





# Mikrotübül Yapı, Organizasyon ve Hataları: Spinal Musküler Atrofi ve Amyotrofik Lateral Skleroz

## Microtubule Structure, Organization and Defects: Spinal Muscular Atrophy and Amyotrophic Lateral Sclerosis

 Gamze BORA<sup>a</sup>,  
 Dila KOYUNOĞLU<sup>a</sup>,  
 Merve SUNGUROĞLU<sup>a</sup>,  
 Hayat ERDEM YURTER<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Biyoloji AD,  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara, TÜRKİYE

Received: 22.11.2018  
Received in revised form: 27.02.2019  
Accepted: 12.03.2019  
Available online: 15.03.2019

Correspondence:  
Gamze BORA  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyoloji AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
gamzeb@hacettepe.edu.tr

**ÖZET** Mikrotübüller, mikrofilamentler ve ara filamentler ile birlikte hücre iskeletini oluşturmaktadır. Alfa ve beta tübülün proteinlerinin biraraya gelmesiyle oluşan mikrotübüller, içi boş ve silindirik yapılar olup dinamik özellik göstermekte, polimerizasyon ile uzamakta, depolimerizasyon ile kısalmaktadır. Mikrotübüllerin yapısal düzenlenmesinde, farklı tübülün izotiplerinin yanı sıra tübülün post-translasyonel modifikasyonları (asetilasyon, detirozinasyon vb) ile mikrotübüle bağlanan proteinler (MAP1B, TAU, statmin vb) rol oynamaktadır. Mikrotübüller hücre morfolojisinin belirlenmesi, hücre içinde organel, vezikül ve makromoleküllerin (RNA, protein) taşınması, hücre bölünmesi, hücre farklılaşması ve hücre göçünde görev almaktadır. Bu nedenle, mikrotübül iskeletinin doğru kurulması, korunması ve yapısının düzenlenmesi farklı hücre fonksiyonlarının yerine getirilebilmesi için gereklidir. Nöronlar gibi uzun ömürlü ve özelleşmiş morfolojiye sahip hücrelerde ise mikrotübül stabilitesinin korunması yapı ve fonksiyon açısından önem taşımaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, mikrotübül iskelet hatalarının farklı nörodegeneratif hastalıkların patomekanizmasında yer aldığı ve ortak olarak akzonal transportun bozulduğuna dair bulgular elde edilmiştir. Saptanan hataların, tübülün ya da mikrotübül ile ilişkili proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların yanı sıra bu proteinlerdeki ifade veya post-translasyonel modifikasyon değişiklikleri nedeniyle de ortaya çıkabileceği saptanmıştır. Bu derlemede, mikrotübüllerin yapısı ve organizasyonunu düzenleyen temel mekanizmalar özetlenmiş, ayrıca mikrotübül iskeleti hatalarının görüldüğü nörodegeneratif hastalıklara örnek olarak Spinal müküler atrofi'ler (proksimal SMA, SMALED1 ve SMALED2) ve Amyotrofik lateral skleroz'a (ALS) ait literatürde yer alan bulgular sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Tübülün; mikrotübüller; SMA; ALS

**ABSTRACT** Microtubules are one of the basic elements of the cytoskeleton together with microfilaments and intermediate filaments. Microtubules are hollow cylindrical structures, which are formed by alpha and beta-tubulin proteins. Microtubules are dynamic structures, which grow by polymerization and shrink by depolymerization. Structure of microtubules is regulated by different tubulin isotypes as well as post-translational modifications of tubulin (acetylation, detyrosination etc.) and microtubule-regulating proteins (MAP1B, TAU, stathmin, etc.). Microtubules plays role in cellular morphology, intracellular organelle, vesicle and macromolecules (RNA, protein) transport, cell division, cell differentiation and cell migration as well. Therefore, the correct establishment and maintenance of microtubule structure are necessary for the different cellular functions. Maintenance of microtubule stability is structurally and functionally important for long-lived cells having specialized morphology like neurons. Recent studies have shown that microtubule defects are involved in the pathomechanism of different neurodegenerative diseases. Impaired axonal transport has been proposed as a common mechanism for such diseases. Microtubule defects can occur due to mutations in genes encoding tubulin or associated proteins as well as changes in expression or post-translational modifications of these proteins. In this review, the basic mechanisms which regulate microtubule structure and organization are summarized together with its defects in neurodegenerative diseases; spinal muscular atrophies (proximal SMA, SMALED1 and SMALED2) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

