hem de dinein için bağlanma bölgeleri vardır [26]. Dineinin motor alanda bulunan zincirlerinin her biri farklı bir bileşeni bağlamak için özelleşmiş durumdadır ve dolayısıyla dineinler farklı kargoları bağlayarak taşıyabilme yeteneğine sahiptirler.

Dinein - dinaktin kompleksi hücresel iletim ve bakım için gereklidir [27]. Dinaktinin alt birimlerinden biri olan p150Glued'i kodlayan gende mutasyon meydana gelmesinin motor nöronlarda dejenerasyonla sonuçlandığı görülmüştür. Seçici motor nöron kaybının sebep olduğu distal ekstremitelerde kas zayıflığı ve atrofi geliştiği gözlenmiştir.

P1050Glued ile ilişkili G59S geninde mutasyon gelişmesiyle dinein-dinaktin fonksiyonunda bozulmalara, motor nöronlarda büyük agregatların oluşmasına ve hücre ölümüne sebep olduğu görülmüştür [28]. Mikrotübüllerde mutasyonların görülmesi ile taşınmada bozukluk ve protein birikimi, aksonal homeostazi için gerekli olan mitokondriyal fonksiyonda gelişen işlev v bozukluğu ile SOD1 proteini birikimi de ALS'nin erken dönem belirtisidir [29].

4.3. Miyosin

ATP enerjisini kullanarak kas kasılmasını ve aktin filamentlerin hareketini sağlayan 35 farklı sınıftan oluşan bir süper protein ailesidir. Miyozinlerin sınıflandırılması DNA ve protein dizilerine göre yapılmaktadır [30].

4.4. Mikrotübül

Mikrotübüller aksonal taşıma esnasında kargonun üzerinde taşındığı, hücrenin iskeletini oluşturan, taşınmanın yönünü belirten polariteye sahip yapılardır. β -tübülün heterodimerinden oluşurlar ve 25 nm çapında boru şeklinde, hücre işleyişinde aktif rol olan önemli bir organdır. İki zıt yönde hareket eden kinesin ve dinein proteinlerinin rayı görevini görür [31].

5. Aksonal Taşıma ve Bozukluklar

Aksonal taşıma, ATP hidrolizi ile elde edilen enerji sayesinde mikrotübüllerin üzerinde retrograd ve anterograd yönlerde kinesin ve dinein proteinlerinin yürümesiyle hızlı taşınma veya yavaş taşınma olarak gerçekleşebilen bir olaydır [32]. Anterograd taşınma sinapsa ve mitokondriye protein ve yağ ihtiyacını gidermede etkiliyken, retrograd taşınma akson ucundan somaya yanlış katlanmış ve agreg olmuş proteinleri ve trofik sinyallerin taşınmasında rol almaktadır. Sinir hücrelerinin uzunluğundan ve polaritelerinden dolayı aksonal taşıma strese tepki verme, toksik maddelerin temizliği, mitokondrinin beslenmesi için gereklidir [12].

Yanlış katlanmış proteinlerin birikerek hücre içi anormal seviyelerine ulaşması özellikle nöronlarda büyük bir risk faktörüdür. Çünkü nöronlar yenilenebilir hücreler değildir ve protein birikimi ile proteolitik stres gelişerek hücreyi savunmasız hale getirebilir [33].

Yapılan çalışmalar, nörodejeneratif hastalıklarda aksonal taşınma mekanizmasının önemli bir rolü olduğunu kanıtlamaktadır. Yapılan incelemelerde, taşınma mekanizmasını sağlayan bileşenlerin veya düzenleyicilerinin kodlandığı genlerde meydana gelen mutasyonların, taşınma mekanizmasının bozulmasına sebep olabildiği görülmüştür [34].

Taşıma olayı sırasında aksamanın olması, aksonal taşınmanın bozulması veya kodlayan genlerde mutas-

yon gelişmesi gibi durumlarda hücre içi ve hücreler arası sinyalleşme bozulur, atık proteinleri agregatları birikir. Nöron fonksiyonları zayıflar, hücre ölümleri gerçekleşir ve bunun sonucunda nörodejeneratif hastalıklar gelişebilir [35].

Aksonal taşınmayı etkileyebilecek farklı kusurlar meydana gelebilir. Hücre iskeleti elemanı olan mikrotübülde hasar, motor protein - taşınacak kargo arasındaki etkileşimde hasarın oluşması, mitokondriyal fonksiyon bozukluklarının meydana gelmesi ile ATP hidrolizi ve enerji alımı/kullanımı konusunda aksamların olması, motor proteinleri kodlayan genlerde mutasyon gelişmesi gibi durumlar aksonal taşınmayı etkileyebilir.

5.1. Alzheimer Hastalığı (AH) ve Motor

Proteinler

Alzheimer hastalığı; mikrotübül ilişkili bir protein olan tau ve toksik amiloid plak oluşumuna sebep olan beta amiloid proteininin ($A\beta$) beyinde anormal birikimi sonucu gelişen, kronik bilişsel yeti ve hafıza bozukluğu ile karakterize, geri dönüştürülemez nöron kaybının görüldüğü nörodejeneratif bir hastalıktır. AH'nin en büyük risk faktörü yaştır ve dünyada 65+ yaş nüfusunun hızla artıyor olmasıyla hastalığın prevalansının da hızla arttığı görülmektedir [36].

