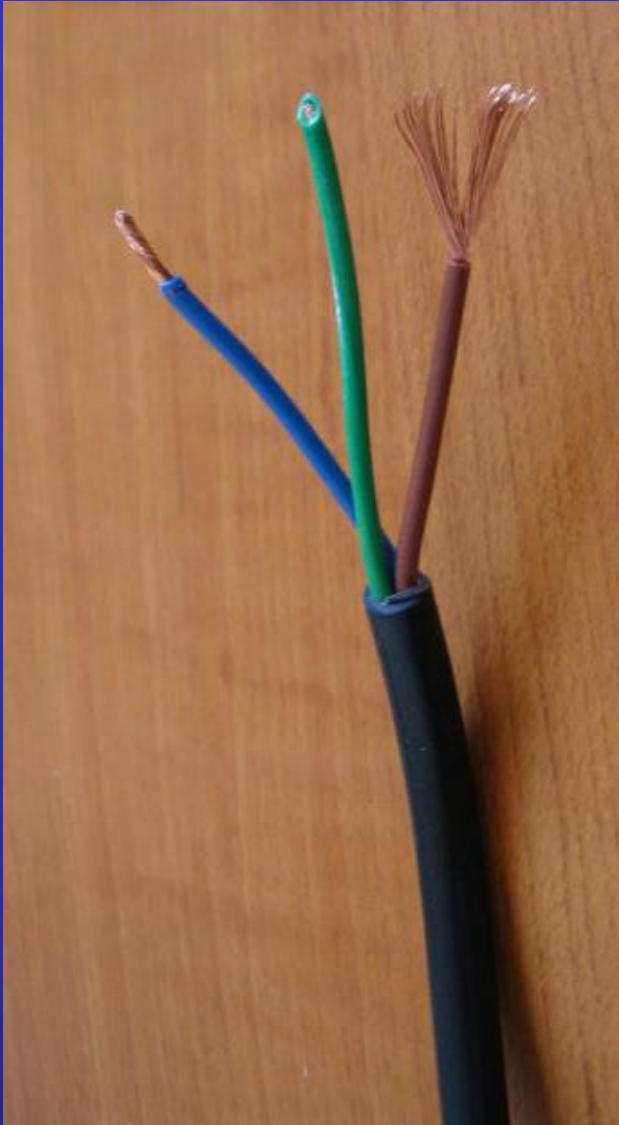


Az Axon Ultrastruktúrája és működése

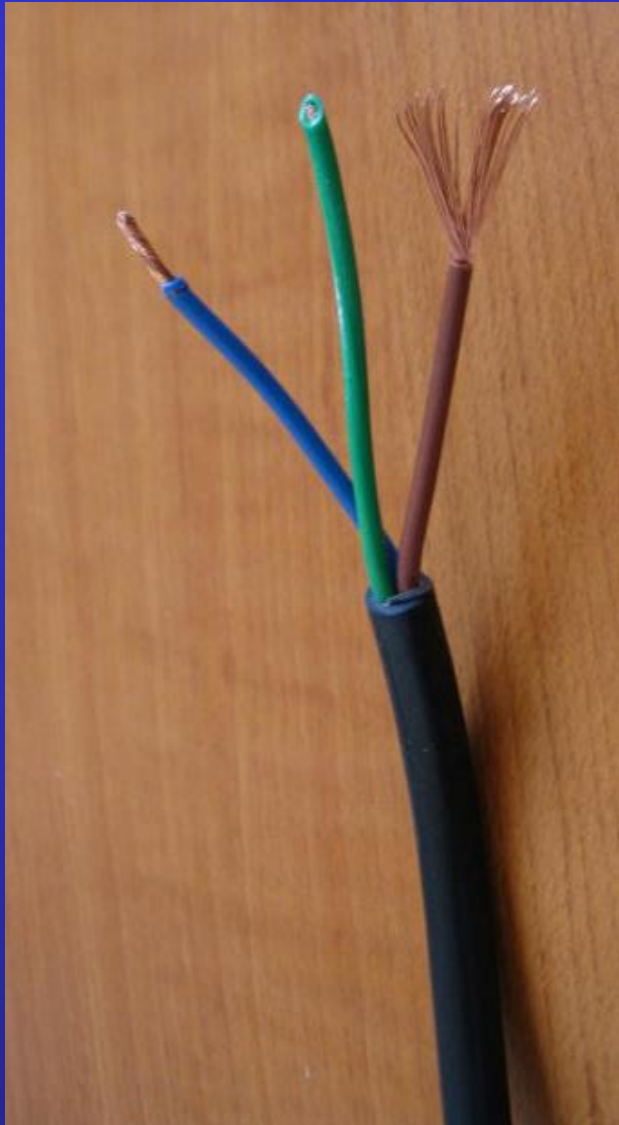
LOVAS GÁBOR
Jahn Ferenc Kórház



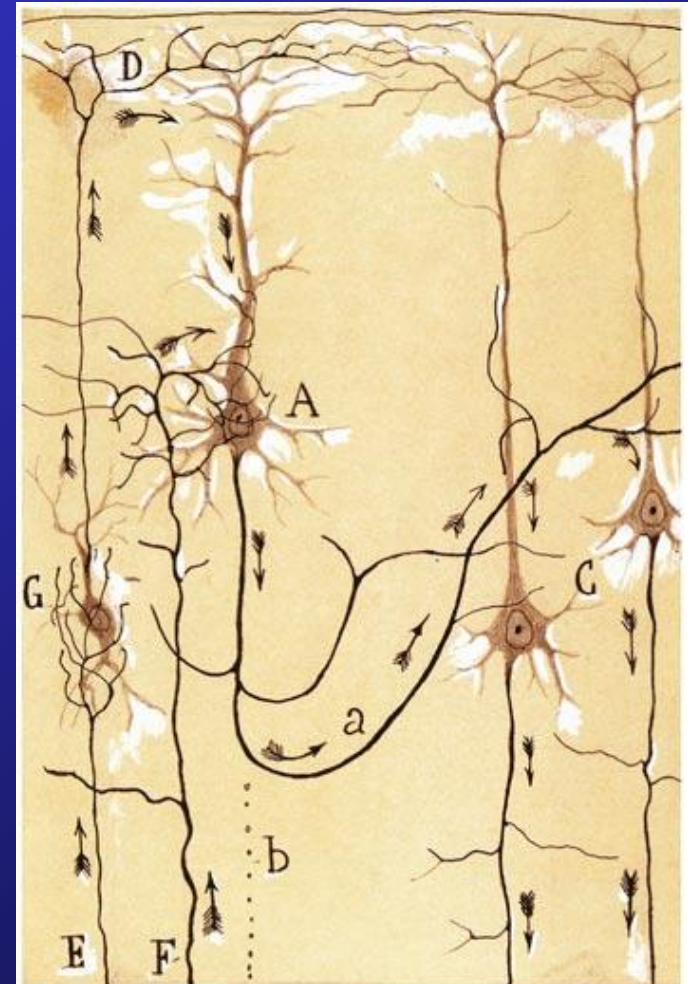