**Keywords:** Tubulin; microtubules; SMA; ALS

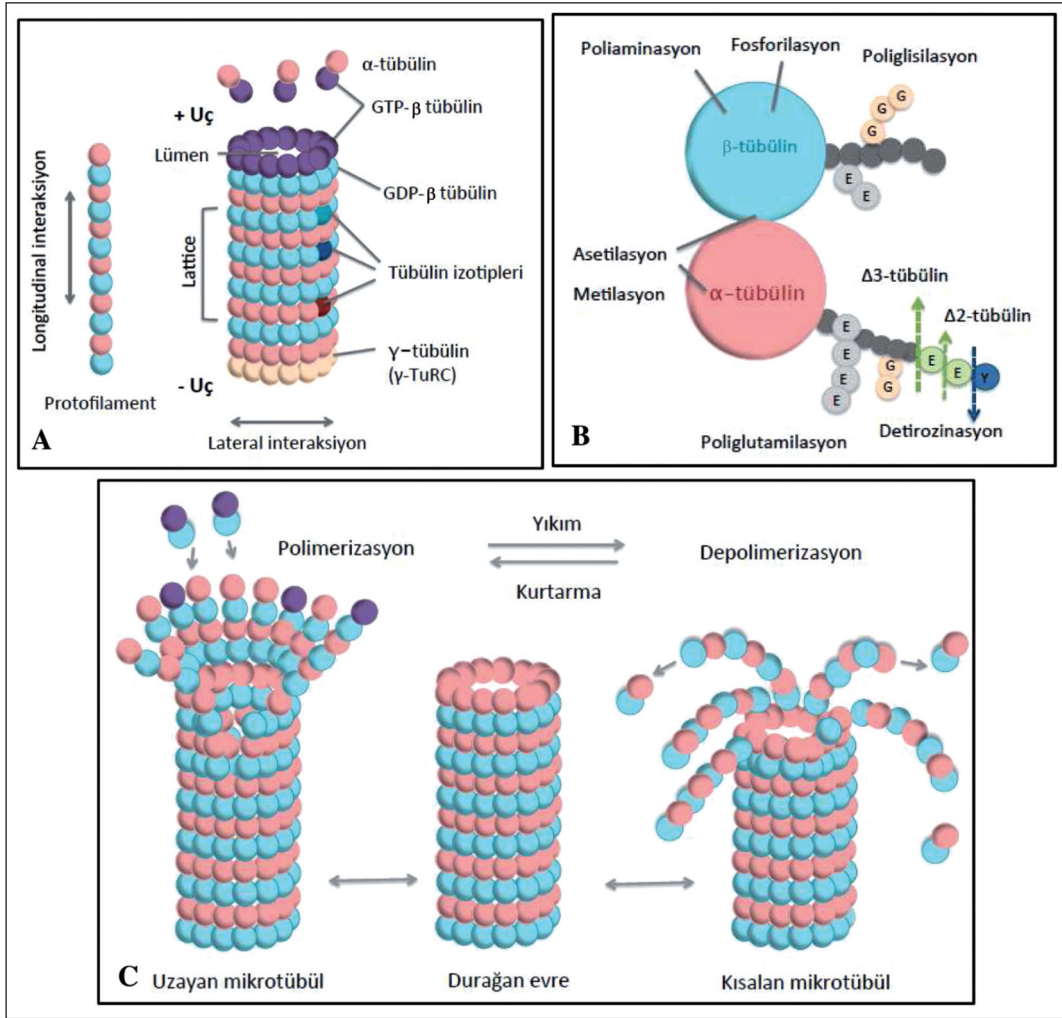
Ökaryotik hücrelerin temel iskelet elemanlarından olan mikrotübüller, mikrofilamentler (aktin filament) ve ara filamentlerle birlikte hücre içerisindeki iskelet ağını oluşturmaktadır. Mikrotübüller; hücre morfolojisinin kurulması/korunması, organellerin yerleşimlerinin belirlenmesi, hücre bölünmesi sırasında kromozomların hareketinin sağlanması, hücre içinde organellerin ve makromoleküllerin (protein, RNA, vesikül vb) transportunun sağlanması, hücre farklılaşması ve göçünde görev alırlar. Mikrotübüllerin yapısal düzenlenmesi tübülün proteinleri, mikrotübüle bağlanan proteinler ve düzenleyici sinyal yolları ile sağlanmaktadır. Hücre tipine göre değişiklik gösterebilen mikrotübüllerin yapısı ve organizasyonu, hücrenin biyolojik fonksiyonlarını doğrudan etkilemektedir. Nöronlar gibi özelleşmiş morfolojiye sahip hücrelerde mikrotübül iskeletinin doğru kurulması ve korunması, akzon ve dendritlerde organel, vezikül, makromolekül transportu ve sinyal iletiminin sağlanması açısından önemlidir. Nöronlarda ilerleyici yapısal ve fonksiyonel kayıplar görülen, farklı etiyolojilere sahip nörodejeneratif hastalıklarda mikrotübül hataları görülmektedir. Bu derlemede mikrotübüllerin yapısı, organizasyonu ve nörodejeneratif hastalıklardan Spinal müsküler atrofi ve Amyotrofik lateral skleroz'da saptanan mikrotübül iskelet hataları özetlenmiştir.

## MİKROTÜBÜL YAPISI VE ORGANİZASYONU

Mikrotübüller, alfa ( $\alpha$ ) ve beta ( $\beta$ ) tübülün proteinlerinin biraraya gelmesiyle oluşan, içi boş silindirik polimerlerdir.  $\alpha$  ve  $\beta$  tübülün proteinleri heterodimer oluşturmakta, bu heterodimerler belli bir yönde birbiri ardına eklenerek protofilamentleri meydana getirmektedir. 13 adet protofilamentin lateral olarak etkileşmesiyle mikrotübül yapısı kurulmaktadır.  $\alpha$  ve  $\beta$  tübülün proteinlerinin belirli bir yönde birbiri ardına eklenmeleri mikrotübüllere polar özellik kazandırmakta, bir uçları pozitif, diğer uçları ise negatif uç olarak adlandırılmaktadır.  $\alpha$  tübülün proteinleri negatif uç,  $\beta$  tübülün proteinleri ise pozitif uç yönünde yerleşim göstermektedir. Tübülün heterodimerlerinin uzayan mikrotübüle eklenmesi (*polimerizasyon*) ve ayrılması

(*depolimerizasyon*) pozitif uca daha fazla gerçekleşmektedir (Şekil 1, Tablo 1). Mikrotübüllerin negatif uçları ise, pozitif uçlarına göre daha stabil olup çeşitli hücresel yapılarla bağlantı gösterirler. Mikrotübüllerin oluştuğu (*nucleation*) ve negatif uçlarının bağlandığı bölgelere genel olarak Mikrotübül organizasyon merkezi (MTOC) adı verilmektedir. Bölünen hayvan hücrelerinde MTOC çoğunlukla sentrozom olmakla birlikte mikrotübüllerin negatif uçlarının sentrozom dışında Golgi cisimciğine veya çekirdek zarına da bağlanabildiği, ayrıca sitoplazmada serbest olarak da bulunabildikleri bilinmektedir. Çeşitli protein kompleksleri tarafından kurulan MTOC'un temel proteini gamma ( $\gamma$ ) tübülüdür.  $\gamma$ -tübülün, bir ring kompleksi içerisinde ( $\gamma$ -TuRC) yer almakta ve MTOC'da yer alan diğer proteinlerle etkileşerek mikrotübüllerin oluşumunu ve negatif uçların kapatılarak stabilizasyonunu sağlamaktadır. Mikrotübül organizasyonu hücre tipine, hücre döngüsü evresine veya farklılaşma aşamasına göre değişiklik göstermektedir. Mikrotübül ağı fibroblastlar gibi bölünen hücrelerde çoğunlukla radial yerleşim gösterirken nöron ya da epitel gibi farklılaşmış hücrelerde paralel/antiparalel yerleşim göstermektedir.<sup>1-3</sup>