Yapılan histopatolojik incelemelerde, taunun hiperfosforilasyonu ile oluşan nörofibriller yumakların (NFY) ve beta amiloid birikimiyle oluşan amiloid plakların, beyinde atrofiye ve nöronlarda ciddi kayıplara sebep olduğu görülmüştür. Aynı zamanda kolinerjik disfonksiyon, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamasyon da Alzheimer patolojisine sebep olan diğer faktörler arasında yer almaktadır [37].

Alzheimer patogeniziyle ilişkili tau ve α -sinüklerin gibi proteinler aksonal uçta presinaptik bölgede bulunmaktadır. Bu proteinlerin sinaptik kesecikten post-sinaptik hücreye geçiş sonrasında hedef bölgelerine varabilmeleri için aksonal taşınma ile taşınmaları gerekir. Yapılan çalışmalar ile AH patogenezinde rolü olan proteinlerin aksonal bölgede de işlevlere sahip olduğu görülmüştür [38].

Tau proteinleri; 17. kromozom tarafından kodlanan 'MAP' (mikrotübül asosiyasyon proteinleri) ailesinden, mikrotübül kararlılığının ve hücre yapı-iskelet bütünlüğünün sağlanmasında etkili, aksonal transportta

önemli rolü olan bir proteindir. AH patogenezinde bakıldığında, tau proteininin, kinazlar tarafından hiperfosforile hale getirilmesi veya fosfatazlarca yetersiz defosforile edilmesi sonucunda tau proteinlerinin mikrotübül bağlanma yetenekleri bozularak işlevleri engellenmektedir. Hiperfosforile tau proteinlerinin mikrotübüllere polimerize olması ve yıllar içerisinde intranöronal NFY haline gelmesi ile aksonal transportta bozukluklar meydana gelir. Aksonal transportun bozulması ve dolayısıyla organel taşınmasının engellenmesi sonucunda sinir hücreleri dejenere olurlar.

AH'da kognitif bozukluktaki ilerlemenin NFY birikimi ile korele olduğu ve amiloid plak birikimi ile daha az ilişkilendirilmekte olduğu söylenebilir [39]. $A\beta$ birikimi yirmi yıldan fazla süren yavaş bir süreçtir, normal seviyeden patolojik seviyeye gelene kadar yavaş ve istikrarlı bir şekilde artar, AH patogenezinde etkisi daha zayıftır. $A\beta$ artışı PET yardımı ile non-invazif yollar ile görüntülenebilmektedir [40]. Bu da $A\beta$ birikimine müdahale edebilmek için geniş bir zaman aralığı sunmaktadır.

Nörodejeneratif hastalıkların patolojisinin anlaşılması için yapılan başka çalışmalarda motor proteinlerin, aksonal taşınmanın ve amiloid prekürsör proteininin (APP), tau protein, presenilin gibi proteinlerin aksonal taşınmadaki modülatör ve düzenleyici rollerinin etkili olduğu görülmüştür.

Araştırmalar sonucunda APP'nin motor kinesinler için bir reseptör görevi gördüğü ve antograd taşınmada rolü olduğu gösterilmiştir. APP'ler hızlı aksonal taşınma ile taşınırlar ve BACE, APP ve presenilinin veziküler bir kompleks olarak bir arada buldukları düşünülmektedir. APP'yi kodlayan genlerde veya APP ile bağlanan proteinlerin düzenlenmesinde yer alan genlerde mutasyon meydana gelmesi ile hızlı aksonal taşımada bozukluk meydana gelebileceği düşünülmektedir [41].

Presenilin APP'nin proteolize edilmesinden sorumlu protein grubudur ve erken başlangıçlı genetik AH vakalarında presenilin mutasyonlarına sıklıkla rastlanmaktadır. Presenilinin mutasyona uğraması veya inaktive olması durumunda kinesin hafif zincirlerini aktive etmekle görevli olan GSK3 fosforilasyona uğrar ve hızlı aksonal taşınmayla taşınması gereken kesecikler serbest kalır, bunun sonucunda taşınma gerçekleşemez. Aksonlarda veziküllerin birikimi ve yığılması nörodejenerasyonu kolaylaştırabilir [42].

5.2. Parkinson Hastalığı (PH) ve Motor

Proteinler

Parkinson genelde 65+ yaş başlangıçlı, bradikinezi, bazal tremor ve rijidite ile karakterize, en sık karşılaşılan ikinci nörodejeneratif hastalıktır. En belirgin nöropatolojik bulgular substantia nigra da nöron kaybı ve hücre içi α -sinüklein agregatlarının birikmesidir.

Hem merkezi hem de periferik otonom sinir hücreleri ve farklı tipteki hücreler de hastalığın erken safhalarından itibaren etkilenirler. Parkinson patogenezi α -sinüklein proteostazisi, mitokondriyal fonksiyon, oksidatif stres, kalsiyum homeostazisi, aksonal taşınma ve nöroinflamasyon gibi birden fazla yolda meydana gelen aksaklıklar ve bozulmalar ile ilişkilidir [43].