Axon az átlagos orvosnak



Axon az átlagos orvosnak



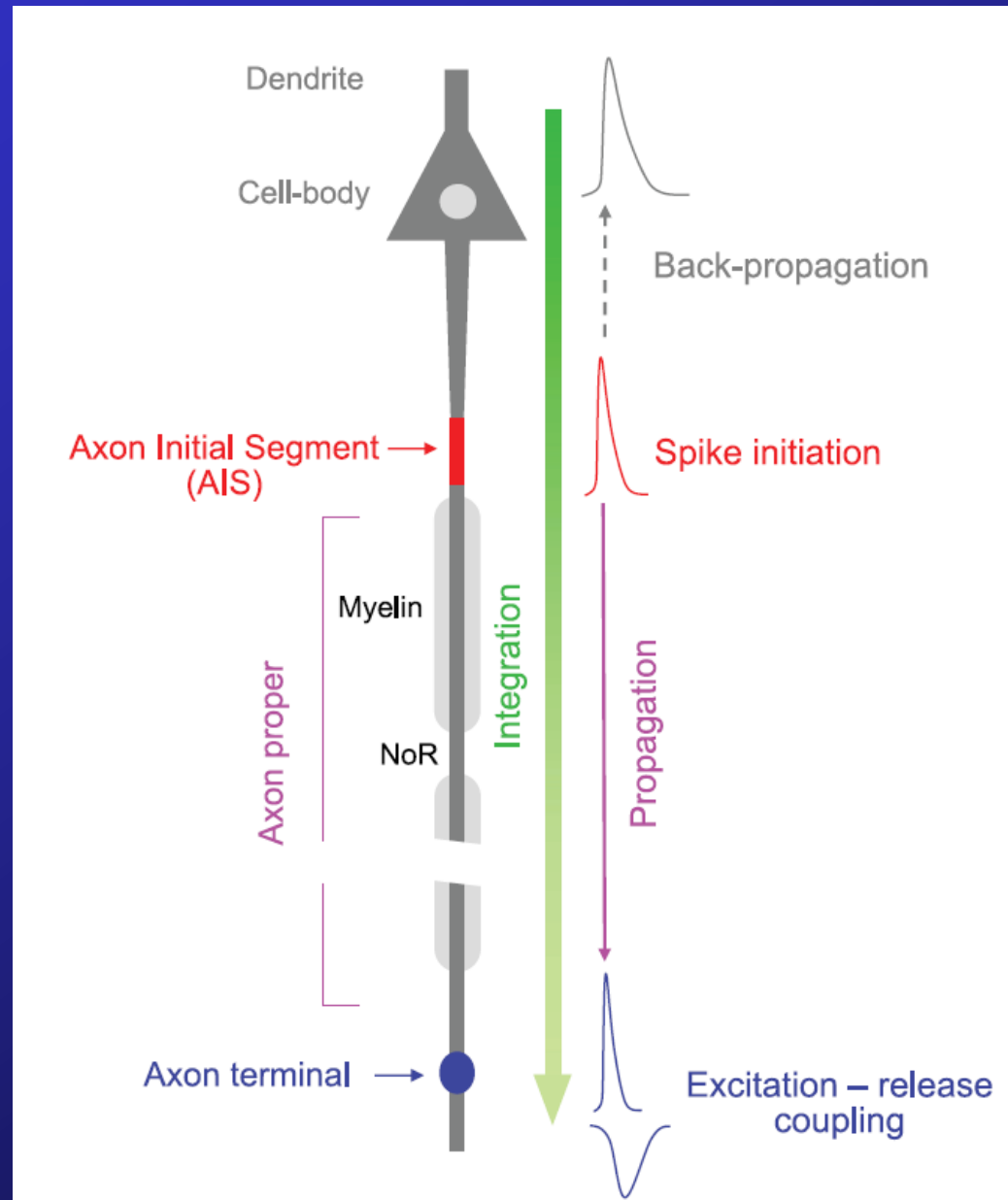
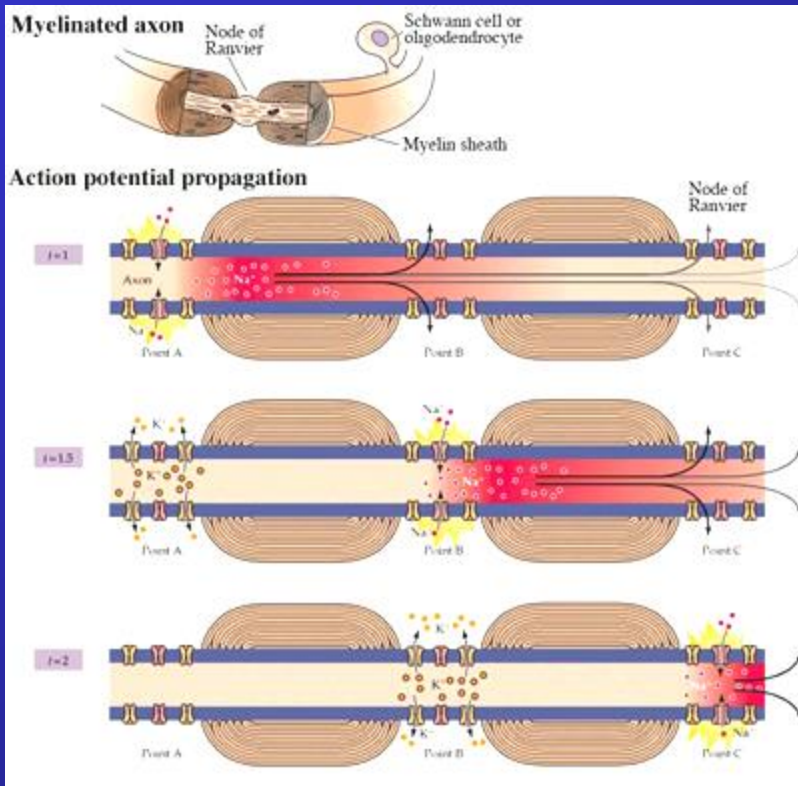
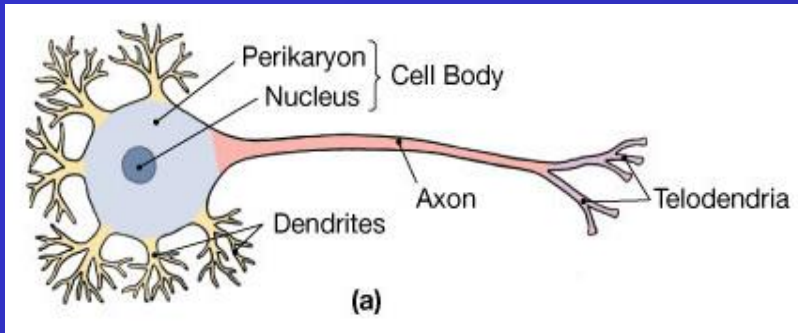
Axon a Neurológusnak