Mikrotübüller dinamik yapılar olup polimerizasyon ile uzamakta ve depolimerizasyon ile kısalmaktadır. *Dinamik instabilite* olarak adlandırılan bu özelliğin temelini,  $\alpha$  ve  $\beta$  tübülün heterodimerlerinin longitudinal ve lateral etkileşimleri oluşturmaktadır. Bu dinamizmin düzenlenmesinde GTP hidrolizi önemli rol oynamaktadır. GTP bağlı  $\beta$  tübülün (GTP- $\beta$  tübülün) içeren heterodimerler, mikrotübülün uzayan ucuna bağlanmakta ve GTP hidrolizini indüklemektedir. Hidroliz sonucu oluşan GDP- $\beta$  tübülünün kararsız olması ve depolimerizasyona eğimli olması nedeniyle GDP- $\beta$  tübülün mikrotübül kafes (*lattice*) kısmında kalmaktadır (Tablo 1). Bu gözlemler sonucu "GTP-başlık" (*gap*) modeli öne sürülmüş olup bu modele göre mikrotübüller hidroliz olmayan GTP- $\beta$  tübülün proteinlerinin mikrotübüllerin uç kısmını başlık şeklinde kaplaması sayesinde uzayabilmektedir.<sup>1,4</sup>



ŞEKİL 1: A) Mikrotübül yapısı, B) tübülün post-translasyonel modifikasyonları ve C) dinamik instabilitenin şematik gösterimi (1 ve 6. kaynaklardan modifiye edilmiştir).

TABLO 1: Mikrotübül ile ilişkili terimler sözlüğü.

<i>Polimerizasyon ve Growing:</i>	Tübülün heterodimerlerinin mikrotübül yapısına eklenmesi (polimerizasyon) sonucunda uzama ( <i>growing</i> )
<i>Depolimerizasyon ve Shrinkage:</i>	Tübülün heterodimerlerinin mikrotübül yapısından ayrılması (depolimerizasyon) sonucu kısılma ( <i>shrinkage</i> )
<i>Catastroph (yıkım):</i>	Uzayan mikrotübülün kısılması
<i>Rescue (kurtarma):</i>	Kısılmış olan mikrotübülün uzaması
<i>Mikrotübül lattice (kafes):</i>	Mikrotübülün uçları dışında kalan orta kısımları
<i>Dinamik instabilite:</i>	Mikrotübülün döngüsel olarak uzaması ve kısılması

## TÜBÜLİN PROTEİNLERİ VE POST-TRANSLASYONEL MODİFİKASYONLARI

Mikrotübül yapısında yer alan tübülün proteinleri hücre tipine ve gelişimsel dönemlere göre farklılık göstermektedir. α ve β tübülün proteinlerini kodlayan çok sayıda gen bulunmakta olup memelilerde 9 adet α ve 9 adet β tübülün izotipi tanımlanmıştır.<sup>5</sup> Tübülün proteinlerinin amino uç-

ları mikrotübülün iç boşluğuna doğru yerleşerek GTP ile etkileşmekte, karboksil uçları ise mikrotübülün dış yüzeyine doğru yerleşip mikrotübüllerin diğer proteinler ile etkileşimini sağlamaktadır. Farklı tübülün izotiplerinin yanı sıra, α ve β tübülün proteinlerinin amino ve karboksil uçlarında çeşitli post-translasyonel modifikasyonlar gerçekleşmektedir (Şekil 1). Post-translasyonel modifikas-

yonlar, tübülün izotipleri ile birlikte mikrotübülün biyolojik fonksiyonlarını etkileyen "tübülün kodu" oluşturmaktadır.<sup>5-7</sup> Post-translasyonel modifikasyonların en sık görülenleri asetilasyon, detirozinasyon, delta2-tübülün, delta3-tübülün, poliglutamilasyon, poliaminasyon, poliglisilasyon, fosforilasyon, palmitolasyon ve ubikutinasyondur. Amino ve karboksil uçlarındaki özgül amino asitlerde gerçekleşen bu modifikasyonların bir kısmı geri dönüşümlü olup enzimatik olarak katalizlenmektedir.<sup>8-10</sup> Modifikasyonların çoğunun mikrotübül yapısı oluştuktan sonra gerçekleşmesi nedeniyle stabil mikrotübüllerde dinamik olanlardan daha fazla modifikasyon bulunmaktadır.

Üzerinde en çok çalışılan tübülün modifikasyonları asetilasyon ve detirozinasyondur. Asetilasyon,  $\alpha$  tübülünün amino ucunda bulunan 40. lizin (K40) amino asitinden gerçekleşmekle birlikte proteomik çalışmalar başka asetilasyon bölgeleri olduğunu da göstermiştir. Asetilasyon, tübülün asetil transferaz (TAT), deasetilasyon ise histon deasetilaz 6 (HDAC6) ve sirtuin 2 (SIRT2) enzimleri tarafından katalizlenmektedir.<sup>6,9</sup> Asetilasyon mikrotübülün lümeninde gerçekleşen bir modifikasyon olup fonksiyonu tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte uzun ömürlü ve stabil mikrotübüllerin asetil tübülince zengin olduğu ve asetilasyonun mikrotübülleri mekanik stress nedeniyle oluşan hasara karşı koruduğu bildirilmiştir.<sup>11</sup>  $\alpha$  tübülün proteinleri (insan TUBA4A ve TUBA8 hariç) karboksil ucunda tirozin amino asidi olacak şekilde sentezlenmekte, ancak mikrotübül yapısına katıldıktan sonra tirozin amino asidi Vasohibin/SVBP enzim kompleksi tarafından çıkartılmaktadır.<sup>12</sup> Bu olaya detirozinasyon adı verilmektedir. Depolimerize olan mikrotübüllerden ayrılan  $\alpha$  tübülün proteinlerine tübülün tirozin ligaz (TTL) enzimi tekrar tirozini eklemektedir. Detirozinlenmiş mikrotübüllerin yarı ömrünün tirozinlenmiş mikrotübüllerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Detirozinasyon ile karboksil ucundaki tirozinin çıkartılması alfa tübülünün uç kısmında glutamat amino asitinin yer almasına neden olmaktadır. Uçtaki glutamat amino asidi de sitozolik karboksipeptidaz (CCP1-6) enzimleri tarafından geri dönüşümsüz olarak kesilerek çıkartılmaktadır. Delta2-tübülün olarak adlandırılan bu modifikasyon tipinin fonksiyonu tam olarak anlaşılammış olmakla