α -sinüklein, ilk kez sıçan beyinde keşfedilmiş, 140 aminoasitten meydana gelen 14 kDa ağırlığında presinaptik bir fosfoproteindir [44]. Parkinson'da mekanizması kesin olarak bilinmese de hücre içi protein üretiminde artış veya atılımında azalma ile protein birikmesi, taşınma ve lizozomal temizlenme sistemlerinde bozukluk ile gelişen ve toksik oligomerlerin oluşması süreçlerini içerir

Sinüklein protein ailesinden alfa sinüklein adı verilen bir proteinin yanlış katlanması ve presinaptik aralıkta birikmesi sonucunda, birikmiş protein kalıntıları hücrenin savunma sistemini yıkar. Agrege proteinler amiloid bazlı lewy cisimcikleri oluşmasına, hücre homeostazisinin bozulmasına ve sonuç olarak nörodejenerasyona yol açabilirler [33, 45]. α -sinüklein dopaminin sentez ve salınımını büyük ölçüde etkileyerek substantia nigra da dejenerasyona sebep olur ve beyin dopamin seviyelerinde azalma ile hareket kusurlarının ortaya çıkmasında bir etkidir [43, 46].

Yapılan deneysel bir çalışmada; indüklenmiş α -sinüklein aktivitesinin anterograd aktivitesini azaltarak taşınmayı retrograd yönüne kaydırıldığını, anormal protein birikimi olduğu saptanmıştır. Hücre içi proteinlerin potansiyel olarak Lewy cisimciklerine dönüştüğü ve dolayısıyla aksonapati ve aksonal taşınmadaki kusurların parkinson hastalığında ve diğer nörodejeneratif hastalık süreçlerinin önemli parçası olduğu düşünülmektedir [47].

LRRK2 (Lösin açısından zengin tekrar kinaz 2) mikrotübül bağlayan ve hücresel süreçlerde işlevi olan bir proteindir. Yapılan bir çalışmada bu proteinin

patojenik Roc-COR mutasyolarının bağlanmak için deasetillenmiş mikrotübülleri tercih ettiği ve bu durumun da aksonal taşınmayı inhibe ettiği görülmüştür [48]. Arızalı mikrotübül bazlı aksonal taşınımın Parkinson hastalığına katkıda bulunabileceği, Parkinson Hastalığı gelişimini hızlandıracağı düşünülmektedir. Mikrotübül deasetilasyonunu indüklemenin bu duruma engel olacağı ve aksonal taşınmadaki bozulmanın önüne geçilebileceği de aynı çalışmada keşfedilmiştir.

5.3. Huntington Hastalığı (Hh) ve Motor

Proteinler

Huntington hastalığı; Huntington proteinin yapısındaki poliglutamini kodlayan CAG trinükleotid tekrarında genişleme ile karakterize, ölümcül, günümüzde tedavisi mümkün olmayan nörodejeneratif bir hastalıktır. Geç başlangıçlıdır ancak belirgin semptomların görülmeye başlamasından çok önce, yani prodromal dönemde bilişsel, motor ve psikiyatrik bozuklukların geliştiği gözlenmiştir [49].

HH; distoni, koordinasyon bozukluğu, bilişsel ve davranışsal bozuklukların ortaya çıktığı otozomal dominant bir gen ile kalıtımı sağlanan ve HTT proteininden kaynaklanan genetik bir hastalıktır. Anne veya babanın HH geni taşıyor olması, doğacak çocukta da %50 ihtimalle HH geni taşıyor olacak demektir [50, 51].

HTT'nin işlevi yapılan çalışmalara rağmen halen tam anlaşılamamıştır. Ancak fizyolojik süreçlerde ve embriyonik gelişimde bu proteinin önemli rolleri olduğu bilinmektedir [99]. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında Huntington hastalarında kortikal BDNF, mRNA ve protein seviyelerin azaldığı görülmüştür. Bu sebeple Huntington proteinin BDNF transkripsiyonunda rolü olduğu öne sürülmüştür

HH'nin ana kaynak molekülü olan HTT'nin HAP1 ve HIP1 gibi hücre içi proteinlerle etkileşiyor olması da aksonal taşınma olayına dahil olduğu fikrini doğurmuş ve yapılan hayvansal deneyler ile aksonal taşınma için normal düzeylerde huntington proteinin gerekli olduğu kanıtlanmıştır. Bu da HTT de meydana gelen değişikliklerin aksonal taşınma üzerinde etkisi olduğu anlamına gelmektedir. [52].

Aksonal taşınmanın normal olarak devam edebilmesi için mikrotübüllerin sağlam ve işlevsel olması gerekir. Motor proteinlerde ve aksonal taşınmadaki

bozukluk hastalığının patolojik sebebi olmaktan çok sonucu konumundadır. Szebenyi ve iş arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar ile, HTT ve agregatların mikrotübül stabilitesini etkileyebileceği ve bu durumun da hızlı aksonal taşınmayı engelleyebileceği gösterilmiştir [53]. Yapılan çok sayıda bağımsız çalışma ile HH'de aksonal taşınma bozukluklarının geliştiğine dair veriler bulunmaktadır [54].

Huntingtin ile ilişkili protein-1 (HAP-1), HH'de glutamin tekrarı uzunluğuna bağlı olarak HTT'ye bağlanan bir proteindir [55]. HTT'nin, HAP1 (Huntingtin ile ilişkili protein 1) ile taşınmayı düzenleme görevi vardır. HAP1 dinaktinin p150Glued alt birimine ve kinesin ailesinden KIF5C'ye bağlanarak hücre içi aksonal taşınmada rol almaktadır. HTT'de mutasyon veya değişiklik bu protein aracılığıyla yapılan taşınmayı etkileyebilmektedir [56]. Yapılan bir in-vitro çalışmada PlyQ-Huntingtin yani poliglutamin genişlemesi sonucunda artmış HTT varlığında HAP1/p150Glued Dinaktin'in mikrotübüllere bağlanmasını engellediği görülmüştür. Mutant protein birikimi olan hücrelerde dinein ve kinesin proteinlerin mikrotübül ile olan etkileşiminin azaldığı görülmüştür .