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Neuroscience

Az Axon valójában

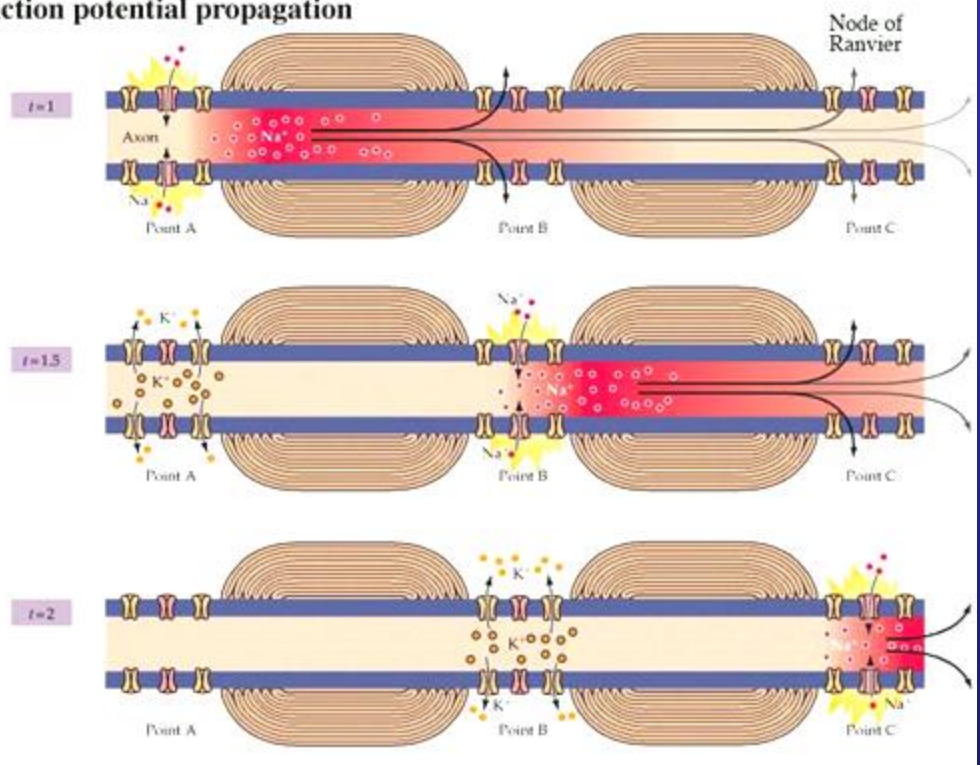
Funkció - struktúra



Ranvier befűződések

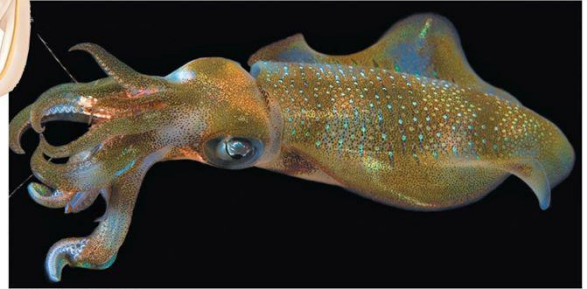
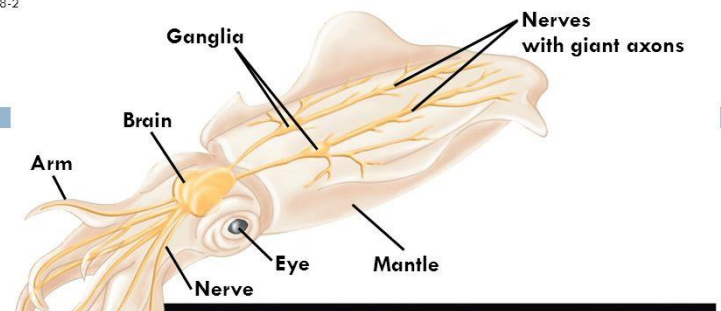