birlikte uzun ömürlü mikrotübüllerde sık görüldüğü bildirilmiştir.  $\alpha$  ve  $\beta$  tübülün proteinlerinin karboksil uçlarında yer alan amino asitlerde glutamilasyon ve glisilasyon tipi modifikasyonlar görülebilmektedir. Her iki modifikasyon da peptit yan zinciri oluşturmalarından dolayı polimodifikasyonlar olarak adlandırılmakta olup TTL-benzeri proteinler tarafından katalizlenmektedir. Poliglutamilasyonda karboksil uca glutamat amino asitleri eklenmekte olup nöronal farklılaşma sırasında poliglutamilasyon artmaktadır. Karboksil uç yönüne glisin yan zinciri eklenmesi olan poliglisilasyon ise sil ve flagella yapısında çok görülmektedir. Tübülün post-translasyonel modifikasyonlarından fosforilasyon, metilasyon, glikozilasyon, glikasyon, palmitoyilasyon, ubikutinasyon ve sumolasyon ile ilgili olarak literatürde daha az çalışma bulunmakta olup belli bir tübülün proteinine, hücre tipine, hücresel kompartmana özgü olarak ya da geçici olarak gerçekleşmektedir. Tübülün post-translasyonel modifikasyonları, mikrotübüle bağlanarak yapı ve fonksiyonu düzenleyen proteinlerin ayrıca diğer hücre iskelet elemanlarının mikrotübül ile etkileşimlerini düzenlemektedir.<sup>6,9,10</sup>

#### MİKROTÜBÜL İLE İLİŞKİLİ/DÜZENLEYİCİ PROTEİNLER

Mikrotübüllerin yapısını/fonksiyonunu düzenleyen proteinler; klasik mikrotübül-asosiyasyon proteini (MAP proteinleri, ör; TAU, MAP2, MAP1A, B, S vb), pozitif uç proteinleri (+TIP proteinleri, ör; EB1-3, CLIP170, CLASP, APC vb), negatif uç proteinleri (ör; BICD1, DSP vb.), toplayıcı proteinler (*bundling* proteinler, ör; kinezin 5, MAP65 vb.), destabilize edici proteinler (ör; statmin, kinezin 8, 13), yıkıcı proteinler (*severing* proteinler, ör; katanin, spastin vb.) ve motor proteinler (ör; kinezin 1, dinein) olarak gruplandırılmaktadır.<sup>13</sup> Bu proteinler mikrotübüle ya da serbest tübülün proteinlerine bağlanabilmekte, farklı proteinler birbirlerinin mikrotübül ile etkileşimini kontrol edebilmektedir.<sup>13,14</sup> Bu sayede mikrotübüllerin yapı ve fonksiyonu hassas olarak düzenlenebilmektedir. Örneğin; klasik MAP proteinlerinden olan MAP1B, pozitif uç proteinlerinden EB1 ve EB3'ün mikrotübülün uçlarına bağlanmasını kontrol etmektedir.<sup>15</sup> Benzer şe-

kilde, mikrotübül-stabilize edici proteinlerden olan tau, motor proteini olan kinezin-1'in hareketini inhibe etmekte, ancak yine stabilizasyonda görevli proteinlerden olan MAP7'nin, tau yerine bağlanması ile inhibisyon ortadan kalkmaktadır.<sup>16</sup>

## NÖRONAL MİKROTÜBÜLLER VE İSKELET HATALARI

Nöronlarda bulunan mikrotübül iskeleti farklılaşma, nöron morfolojisinin kurulması ve korunması, hücre içi akzonal/dendritik transport ve sinyal iletiminde görev almaktadır. Hücre içerisindeki mikrotübüllerin yerleşimleri, boyları ve stabiliteleri değişkenlik göstermektedir. Akzonal mikrotübüller, uzayan pozitif uçları büyüme bölgesi, negatif uçları hücre gövdesi yönünde olacak şekilde yerleşim göstermektedir. Dendritlerde ise mikrotübülün pozitif ve negatif uçlarının belirli bir yönü bulunmamaktadır.<sup>1,17</sup> Mikrotübüller genellikle tüm akzon ya da dendrit boyunca uzamayıp bazıları birkaç mikrometre, bazıları ise 100 mikrometre uzunlukta olabilmektedir. Uzun mikrotübüller akzon/dendrit kısılmasını engellemekte ve organel transportunda görev almaktadır. Kısa mikrotübüller ise daha hareketli olup uzun mikrotübülleri oluşturabileceği gibi kısmen ya da tamamen depolimerize olabilmektedir. Nöronal mikrotübüllerde asetilasyon, detirozinasyon, delta2-tübülün ve poliglutamilasyon tipi modifikasyonlar sık görülmektedir.<sup>6</sup>

Nöronlar uzun ömürlü ve özelleşmiş morfolojiye sahip hücrelerdir. Bu nedenle stabil mikrotübül yapısının kurulması ve korunması, düzgün fonksiyon görebilmeleri açısından önemlidir. Nörodejeneratif hastalıklarda ortak olarak saptanan akzonal transport hataları mikrotübül disregülasyonu ile ilişkilendirilmektedir.<sup>17,18</sup> Mikrotübül iskelet hataları;

- (1) túbülün proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar (Túbülinopatiler),
- (2) mikrotübül ile ilişkili proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar,
- (3) ilişkili proteinlerde ifade/post-translasyonel modifikasyon değişiklikleri,

(4) túbülün proteinlerindeki post-translasyonel modifikasyon değişikliklikleri gibi nedenlerle ortaya çıkabilmektedir.

## SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİLER (SMA)

Klinik olarak heterojen bir grup olan Spinal müsküler atrofiler'in en sık görülen proksimal formu, 5q13.3 kromozom bölgesinde yer alan *Survival of Motor Neuron 1 (SMN1)* genindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkan kalıtsal nörodejeneratif bir hastalıktır.<sup>19</sup> Hastalarda omurilikte bulunan alfa motor nöronlar dejenere olmakta ve proksimal kaslarda simetrik zayıflık ve atrofi görülmektedir. Hastalığın fenotipik olarak ciddi ve hafif formları bulunmaktadır (SMA tip I OMIM #253300; SMA tip II OMIM #253550, SMA tip III OMIM#253400; SMA tip IV OMIM #27115).<sup>20,21</sup> SMA hastalarının %90-94'ünde *SMN1* geninin 7 ve 8. ekzonlarında bulunan homozigot delesyonlar nedeniyle bu genin ürünü olan *survival motor nöron (SMN)* proteini fonksiyon gösterememektedir.<sup>22</sup> Hücre kültürü ve hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, SMN proteini eksikliğinde nöron morfolojisinin, akzon uzamasının, uzantıların yerleşiminin, dallanmasının ve akzonal transportun bozulduğu gösterilmiş ve hatalar hücre iskeleti ile ilişkilendirilmiştir.<sup>23-27</sup>

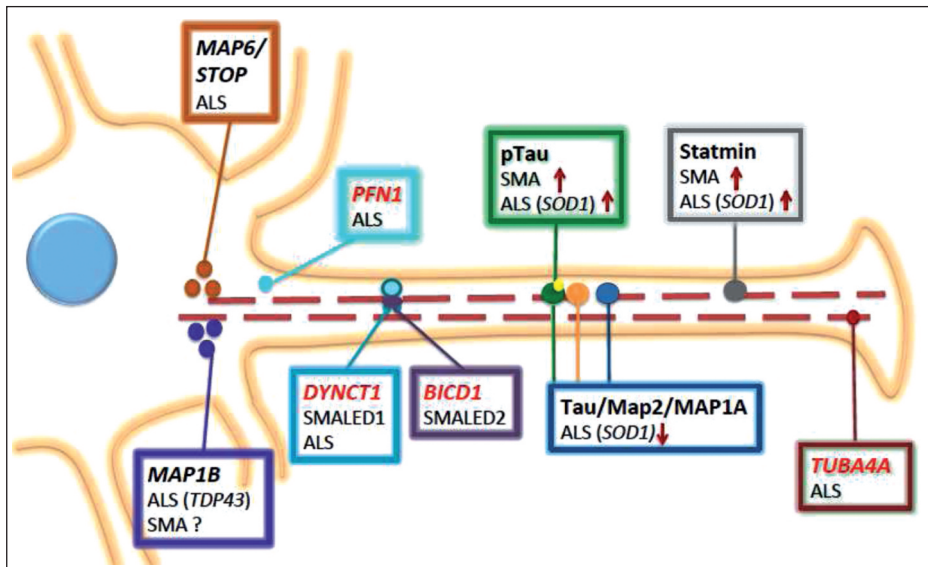
Araştırmalar SMN eksikliğinde aktin iskeleti, ara filamentler ve mikrotübüllerde kontrole göre anlamlı değişiklikler olduğunu göstermektedir. SMA'lı fare modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada, karın kasını inerve eden nöronların presinaptik terminalinde mikrotübüllerin dağınık yerleşim gösterdiği saptanmıştır. Kontrol farelerde ise mikrotübüllerin sadece erken postnatal dönemde dağınık yerleşim gösterdiği, ilerleyen dönemde kalın ve ince demetler halinde organize olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, SMA'lı farelerde gelişim sırasında mikrotübül mimarisinin kurulmasında hatalar olduğuna işaret etmiştir.<sup>28</sup> SMN ifadesi siRNA ile baskılanmış motor nöron benzeri fare NSC34 hücre hattında ve SMA'lı fare modelinde, mikrotübül depolimerizasyonundan sorumlu olan statmin proteinin ifadesi kontrole göre yüksek bulunmuştur. SMN eksikliğinde mikrotübül polimerizasyonunda ve akzonlardaki mitokondri transportunda görülen hatalar statmin gen ifadesi-

nin baskılanmasıyla düzeltilebilmiştir. Ancak SMA'lı fare modelinde statmin geni *knock-out* edildiğinde farelerin yaşam uzunluklarının değişmediği gözlenmiştir.<sup>29,30</sup> SMA'lı farelerin motor nöronlarında olduğu gibi hastaların omurilik dokularında da, mikrotübül stabilitesini sağlayan Tau proteininin serin202 ve threonin205 epitoplarından fosforilasyonunun arttığı bildirilmiş, diğer taupatilerden farklı olarak fosforilasyon artışının tau birikimine neden olmadığı gösterilmiştir. Tau *knock-out*'unun, SMA'lı farede görülen sinir-kas kavşağı denervasyonu ile motor nöron dejenerasyonunu düzeltebildiği saptanmıştır.<sup>31</sup> Mikrotübüller ile ilgili olarak grubumuzun yaptığı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, SMN eksikliğinde mikrotübül stabilitesinden sorumlu MAP1B proteininin ifade ve post-translasyonel modifikasyonunda değişiklikler saptanmış olup konu ile ilgili araştırmalarımız devam etmektedir (henüz yayınlanmamış veri). SMA hastalığında mikrotübül iskeletinde saptanan değişikliklerin nedenlerinin ve fonksiyonel sonuçlarının araştırılması, SMN eksikliğinde bozulan hücresel mekanizmaların tam olarak anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Mikrotübül hataları, *SMN1* geni mutasyonlarından kaynaklanmayan diğer SMA tiplerinde de bildirilmiştir. Alt bacak kaslarında zayıflık ve atrofi ile karakterize olan otozomal dominant *lower*

*extremity-predominant* 1, spinal müsküler atrofi hastalığı (SMALED1 OMIM # 158600), 14q32 kromozom bölgesinde yerleşim gösteren *DYNC1H1* genindeki mutasyonlar nedeni ile ortaya çıkmaktadır. *DYNC1H1* geni, mikrotübüle bağlanan motor proteinlerden dinein ağır zincirini kodlamaktadır. SMALED1 hastalarına ait fibroblast hücreleri ile yapılan bir çalışmada, *DYNC1H1* mutasyonlarının ATP varlığında dinein kompleksinin mikrotübül bağlantısını azalttığı ve kompleksin stabilitesini değiştirdiği bildirilmiştir.<sup>32</sup> Mikrotübül hatası saptanan diğer bir SMA tipi ise otozomal dominant *lower extremity-predominant* 2, spinal müsküler atrofi hastalığıdır (SMALED2 OMIM #615290). SMALED2, 9q22.31 kromozom bölgesinde yerleşim gösteren *bicaudal D2* (*BICD2*) geni mutasyonları nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bu genin ürünü olan BICD2 proteini, mikrotübül motor proteinleri için adaptor görevi görmekte olup motor proteinlerle kargo bağlantılarının kurulmasını sağlamaktadır. Hastalara ait fibroblast hücreleri ve fare primer motor nöron kültürü ile yapılan çalışmalarda *BICD2* mutasyonlarının mikrotübül stabilitesini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>33</sup>

Farklı SMA formları ile gerçekleştirilen çalışmalarda hücre iskelet elemanlarında hatalar olduğu saptanmış ve elde edilen bulgular bu alanda detaylı araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir (Şekil 2).