Li ve iş arkadaşları HH'ye sahip fareleri incelemiş ve HTT agregatlarının aksonda ve akson terminallerinde biriktiğini ve hücre gövdesinde belirgin bir nörodejenerasyon olmaksızın aksonal dejenerasyon geliştiğini gözlemişlerdir.

Mutasyona uğramış HTT'nin, hücre gövdesinin dejenerasyona uğramasına sebep olmadan önce nöritik dejenerasyona ve dolayısıyla nöritik plakların oluşumuna sebep olmaktadır. HH patolojisi asıl olarak GABAerjik orta boyutlu spiny nöron grubunu etkilemektedir [51]. HH'nin daha geç evrelerinde ise HTT, kortikostriyal bölge gibi diğer beyin bölgelerinde de aksonal dejenerasyona sebep olabilmektedir [57].

5.4. Amyotrofik Lateral Sklerozis (Als) ve

Motor Proteinler

Amyotrofik Lateral Skleroz; beyin, beyin sapı ve omurilikteki motor nöronları etkileyen, motor fonksiyonlarda bozukluk ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Kaslarda zayıflık ve felç ile ilerleyen, SOD1 mutasyonu ile kalıtılabilen veya sporadik olarak ortaya çıkabilen ve genelde solunum kaslarındaki yetersizlik sonucu ölüm ile sonuçlanan patolojik bir durumdur [29].

ALS çok faktörlü bir hastalıktır, tetikleyici sebebi net olarak bilinmiyor olsa da çeşitli mekanizmalar hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır. Eksitoksisite, nöroinflamasyon, oksidatif stres, ER stresi, hücre iskelet anomalilikleri ve aksonal taşınmadaki bozukluklar bunlara örnektir. Miyosin ve kinesin fonksiyon bozukluklarının da dahil olduğu hücresel taşıma mekanizmasındaki aksaklıklar ALS gelişmesi ile ilişkilendirilmiştir [29].

ALS'de nöron dışı mikroglialın, nöronal veya astrogial hücrelerin sinyali ile aktive olmasıyla sürekli proinflamatuvar sitokin salımı sonucunda nöroinflamasyon gelişimi ve motor nöron dejenerasyonuna sebep olabilmektedir [58]. Yine ALS'de görülen bir ayırt edici özellik glutamat eksitoksisitesidir. Glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasının sporadik tipteki ALS'nin motor-nöron dejenerasyonuna aracılık edebileceği düşünülmektedir [59].

Ailesel ALS hastalığına sahip 426 hasta ve 6317 kontrol deneğiyle beraber yapılan bir çalışmada ALS'de KIF5A mutasyonları keşfedilmiştir. Daha önceki bulgularla da uyumlu olarak KIF5A mutasyonunun ALS ile ilişkili ve KIF5A ek yeri mutasyonlarının ALS'ye neden olabileceği gösterilmiştir [60]. Bu hipotezi destekleyen büyük çaplı başka deneysel bir çalışmada da ALS hastalarının KIF5A'nın C-terminal ucunda ve kargo bağlama fonksiyonunda mutasyona rastlanmıştır. KIF5A'nın ALS patogeneziinde rol aldığı görülmüştür [61].

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile aksonal taşınmadaki işlev bozukluklarının ALS patogenezi üzerinde etkisi olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. ALS hastalarının yaklaşık %15-20'sinin hastalığının sebebi Cu/Zn süperoksit dismutaz 1'i (SOD1) kodlayan genin mutasyona uğramış olmasıdır.

SOD1, neredeyse tüm ökaryotik canlılarda bulunur ve oksijen radikallerinin neden olduğu oksidatif hasara karşı hücrelere koruma sağlar. SOD1'deki mutasyonlar bu koruma etkisinin ortadan kalkmasına ve geç başlangıçlı motor nöron dejenerasyonuna sebep olabilmektedir [62] Yapılan bir çalışmada SOD1 transgenik farelerde hem anterograd hem de retrograd taşınmada kusurların varlığı gözlenmiştir. [63].

SOD1'in mutasyona uğramasıyla mitokondrinin anterograd taşınımı da inhibe olur, hareketlilik retrograd yöne kayar ve aksonal mitokondri içeriğinin zamanla tükenmesine neden olur, motor nöron fonksiyonunda bozukluklara sebep olabilir. Bu durum, ALS'nin SOD1 ile ilişkili erken patolojilerinden bi-

ridir [64]. 250 ALS hastası üzerinde yapılan genetik tarama çalışmasında hem ailesel hem de sporodik ALS hastalarında Dinaktinin p150 alt biriminde nokta mutasyonu olduğu görülmüştür [65]. Puls ve ark., 2013' e göre DCTN1'deki mutasyonun retrograd taşınmada işlev bozukluğuna sebep olarak motor nöron hastalığına neden olabileceği bildirilmiştir [66].