Action potential propagation

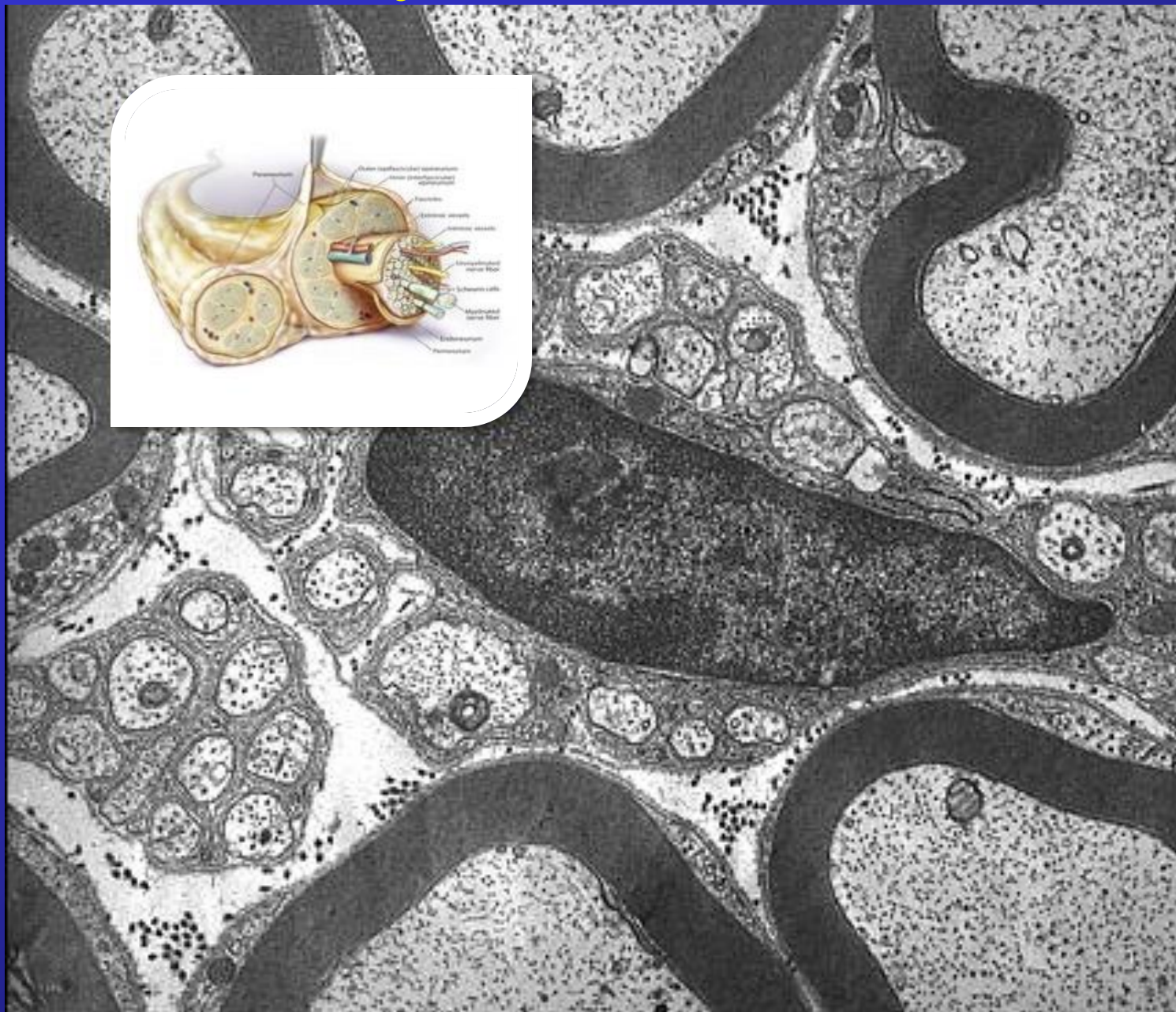


Saltatoros ingervezetés
5-50 X sebességnövekedése
Átmérőcsökkenés
Energiatakarékosság