ŞEKİL 2: SMA ve ALS hastalıklarında mikrotübül iskeleti ile ilişki saptanan hataların şematik gösterimi. Mutasyon saptanan genler kırmızı ile gösterilmiştir. Ok ile gösterilenler protein/fosfo-protein düzeylerindeki değişiklikleri ifade etmektedir.

## AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ (ALS)

*Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)*, ileri yaşlarda ortaya çıkan, motor korteks, beyin kökü ve omurilik motor nöron dejenerasyonu ile karakterize ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Genetik ve klinik olarak heterojen bir hastalık grubu olan ALS'nin %90'u sporadik, %10'u ailesel (FALS) olarak ortaya çıkmakta olup otozomal dominant kalıtım paterni görülmektedir.<sup>34</sup> ALS hastalığıyla ilişkili olarak 40'tan fazla gen tanımlanmıştır. Hastalığın biyolojisi hala araştırılmakla birlikte, protein stabilite ve degradasyon hatalarının, RNA ve DNA'ya bağlanan proteinlerde ifade değişikliklerinin ve hücre iskeleti hatalarının hastalık patomekanizmasında rol oynadığı bilinmektedir. *In vitro* ve *in vivo* ALS modelleri ile yapılan çalışmalarda akzonal transportun bozulduğunun gösterilmesi ve iskelet ile ilişkili bazı genlerde mutasyonların saptanmış olması hücre iskeleti hatalarının ALS'nin başlamasına ya da ilerlemesine katkısı olabileceğini düşündürmektedir.<sup>35</sup>

ALS'ye neden olduğu bilinen ve hücre iskelet dinamiğini etkileyen genlere ait bilgiler aşağıda özetlenmiştir (Şekil 2).

**TUBA4A geni:** Mikrotübül yapısında yer alan alfa tübülün izoformunu (alfa tübülün 4A) kodlamaktadır. Ailesel ALS hastalarının ekzom dizileme çalışmasında, 2q35 kromozom bölgesinde yerleşim gösteren *TUBA4A* geninde yanlış anlamlı ve anlamsız mutasyonlar saptanmış olup, mutasyonların mikrotübül stabilitesini azaltarak polimerizasyonu etkilediği bildirilmiştir.<sup>36</sup>

**PFN1 geni:** Gen ürünü olan profilin 1, G aktin monomerlerine bağlanarak F-aktin filamentinin oluşumunda rol oynayan aynı zamanda mikrotübül organizasyonu ve dinamiğini etkileyen bir proteindir. Ailesel tipteki hastalarda *PFN1* geninde (17p13.2) mutasyonlar olduğu gözlenmiştir. *In vitro* çalışmalar, mutant profilin 1 proteininin hücrelerde agregat oluşturduğunu, nörit uzamasını inhibe ettiğini, büyüme bölgesi alanı ve F/G aktin oranını azalttığını, aynı zamanda mikrotübül dinamiğini bozduğunu göstermiş, mikrotübül ve aktin dinamiği arasındaki koordinasyonun motor nöron

dejenerasyonunda önemli olabileceğini düşündürmüştür.<sup>37,38</sup>

**DCTN1 geni:** Yavaş ilerleyen ALS formunda 2p13.1 kromozom bölgesinde yerleşim gösteren *Dynactin 1* geninde saptanan yanlış anlamlı mutasyon (G59S) sonucunda DCTN1 proteininin mikrotübüle bağlandığı domaininde katlanma hatası oluşabileceği bildirilmiştir.<sup>39</sup> *DCTN1* geninde gözlenen heterozigot nokta mutasyonlar da gen varyasyonlarının hastalığa yatkınlık ile ilişkilendirilebileceği şeklinde bildirilmiştir.<sup>40</sup> DCTN1'in nöronlarda vezikül ve organellerin dinein-aracılı taşınmasında görevli bir protein olması, akzonal transport hatalarının hastalığın patomekanizmasında rolü olduğunu desteklemektedir.<sup>39</sup>

**SOD1:** Ailesel ALS hastalarının %20-25'inde 21q22.11 kromozom bölgesinde bulunan *superoxide dismutase 1* gen mutasyonları saptanmaktadır. SOD1, süperoksit radikallerini parçalamakla görevli antioksidan bir enzimdir. SOD1 mutant fare modelinde mikrotübüllerin dinamik yapıda oldukları, farmakolojik olarak mikrotübüllerin dinamizmi azaltıldığı durumda nöron ölümünün azaldığı, akzonal transport hatalarının düzeldiği ve yaşam uzunluğunun arttığı bildirilmiştir.<sup>41</sup> Farklı SOD1 mutasyonları taşıyan fare modelleriyle yapılan çalışmalar, mikrotübül depolimerizasyonundan sorumlu statmin 1 ve 2 protein miktarlarında artış olduğunu, mikrotübül asosiyasyonunun ifadesinin/fosforilasyonunun değiştiğini, omurilik dokusunda mikrotübül stabilitesinde görevli MAP2, MAP1A ve Tau proteinlerin miktarlarının ve mikrotübül afinitelerinin presemptomatik dönemde azaldığını göstermiştir.<sup>42-44</sup> SOD1 mutasyonlarının mikrotübül dinamiği üzerindeki etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, mutant SOD1 ve tübülün interaksiyonundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Mutant SOD1'in, tübülün deasetilasyonundan sorumlu HDAC6 enzime bağlanarak inhibe ettiği ve tübülün asetilasyonunun arttığı rapor edilmiştir.<sup>45</sup> Bu bulgu, asetil-tübülünlerin stabil mikrotübüllerde fazla bulunması nedeniyle, mikrotübüllerin hiperdinamik olduğuna dair çalışmaları desteklememekte, konu ile ilgili detaylı araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