Yapılan bir başka deneysel çalışmada ise retrograd taşınmadaki değişikliklerin ALS'de görülen nörodejenerasyonunun hızlı başlangıcına sebep olabileceği görülmüştür [67]. Ayrıca dinein yanlış katlanmış proteinlerin temizlenmesine ve hasarlı yapıların aksonal bölgeden çıkarılmasında da görevlidir. ALS'de dinein ile ilgili p150 alt biriminin fonksiyon bozukluğu gelişmesi ile hücre içi agregre protein birikimi görülmektedir [29].

6. Sonuç ve Tartışma

Bu çalışmada motor proteinleri ve aksonal taşınma elemanları ile ilgili bilgiler verilmiş, mekanizmaları anlaşılmasına çalışılmıştır. Aksonal taşınma elemanları olan motor proteinler; kinesin, dinein, miyozin ve hücre iskeleti elemanı mikrotübülünlerin çalışma prensipleri ve bozulma mekanizmaları tartışılmıştır.

Kinesin ve dineinler; hücre iskeleti elemanları üzerinde hareket ederek, hücre içi maddelerin akson ile hücre gövdesi arasında taşınmasını ve gerekli noktaya iletilmelerini sağlamaktadır. Kinesinler, mikrotübüllerin (+) ucuna yani akson terminaline doğru anterograd taşıma yaparken, dineinler mikrotübülün (-) ucuna yani hücre gövdesine doğru retrograd taşınma yaparlar. RNA, vezikül ve diğer organellerin hücre içindeki konumu değiştirmek için yapılan ve enerji kullanılan bir işlemdir.

Motor proteinlerde meydana gelen kusurlar aksonal taşınmada ve dolayısıyla hücre homeostazisinde belirgin kusurlara neden olur. Motor proteinleri kodlayan genlerde mutasyon gelişimi, mikrotübüllerde asetilasyon veya mikrotübül stabilizasyonunun bozulması, motor protein-kargo etkileşiminde hasar gelişmesi, enerji alımında ve kullanımında aksaklıklar gibi hücre içi sorunlar aksonal taşınmayı ve dolayısıyla hücre içi iletimi engelleyebilir.

Hücre içi iletim, hacimce büyük yapı hücreye sahip nöronlar için özellikle önemlidir. Nöronlar, uzun akson dallarına sahip, sinaptik iletim ve nörotransmitter salımı-geri alımını sağlayan merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunan hücrelerdir. Sinaptik iletim

ve elektrokimyasal sinyalizasyon için motor proteinler nörotransmitter veziküllerini mikrotübüller boyunca aksona veya somaya taşıyarak hücre iletimini sağlamaları gerekir. Aynı zamanda yanlış katlanmış protein agregatlarının hücre gövdesine temizlenmek için getirilmesi ve organellerin taşınması da bu mekanizmanın görevlerindedir. Örneğin anterograd taşınmanın azalmasıyla α -sinüklein proteinleri birikerek agregre olur ve Lewy cisimcikleri meydana gelir. Lewy cisimciklerinin dopamin üretim ve salımına engel olması ile ise nörodejeneratif bir hastalık olan Parkinson Hastalığı gelişebilmektedir.

Aksonal taşınmada veya aksonal taşınmada kullanılan yapıları kodlayan genlerde kusur meydana gelmesi ile nöronal hücre ölümleri ve nörodejenerasyonlar meydana gelmektedir. Nörodejenerasyon geri döndürülemez, hücre ölümü ilerleyerek devam eder ve nörodejeneratif hastalıklar ortaya çıkar. Bazı durumlarda ise aksonal taşınmadaki bir kusurun sebebi nörodejeneratif hastalıklar olabilmektedir. HTT genindeki mutasyondan kaynaklanan CAG tekrarı ile protein agregasyonunun geliştiği HH'de, aksonal taşınmada kusurlar meydana gelir. Motor proteinlerin ve aksonal taşınmanın nörodejeneratif hastalıklarda yakın ilgisi olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada motor proteinlerin nörodejeneratif hastalıklar ile olan ilişkisi incelenmiştir. Motor proteinlerde ve aksonal taşınma mekanizması elemanlarında meydana gelen mutasyon veya işlev bozukluğu sonucunda hücre içi iletimin aksayabileceği ve dolayısıyla hücre homeostazisinin sağlanmasının zorlaşabileceği görülmektedir. Aksonal taşınmanın büyük önem taşıdığı sinir sistemi hücrelerinde bu durum geri döndürülemez sonuçlara yol açabilmektedir. Motor proteinlerde işlev bozukluğu sonucunda, nörodejenerasyon ve nörodejeneratif hastalıkların gelişme riski artar.

Bazı nörodejeneratif hastalıklarda motor protein ve aksonal iletim sorunları hastalığın patolojik bir sebebi iken bazen hastalığın bir sonucu durumundadır. Bahsedilen aksonal taşınma kusurları ve ilişkili hastalıklar, Tablo 1 ile özet şeklinde gösterilmiştir.