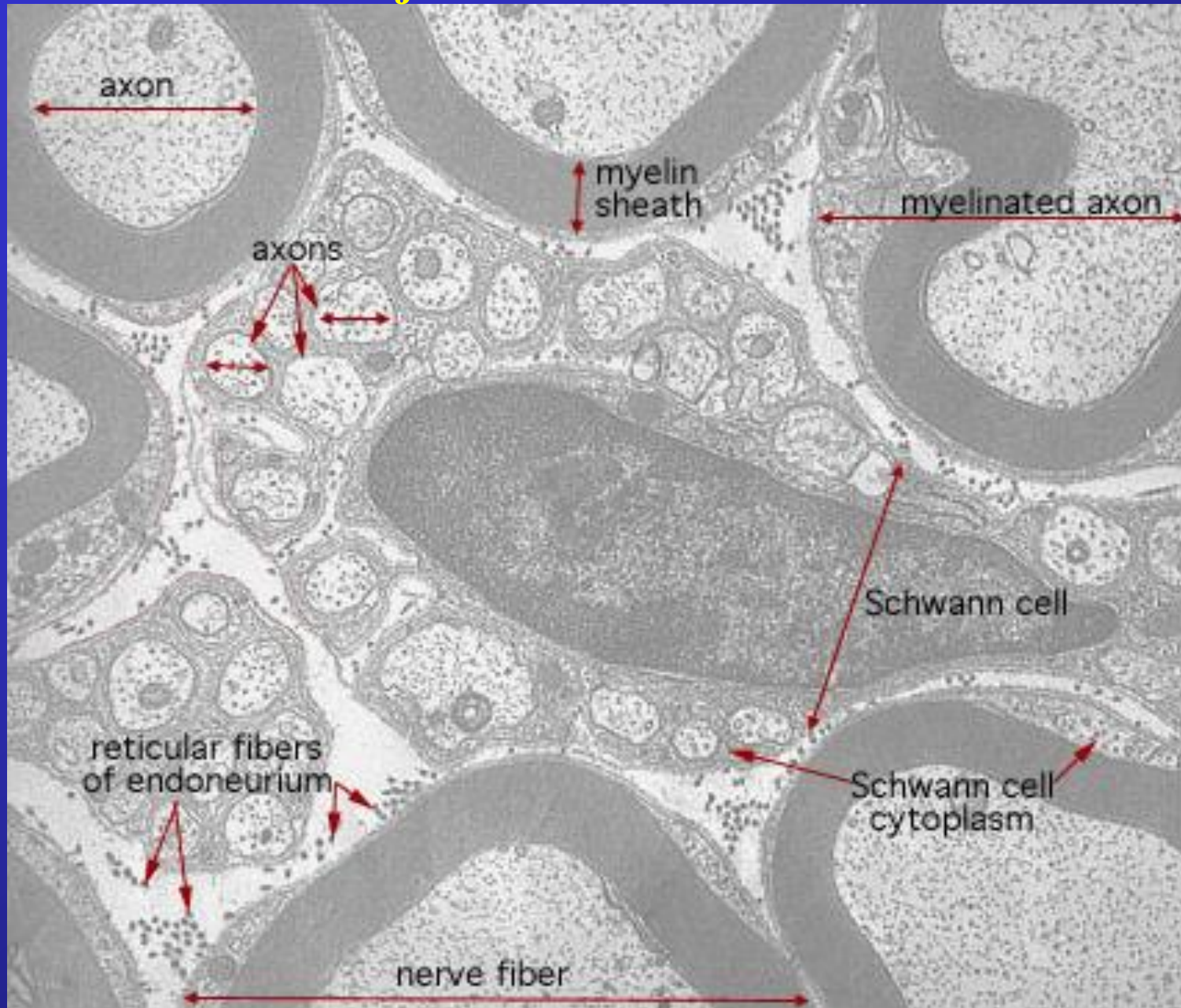
Fig. 48-2



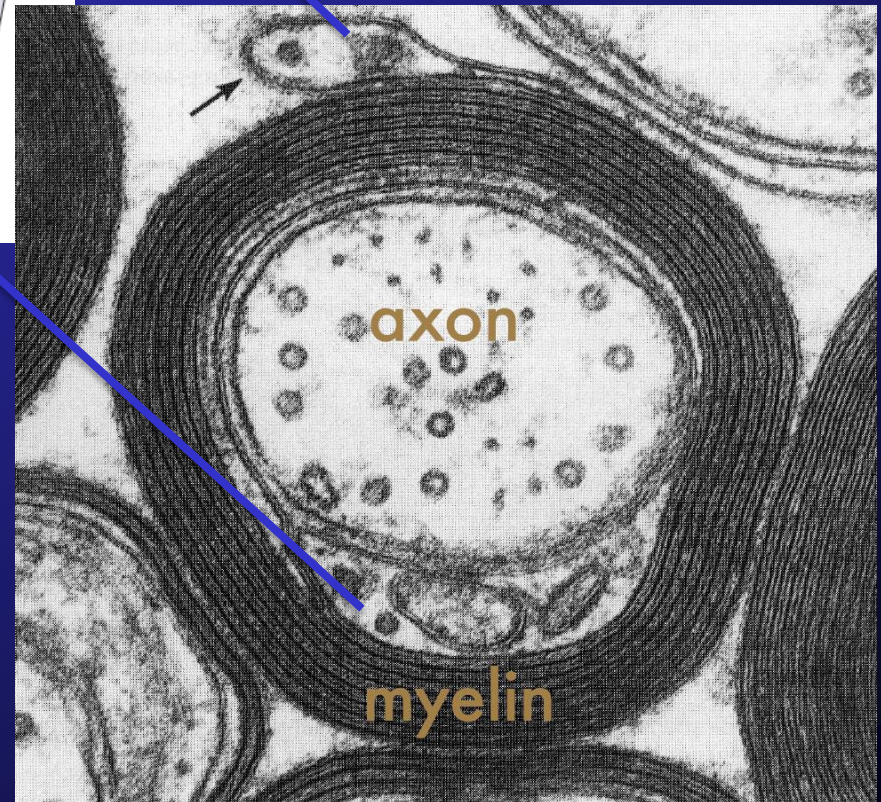
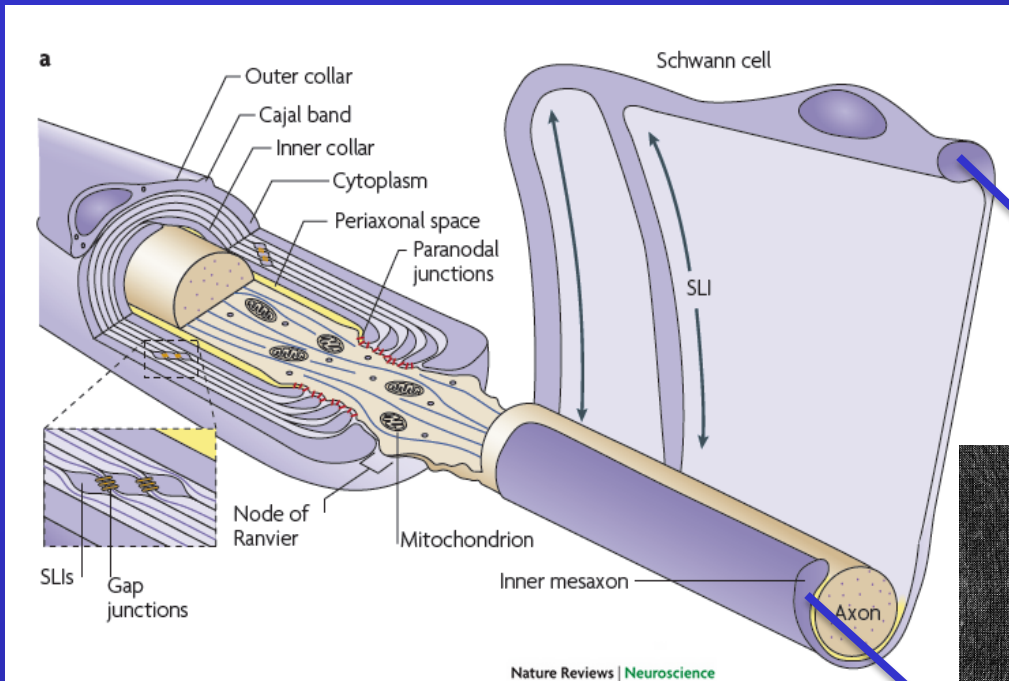
Axon ultrastruktúrája