**TARDBP:** Ailesel ALS hastalarının %4-5'inde ve sporadik hastalarda mutasyona uğradığı bildirilen, 1p36.22 kromozom bölgesinde yerleşim gösteren bu gen, mRNA ve DNA'ya bağlanarak, transkripsiyon ve splicing mekanizmalarında görev alan TDP43 proteinini kodlamaktadır. Gen mutasyonları sonucunda hiperfosforile olan ve ubikütinlenen TDP43 proteininin sitoplazmada agregatlar oluşturduğu gösterilmiştir.<sup>46,47</sup> *Drosophila melanogaster* modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada, TDP43'ün MAP1B'nin homoloğu olan *futsch* mRNA'sına bağlandığı ve sinir kas kavşağında translasyonunu kontrol ettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada, TDP43 mutasyonu taşıyan ALS hastalarının omurilik doku boyamalarında ise MAP1B proteininin motor nöron hücre gövdesinde biriktiği bildirilmiştir.<sup>48</sup> Benzer şekilde, ALS hastalarına ait post-mortem omurilik dokularında, mikrotübüllerin stabilizasyonunda görevli *stable tubule only polypeptide* (STOP/MAP6) proteininin, motor nöronlarda nörofilamentlerle birlikte agregre olduğu gösterilmiştir.<sup>49</sup>

## SONUÇ

Mikrotübüllerin yapısal organizasyonunun ve dinamiğinin açıklanmasıyla ilgili temel araştırmalar halen devam etmektedir. Son yıllarda mikroskopik görüntüleme tekniklerindeki ve görüntüler üzerinden gerçekleştirilen kantitatif analizlerdeki ilerlemeler sayesinde mikrotübül organizasyonu hakkındaki bilgilerimiz hızla artmaktadır ve hücre

iskeleti hatalarının hastalık patomekanizmalarına katkısı daha iyi anlaşılabilir. Motor nöron hastalıklarından olan SMA ve ALS'de, hücre kültürü, hayvan modelleri ve hasta örnekleri ile yapılan çalışmalar mikrotübül dinamiğinin bozulduğuna işaret etmekle birlikte daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır. Hastalık bazında, motor nöronlarda mikrotübül dinamiğini kontrol eden mekanizmaların aydınlatılması ile saptanan hataları düzeltebilecek yeni tedavi hedeflerinin tanımlanması mümkün olabilecektir.

## Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğru- dan 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 bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

## Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Gamze Bora, Hayat Erdem Yurter; **Kaynak Taraması:** Dila Koyunoğlu, Merve Sunguroğlu; **Makalenin Yazımı:** Gamze Bora, Dila Koyunoğlu, Hayat Erdem Yurter; **Eleştirel İnceleme:** Hayat Erdem Yurter; **Diğer:** Merve Sunguroğlu, Gamze Bora.

## KAYNAKLAR

1. Conde C, Cáceres A. Microtubule assembly, organization and dynamics in axons and dendrites. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(5):319-32. [Crossref] [PubMed]
2. Muroyama A, Lechler T. Microtubule organization, dynamics and functions in differentiated cells. *Development*. 2017;144(17): 3012-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Wu J, Akhmanova A. Microtubule-organizing centers. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2017;33:51-75. [Crossref] [PubMed]
4. Akhmanova A, Steinmetz MO. Control of microtubule organization and dynamics: two ends in the limelight. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2015;16(12):711-26. [Crossref] [PubMed]
5. Chakraborti S, Natarajan K, Curiel J, Janke C, Liu J. The emerging role of the tubulin code: from the tubulin molecule to neuronal function and disease. *Cytoskeleton (Hoboken)*. 2016;73(10):521-50. [Crossref] [PubMed]
6. Janke C. The tubulin code: molecular components, readout mechanisms, and functions. *J Cell Biol*. 2014;206(4):461-72. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Gadadhar S, Bodakuntla S, Natarajan K, Janke C. The tubulin code at a glance. *J Cell Sci*. 2017;130(8):1347-53. [Crossref] [PubMed]
8. Janke C, Bulinski JC. Post-translational regulation of the microtubule cytoskeleton: mechanisms and functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011;12(12):773-86. [Crossref] [PubMed]
9. Song Y, Brady ST. Post-translational modifications of tubulin: pathways to functional diversity of microtubules. *Trends Cell Biol*. 2015;25(3):125-36. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Magiera MM, Singh P, Gadadhar S, Janke C. Tubulin posttranslational modifications and emerging links to human disease. *Cell*. 2018;173(6):1323-27. [Crossref] [PubMed]