Sonuç olarak, motor proteinlerinin nörodejeneratif hastalıkların patogenezindeki karmaşık rolü, nöronal fonksiyon ve bütünlüğün korunmasındaki kritik önemlerinin altını çizmektedir. Ortaya çıkan kanıtlar, motor protein fonksiyonundaki bozulmaların, Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıkları gibi bozuklukların karakteristik özelliği olan anormal hücre

Tablo 1. Aksonal Taşıma Kusurları ve İlişkili Hastalıklar Özeti [68]

Aksonal Taşımada Yer Alan Molekül	Protein Adı	Meydana Gelen Hastalık	Fenotip
Kinesin			
Kinesin-1	Amiloid Prekürsör Protein	Alzheimer	Bilinmeyen mekanizma
Kinesin-1	Presenilin	Alzheimer	Kinesin-1'in fosforile olmasıyla membran-bağlı organellere bağlanma mekanizması bozulur.
Kinesin	KIF5A	Amyotrofik Lateral Skleroz	KIF5A mutasyonu
Dinein			
Dinein - dinaktin kompleksi	P1050Glued'i kodlayan G59S geni	Seçici motor nöron kaybı, Kas zayıflığı ve atrofi	G59S geninde mutasyon gelişmesiyle dinein-dinaktin fonksiyonunda bozulma
Mikrotübül			
Mikrotübül Stabilizasyonu	MAP	Alzheimer	Anormal tau birikimi ve mikrotübül fosforilasyonu ile motor protein ve kargo bağlamada bozukluğun gelişmesi
Mikrotübül Asetilasyonu	Huntington	Huntington	Bilinmeyen bir mekanizma ile retrograd ve anterograd iletimler inhibe olur
Mikrotübül Stabilizasyonu	α -sinüklein	Parkinson	α -sinükleinler Lewy cisimciklerini meydana getirir ve hücre homeostazisi bozulur
Mikrotübül Asetilasyonu	LRRK2	Parkinson	Mikrotübül asetilasyonu ile aksonal taşıma inhibe olur
Nörofilament Fosforilasyonu	SOD1	Amyotrofik Lateral Skleroz	SOD1 mutasyonu ile aksonal taşımada kusurlar meydana gelir

re içi taşınmaya, protein toplanmasına ve sinaptik fonksiyon bozukluğuna nasıl katkıda bulunduğunu vurgulamaktadır. Bu moleküler mekanizmalara aydınlatılması ve nörodejeneratif hastalıklara yönelik yeni terapötik stratejilerin gelişmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bi-

limsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirdişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Araştırmacıların Katkı Beyanı

Tasarım – F.N.Z.; Literatür Tarama, Veri Toplama ve Kaynaklar – F.N.Z.; Yorumlama, Yazma ve Düzenleme – F.N.Z.; T.T.K.; Nihai Makalenin Düzenlenmesi ve Revizyonu – T.T.K.

Kaynakça

1. Thakur S, Dhapola R, Sarma P, Medhi B, Reddy DH. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Progress in Molecular Signaling and Therapeutics. *Inflammation*. 2023;46(1):1-17. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01721-1>
2. Przedborski S, Vila M, Jackson-Lewis V. Neurodegeneration: what is it and where are we? *J Clin Invest*. 2003;111(1):3-10. <https://doi.org/10.1172/JCI117522>