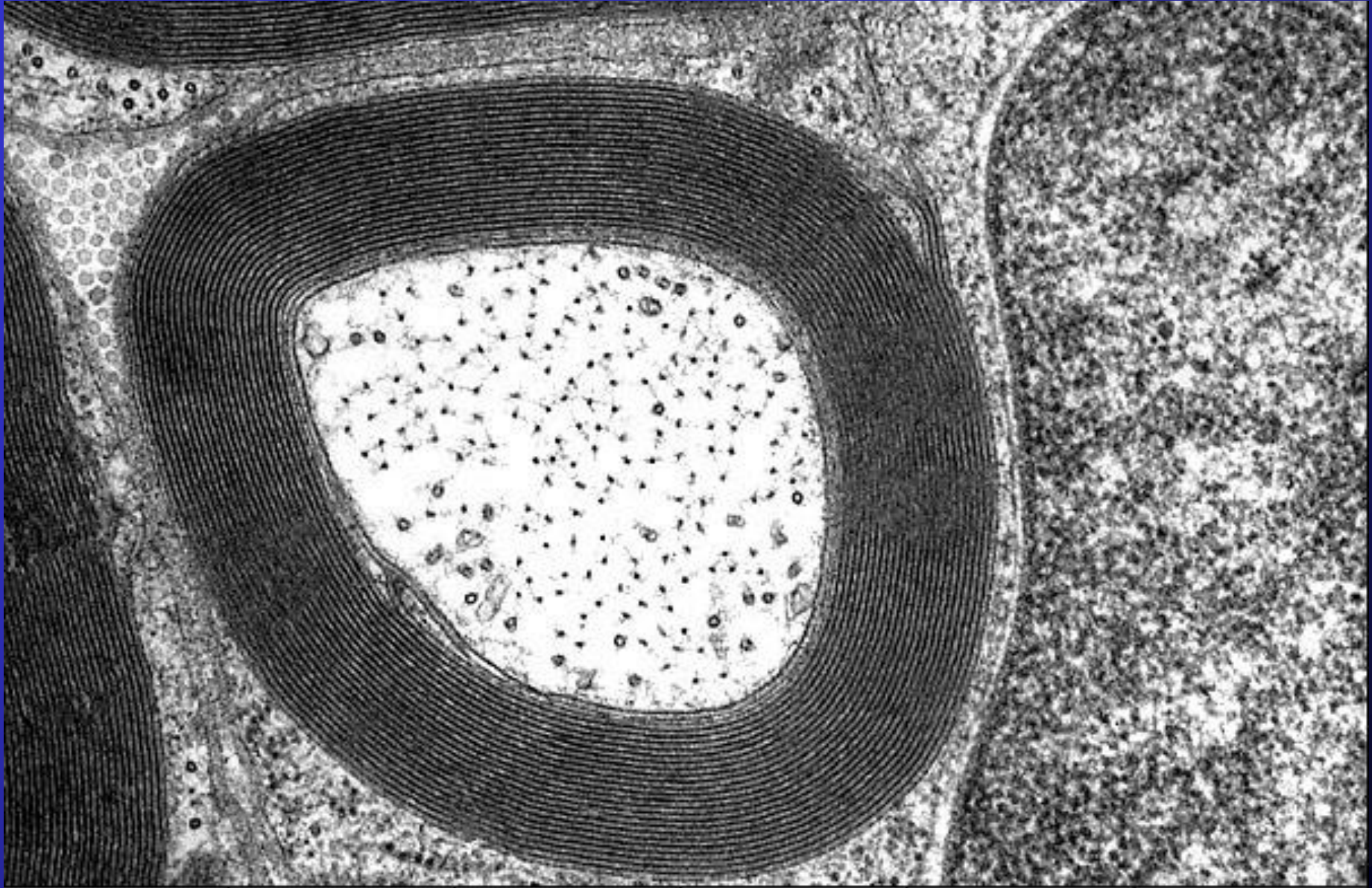
Axon ultrastrukturája



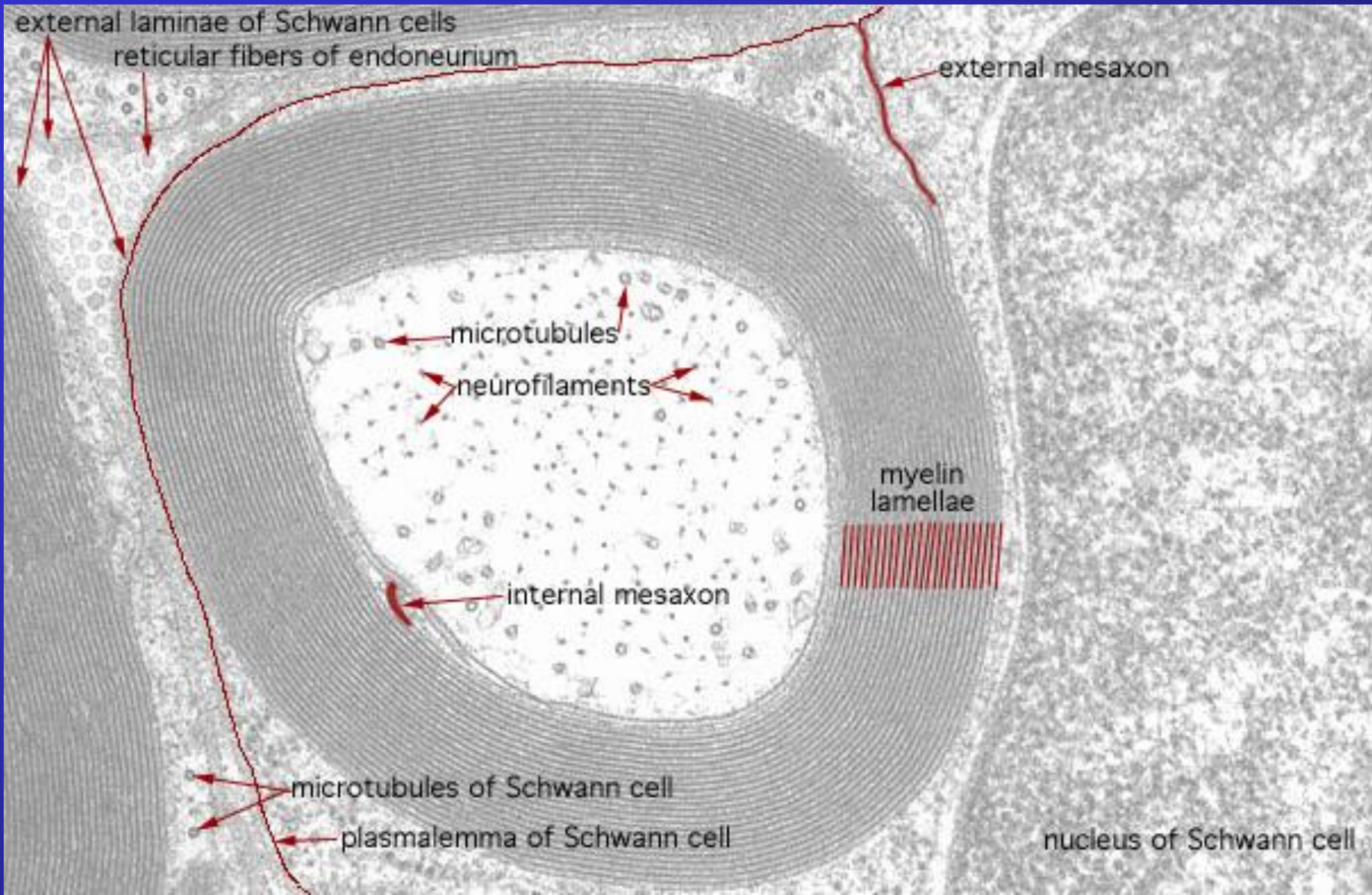
Axon ultrastrukturája



Axon ultrastruktúrája



Axon ultrastrukturája



Neuronok és a Glia sejtek cytoskeletonja

•Microtubulusok (Tubulin)-

Strukturális elemek: Tubulinok, MAPs

Mozgató rendszer: Kinesinek és Dyneinek

•Microfilamentumok (Actin)-

Strukturális elemek: Actin, Actin Monomer Binding Proteins, Capping Proteinek, Gelsolin Family, Crosslinking és Bundling Proteinek,