11. Xu Z, Schaedel L, Portran D, Aguilar A, Gailard J, Marinkovich MP, et al. Microtubules acquire resistance from mechanical breakage through intraluminal acetylation. *Science*. 2017;356(6335):328-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Aillaud C, Bosc C, Peris L, Bosson A, Heemeryck P, Van Dijk J, et al. Vasohibins/SVBP are tubulin carboxypeptidases (TCPs) that regulate neuron differentiation. *Science*. 2017;358(6369):1448-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Poulain FE, Sobel A. The microtubule network and neuronal morphogenesis: dynamic and coordinated orchestration through multiple players. *Mol Cell Neurosci*. 2010;43(1):15-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Lyle K, Kumar P, Wittmann T. SnapShot: microtubule regulators I. *Cell*. 2009;136(2):380.e1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Tortosa E, Galjart N, Avila J, Sayas CL. MAP1B regulates microtubule dynamics by sequestering EB1/3 in the cytosol of developing neuronal cells. *EMBO J*. 2013;32(9):1293-306. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Monroy BY, Sawyer DL, Ackermann BE, Borden MM, Tan TC, Ori-McKenney KM. Competition between microtubule-associated proteins directs motor transport. *Nat Commun*. 2018;9(1):1487. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Dubey J, Ratnakaran N, Koushika SP. Neurodegeneration and microtubule dynamics: death by a thousand cuts. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:343. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Brunden KR, Lee VM, Smith AB 3rd, Trojanowski JQ, Ballatore C. Altered microtubule dynamics in neurodegenerative disease: therapeutic potential of microtubule-stabilizing drugs. *Neurobiol Dis*. 2017;105:328-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Lefebvre S, Bürglen L, Reboulet S, Clermont O, Bulet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):155-65. [[Crossref](#)]
20. Pearn J. Classification of spinal muscular atrophies. *Lancet*. 1980;1(8174):919-22. [[Crossref](#)]
21. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord*. 1992;2(5-6):423-8. [[Crossref](#)]
22. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat*. 2000;15(3):228-37. [[Crossref](#)]
23. Bora-Tatar G, Erdem-Yurter H. Investigations of curcumin and resveratrol on neurite outgrowth: perspectives on spinal muscular atrophy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:709108. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Bowerman M, Shafey D, Kothary R. Smn depletion alters profilin II expression and leads to upregulation of the RhoA/ROCK pathway and defects in neuronal integrity. *J Mol Neurosci*. 2007;32(2):120-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Jablonka S, Karle K, Sandner B, Andreassi C, von Au K, Sendtner M. Distinct and overlapping alterations in motor and sensory neurons in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*. 2006;15(3):511-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Rossoll W, Jablonka S, Andreassi C, Kröning AK, Karle K, Monani UR, et al. Smn, the spinal muscular atrophy-determining gene product, modulates axon growth and localization of beta-actin mRNA in growth cones of motoneurons. *J Cell Biol*. 2003;163(4):801-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. McWhorter ML, Monani UR, Burghes AH, Beattie CE. Knockdown of the survival motor neuron (Smn) protein in zebrafish causes defects in motor axon outgrowth and pathfinding. *J Cell Biol*. 2003;162(5):919-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Torres-Benito L, Neher MF, Cano R, Ruiz R, Tabares L. SMN requirement for synaptic vesicle, active zone and microtubule postnatal organization in motor nerve terminals. *PLoS One*. 2011;6(10):e26164. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Wen HL, Lin YT, Ting CH, Lin-Chao S, Li H, Hsieh-Li HM. Stathmin, a microtubule-destabilizing protein, is dysregulated in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*. 2010;19(9):1766-78. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Wen HL, Ting CH, Liu HC, Li H, Lin-Chao S. Decreased stathmin expression ameliorates neuromuscular defects but fails to prolong survival in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Neurobiol Dis*. 2013;52:94-103. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Miller N, Feng Z, Edens BM, Yang B, Shi H, Sze CC, et al. Non-aggregating tau phosphorylation by cyclin-dependent kinase 5 contributes to motor neuron degeneration in spinal muscular atrophy. *J Neurosci*. 2015;35(15):6038-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Harms MB, Ori-McKenney KM, Scoto M, Tuck EP, Bell S, Ma D, et al. Mutations in the tail domain of DYNC1H1 cause dominant spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2012;78(22):1714-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Martinez Carrera LA, Gabriel E, Donohoe CD, Hölker I, Mariappan A, Storbeck M, et al. Novel insights into SMALED2: BICD2 mutations increase microtubule stability and cause defects in axonal and NMJ development. *Hum Mol Genet*. 2018;27(10):1772-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Sheng C, Pavani S, Xiaojie Z, Weidong L. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: an update. *Mol Neurodegener*. 2013;8(28):2-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Clark JA, Yeaman EJ, Blizzard CA, Chuckowree JA, Dickson TC. A case for microtubule vulnerability in amyotrophic lateral sclerosis: altered dynamics during disease. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:204. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Smith BN, Ticozzi N, Fallini C, Gkazi AS, Topp S, Kenna KP, et al. Exome-wide rare variant analysis identifies TUBA4A mutations associated with familial ALS. *Neuron*. 2014;84(2):324-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Wu CH, Fallini C, Ticozzi N, Keagle PJ, Sapp PC, Piotrowska K, et al. Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 2012;488(7412):499-503. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Henty-Ridilla JL, Juanes MA, Goode BL. Profilin directly promotes microtubule growth through residues mutated in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Biol*. 2017;27(22):3535-43.e4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Puls I, Jonnakuty C, LaMonte BH, Holzbaur EL, Tokito M, Mann E, et al. Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nat Genet*. 2003;33(4):455-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Fanara P, Banerjee J, Hueck RV, Harper MR, Awada M, Turner H, et al. Stabilization of hyperdynamic microtubules is neuroprotective in amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem*. 2007;282(32):23465-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Nguyen MD, Larivière RC, Julien JP. Dereglulation of Cdk5 in a mouse model of ALS: toxicity alleviated by perikaryal neurofilament inclusions. *Neuron*. 2001;30(1):135-47. [[Crossref](#)]
43. Farah AC, Nguyen MD, Julien JP, Leclerc N. Altered levels and distribution of microtubule-associated proteins before disease onset in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem*. 2003;84(1):77-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Bellouze S, Baillat G, Buttigieg D, de la Grange P, Rabouille C, Haase G. Stathmin 1/2-triggered microtubule loss mediates Golgi fragmentation in mutant SOD1 motor neurons. *Mol Neurodegener*. 2016;11(1):43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

45. Gal J, Chen J, Barnett KR, Yang L, Brumley E, Zhu H. HDAC6 regulates mutant SOD1 aggregation through two SMIR motifs and tubulin acetylation. *J Biol Chem.* 2013;288(21):15035-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Scotter EL, Chen HJ, Shaw CE. TDP-43 Proteinopathy and ALS: insights into disease mechanisms and therapeutic targets. *Neurotherapeutics.* 2015;12(2):352-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, Bird TD, Yuan W, Elman LB, et al. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol.* 2008;7(5):409-16. [[Crossref](#)]
48. Coyne AN, Siddegowda BB, Estes PS, Johannesmeyer J, Kovalik T, Daniel SG, et al. Futsch/MAP1B mRNA is a translational target of TDP-43 and is neuroprotective in a *drosophila* model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci.* 2014;34(48):15962-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Letournel F, Bocquet A, Dubas F, Barthe-laix A, Eyer J. Stable tubule only polypeptides (STOP) proteins co-aggregate with spheroid neurofilaments in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003; 62(12): 1211-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]