3. Jellinger KA. Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update. *J Cell Mol Med.* 2010;14(3):457-87. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01010.x>
4. Demir G, Özen S, Çetin H, Darcan Ş, Gökşen D. Effect of education on impaired hypoglycemia awareness and glycaemic variability in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019;11(2):189. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0009>
5. Brady ST, Morfini GA. Regulation of motor proteins, axonal transport deficits and adult-onset neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis.* 2017;105:273-82. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.04.010>
6. Cason SE, Holzbaur ELF. Selective motor activation in organelle transport along axons. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022;23(11):699-714. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00491-w>
7. Cavalli V, Kujala P, Klumperman J, Goldstein LSB. Sunday Driver links axonal transport to damage signaling. *J Cell Biol.* 2005;168(5):775-87. <https://doi.org/10.1083/jcb.200410136>
8. Goldstein L. Axonal and Dendritic Transport by Dyneins and Kinesins in Neurons. *Encyclopedia of Neuroscience.* 2009;1101-8. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00708-7>
9. Maryann E, Martone MHE. Neuron. *Encyclopedia of the Human Brain.* 2002;3:507-23. <https://doi.org/10.1016/B0-12-227210-2/00245-4>
10. Black MM. Axonal transport: The orderly motion of axonal structures. *Methods Cell Biol.* 2016;131:1-19. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2015.06.001>
11. Maday S, Twelvetrees AE, Moughamian AJ, Holzbaur EL. Axonal transport: cargo-specific mechanisms of motility and regulation. *Neuron.* 2014;84(2):292-309. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.019>
12. Millicamps S, Julien JP. Axonal transport deficits and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(3):161-76. <https://doi.org/10.1038/nrn3380>
13. Coleman M. Molecular signaling: How do axons die? *Adv Genet.* 2011;73:185-217. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380860-8.00005-7>
14. Perlson E, Maday S, Fu MM, Moughamian AJ, Holzbaur EL. Retrograde axonal transport: pathways to cell death? *Trends Neurosci.* 2010;33(7):335-44. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.03.006>
15. Sleight JN, Rossor AM, Fellows AD, Tosolini AP, Schiavo G. Axonal transport and neurological disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(12):691-703. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0257-2>
16. Jellinger KA. Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update. *J Cell Mol Med.* 2010;14(3):457-87. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01010.x>
17. Duke T. Push or pull? Teams of motor proteins have it both ways. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2002;99(10):6521-3. <https://doi.org/10.1073/pnas.112200199>
18. Hirokawa N, Noda Y, Tanaka Y, Niwa S. Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(10):682-96. <https://doi.org/10.1038/nrm2774>
19. Hirokawa N, Tanaka Y. Kinesin superfamily proteins (KIFs): Various functions and their relevance for important phenomena in life and diseases. *Exp Cell Res.* 2015;334(1):16-25. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.02.016>
20. Siddiqui N, Straube A. Intracellular Cargo Transport by Kinesin-3 Motors. *Biochemistry (Mosc).* 2017;82(7):803-15. <https://doi.org/10.1134/S0006297917070057>
21. Hirokawa N, Noda Y. Intracellular transport and kinesin superfamily proteins, KIFs: structure, function, and dynamics. *Physiol Rev.* 2008;88(3):1089-118. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2007>
22. Wang W, Cao L, Wang C, Gigant B, Knossow M. Kinesin, 30 years later: Recent insights from structural studies. *Protein Sci.* 2015;24(7):1047-56. <https://doi.org/10.1002/pro.2697>
23. Gerdes JM, Katsanis N. Microtubule transport defects in neurological and ciliary disease. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(14):1556-70. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5007-5>
24. Hirokawa N, Niwa S, Tanaka Y. Molecular motors in neurons: transport mechanisms and roles in brain function, development, and disease. *Neuron.* 2010;68(4):610-38. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.039>
25. Lu W, Gelfand VI. Moonlighting Motors: Kinesin, Dynein, and Cell Polarity. *Trends Cell Biol.* 2017;27(7):505-14. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.02.005>
26. Olenick MA, Holzbaur EL. Dynein activators and adaptors at a glance. *J Cell Sci.* 2019;132(6):jcs227132. <https://doi.org/10.1242/jcs.227132>
27. Chowdhury S, Ketcham SA, Schroer TA, Lander GC. Structural organization of the dynein-dynactin complex bound to microtubules. *Nat Struct Mol Biol.* 2015;22(4):345-7. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2996>
28. Chevalier-Larsen E, Holzbaur EL. Axonal transport and neurodegenerative disease. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1762(11-12):1094-108. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2006.04.002>
29. Soo KY, Farg M, Atkin JD. Molecular motor proteins and amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2011;12(12):9057-82. <https://doi.org/10.3390/ijms12129057>
30. Odrionitz F, Kollmar M. Drawing the tree of eukaryotic life based on the analysis of 2,269 manually annotated myosins from 328 species. *Genome Biol.* 2007;8(9):R196. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-9-r196>

31. Cooper. GM. Microtubule Motors and Movements, 2000. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9833/>
32. De Vos KJ, Grierson AJ, Ackerley S, Miller CC. Role of axonal transport in neurodegenerative diseases. *Annu Rev Neurosci.* 2008;31:151-73. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.061307.090711>
33. Olanow CW, McNaught K. Parkinson's disease, proteins, and prions: Milestones. *Movement Disorders.* 2011;26(6):1056-71. <https://doi.org/10.1002/mds.23767>
34. Stokin GB, Goldstein LS. Axonal transport and Alzheimer's disease. *Annu Rev Biochem.* 2006;75:607-27. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.103004.142637>
35. Brown A. Axonal Transport. In: Pfaff DW, Volkow ND, editors. *Neuroscience in the 21st Century: From Basic to Clinical.* New York, NY: Springer New York; 2016. p. 333-79. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3474-4>
36. Apostolova LG. Alzheimer Disease. *Continuum (Minneapolis).* 2016;22(2 Dementia):419-34. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000307>
37. Tüylü Küçükkilinç ZT, Odabaşı MD. Alzheimer Hastalığı Tedavisindeki Güncel Yaklaşımlar. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy.* 2021;41(4):266-80. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.955421>
38. Stokin GB, Goldstein LSB. Axonal Transport and Alzheimer's Disease. *Annual Review of Biochemistry.* 2006;75(Volume 75, 2006):607-27. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.103004.142637>
39. García-Morales V, González-Acedo A, Melguizo-Rodríguez L, Pardo-Moreno T, Costela-Ruiz VJ, Montiel-Troya M, Ramos-Rodríguez JJ. Current understanding of the pathophysiology, diagnosis and therapeutic approach to Alzheimer's disease. *Biomedicines.* 2021 Dec 14;9(12):1910. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121910>
40. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology.* 2013;12(4):357-67. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9)
41. Gunawardena S, Goldstein LSB. Cargo-carrying motor vehicles on the neuronal highway: Transport pathways and neurodegenerative disease. *Journal of Neurobiology.* 2004;58(2):258-71. <https://doi.org/10.1002/neu.10319>
42. Roy S, Zhang B, Lee VM, Trojanowski JQ. Axonal transport defects: a common theme in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol.* 2005;109(1):5-13. <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0952-x>
43. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3(1):17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
44. Saha AR, Hill J, Utton MA, Asuni AA, Ackerley S, Grierson AJ, et al. Parkinson's disease α -synuclein mutations exhibit defective axonal transport in cultured neurons. *Journal of Cell Sci.* 2004;117(7):1017-24. <https://doi.org/10.1242/jcs.00967>
45. Tunçel F, Atasever Arslan B. Axonal Transport of Alpha Synuclein fibrils in Parkinsons Disease. *The J Neuro Behav Sci.* 2018;1. <https://doi.org/10.5455/JNBS.1530369473>
46. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's Disease: Mechanisms and Models. *Neuron.* 2003;39(6):889-909. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00568-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00568-3)
47. Chung CY, Koprach JB, Siddiqi H, Isacson O. Dynamic Changes in Presynaptic and Axonal Transport Proteins Combined with Striatal Neuroinflammation Precede Dopaminergic Neuronal Loss in a Rat Model of AAV α -Synucleinopathy. *J Neurosci.* 2009;29(11):3365-73. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5427-08.2009>
48. Rui Q, Ni H, Li D, Gao R, Chen G. The Role of LRRK2 in Neurodegeneration of Parkinson Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(9):1348-57. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180222165418>
49. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):83-98. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70245-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70245-3)
50. Walker FO. Huntington's disease. *The Lancet.* 2007;369(9557):218-28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60111-1)
51. Schulte J, Littleton JT. The biological function of the Huntingtin protein and its relevance to Huntington's Disease pathology. *Curr Trends Neurol.* 2011;5:65-78. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.003>
52. Li S-H, Li X-J. Huntington and its Role in Neuronal Degeneration. *The Neuroscientist.* 2004;10(5):467-75. <https://doi.org/10.1177/1073858404266777>
53. Brady ST, Morfini GA. Regulation of motor proteins, axonal transport deficits and adult-onset neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis.* 2017;105:273-82. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.04.010>
54. Gauthier LR, Charrin BC, Borrell-Pagès M, Dompierre JP, Rangone H, Cordelières FP, et al. Huntingtin Controls Neurotrophic Support and Survival of Neurons by Enhancing BDNF Vesicular Transport along Microtubules. *Cell.* 2004;118(1):127-38. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.06.018>
55. Engelender S, Sharp AH, Colomer V, Tokito MK, Lanahan A, Worley P, et al. Huntingtin-associated Protein 1 (HAP1) Interacts with the p150Glued Bubunit of Dynactin. *Hum Mol Genet.* 1997;6(13):2205-12. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.13.2205>