Mozgató rendszer: Tropomyosin, Myosin

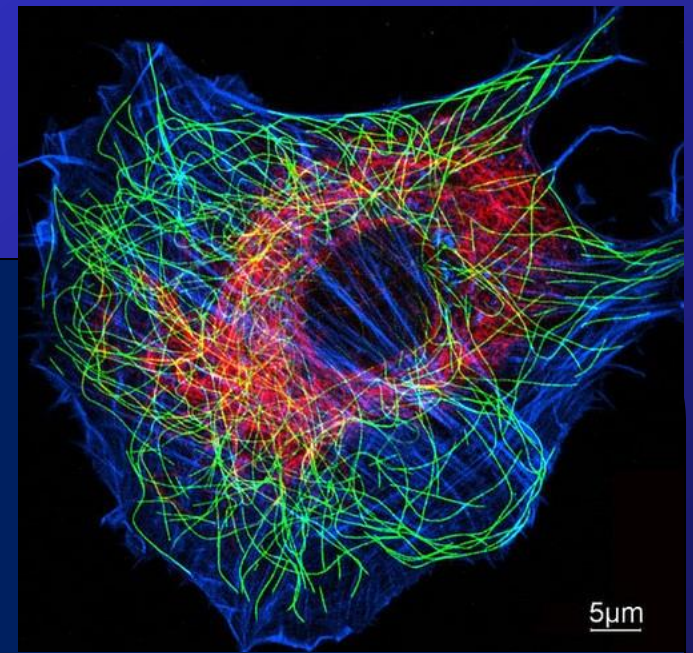
•Intermediate Filamentumok (Szupercsalád 5 alosztállyal):

Type I and II: Keratin,

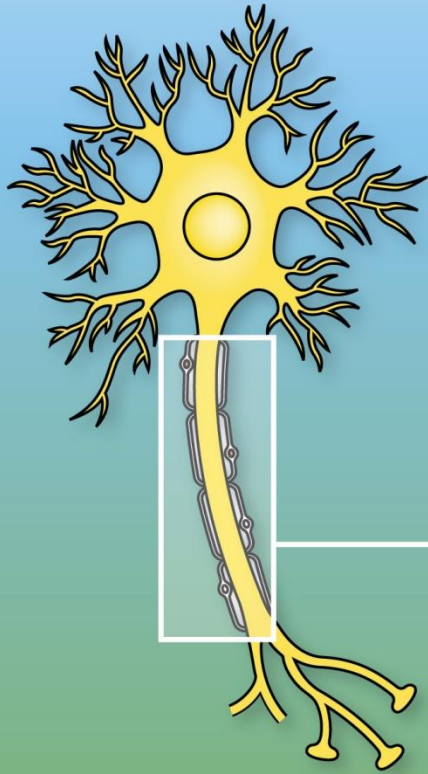
Type III: GFAP, Vimentin, Desmin, Peripherin,

Type IV: NF Triplet, Internexin, Nestin,

Type V: Nuclear Laminin

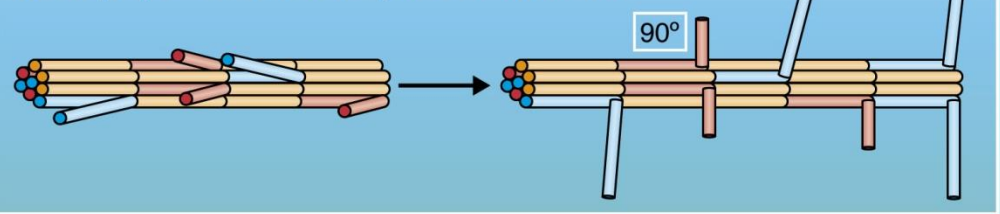


Neurofilaments in the stationary cytoskeletal network



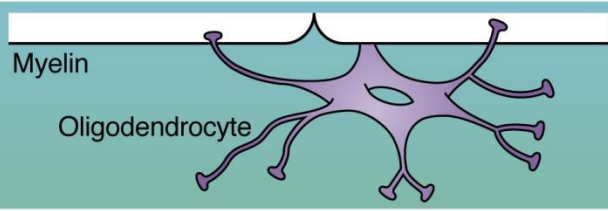
Formation of the stationary cytoskeletal network

Radial projection of stationary neurofilament tail

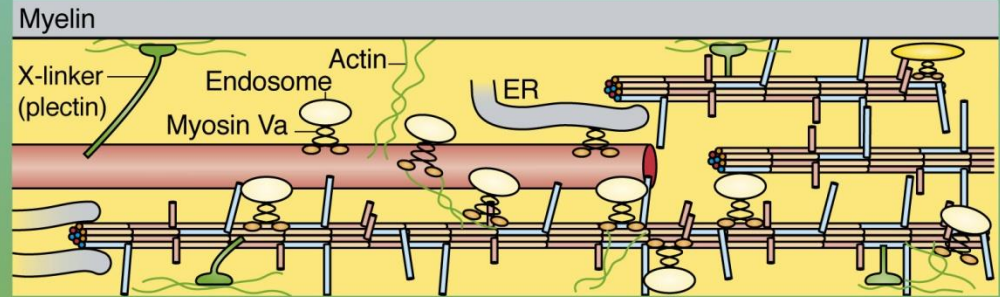


Myelin

Oligodendrocyte



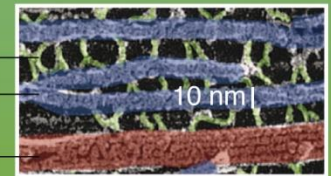
Stationary cytoskeletal network as a scaffold



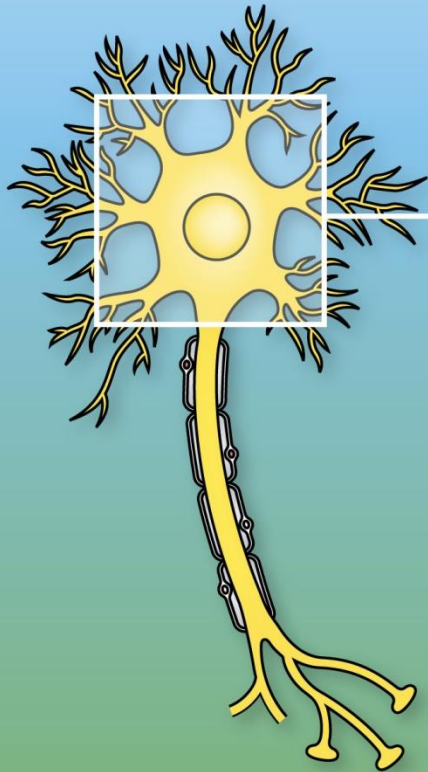
Regulation of regional axon caliber expansion and neurofilament accumulation