56. Taran AS, Shuvalova LD, Lagarkova MA, Alieva IB. Huntington's Disease-An Outlook on the Interplay of the HTT Protein, Microtubules and Actin Cytoskeletal Components. *Cells*. 2020;9(6). <https://doi.org/10.3390/cells9061514>
57. Li SH, Lam S, Cheng AL, Li XJ. Intranuclear huntingtin increases the expression of caspase-1 and induces apoptosis. *Hum Mol Genet*. 2000;9(19):2859-67. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.19.2859>
58. Neusch C, Bähr M, Schneider-Gold C. Glia cells in amyotrophic lateral sclerosis: New clues to understanding an old disease? *Muscle & Nerve*. 2007;35(6):712-24. <https://doi.org/10.1002/mus.20768>
59. Corona JC, Tovar-y-Romo LB, Tapia R. Glutamate excitotoxicity and therapeutic targets for amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Ther Targets*. 2007;11(11):1415-28. <https://doi.org/10.1517/14728222.11.11.1415>
60. Brenner D, Yilmaz R, Müller K, Grehl T, Petri S, Meyer T, et al. Hot-spot KIF5A mutations cause familial ALS. *Brain*. 2018;141(3):688-97. <https://doi.org/10.1093/brain/awx370>
61. Nicolas A, Kenna KP, Renton AE, Ticozzi N, Faghri F, Chia R, et al. Genome-wide analyses identify KIF5A as a novel ALS gene. *Neuron*. 2018;97(6):1268-83. e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.027>
62. Williamson TL, Bruijn LI, Zhu Q, Anderson KL, Anderson SD, Julien J-P, et al. Absence of neurofilaments reduces the selective vulnerability of motor neurons and slows disease caused by a familial amyotrophic lateral sclerosis-linked superoxide dismutase 1 mutant. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(16):9631-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.16.9631>
63. Morfini GA, Burns M, Binder LI, Kanaan NM, LaPointe N, Bosco DA, et al. Axonal transport defects in neurodegenerative diseases. *J Neurosci*. 2009;29(41):12776-86. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3463-09.2009>
64. De Vos KJ, Chapman AL, Tennant ME, Manser C, Tudor EL, Lau KF, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants perturb fast axonal transport to reduce axonal mitochondria content. *Hum Mol Genet*. 2007;16(22):2720-8. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm226>
65. Münch C, Sedlmeier R, Meyer T, Homberg V, Sperfeld AD, Kurt A, et al. Point mutations of the p150 subunit of dynactin (DCTN1) gene in ALS. *Neurology*. 2004;63(4):724-6. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000134608.83927.b1>
66. Puls I, Jonnakuty C, LaMonte BH, Holzbaur ELF, Tokito M, Mann E, et al. Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nat Genet*. 2003;33(4):455-6. <https://doi.org/10.1038/ng1123>
67. Perlson E, Jeong GB, Ross JL, Dixit R, Wallace KE, Kalb RG, et al. A switch in retrograde signaling from survival to stress in rapid-onset neurodegeneration. *J Neurosci*. 2009;29(31):9903-17. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0813-09.2009>
68. Guo W, Stoklund Dittlau K, Van Den Bosch L. Axonal transport defects and neurodegeneration: Molecular mechanisms and therapeutic implications. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;99:133-50. <https://doi.org/10.1016/j.semedb.2019.07.010>