Microtubule

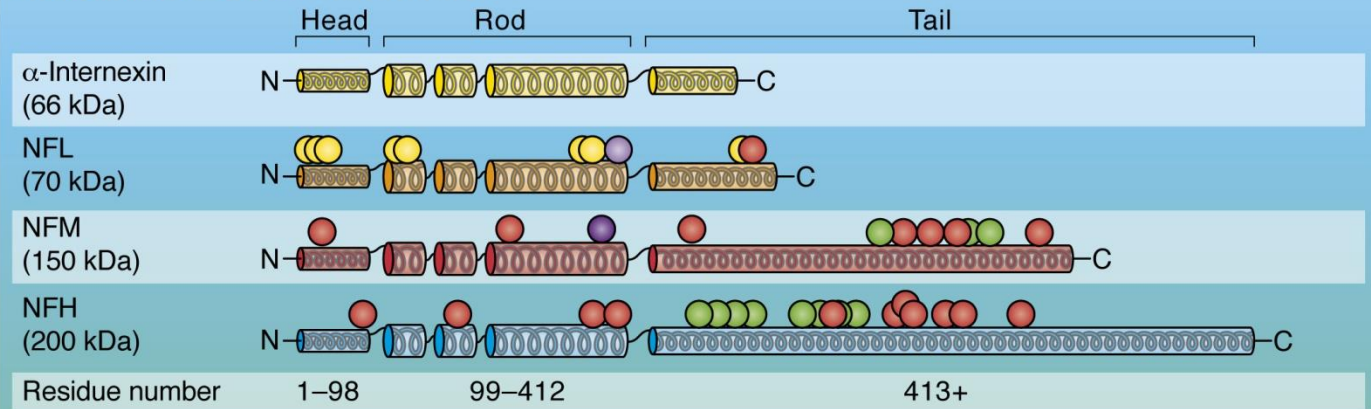
Crosslinker
Neurofilament
Microtubule



Neurofilament structure



Neurofilament subunits and disease



Key

- Mutation in CMT2
- Mutation in CMT1
- Hyperphosphorylated in AD
- Mutation in PD
- Mutation in ALS

ARTICLES

Published Ahead of Print on February 8, 2017 as 10.1212/WNL.0000000000003680

Blood-based NfL

A biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder

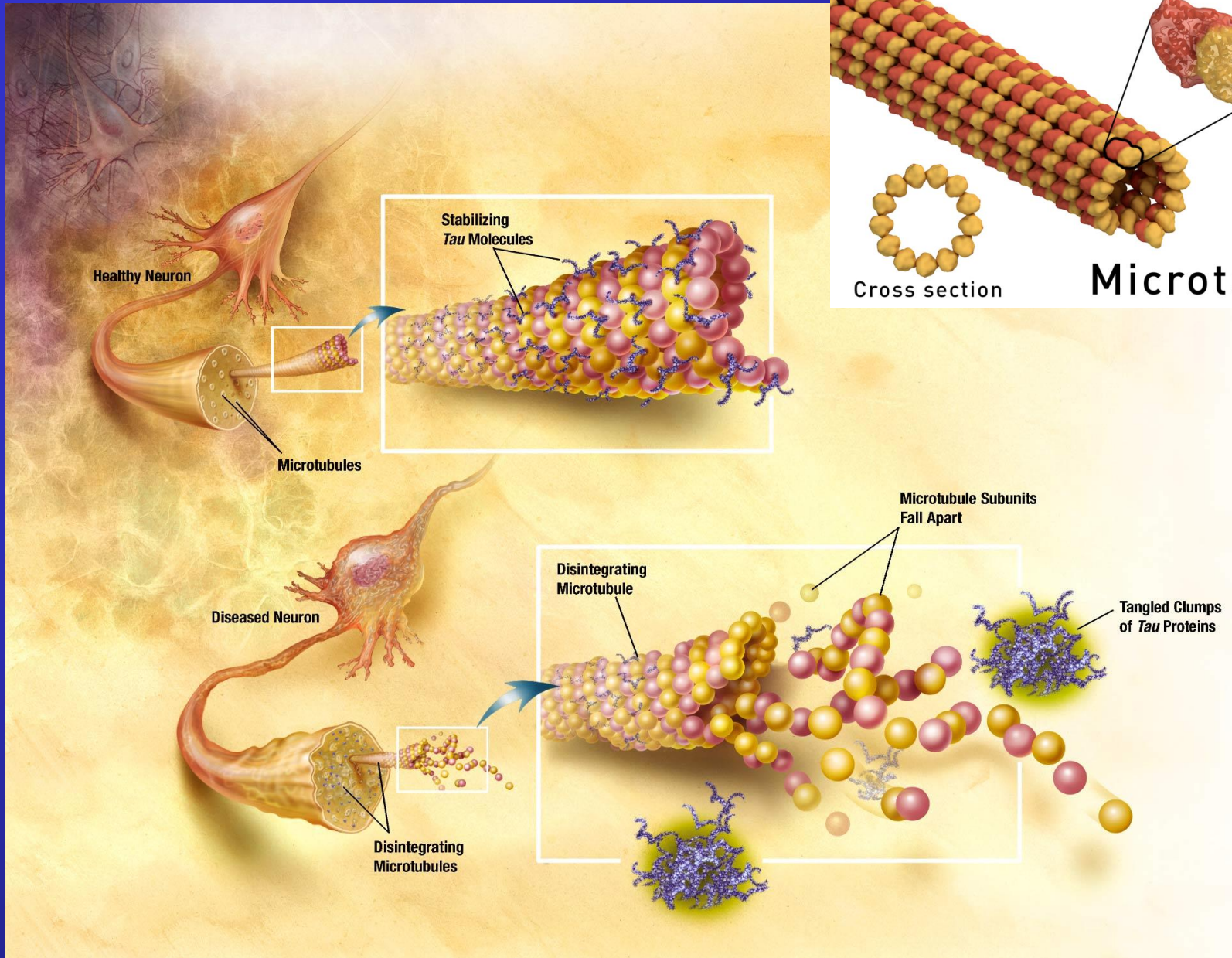
[OPEN](#) ▲

Oskar Hansson, MD,
PhD
Shorena Janelidze, PhD
Sara Hall, MD

ABSTRACT

Objective: To determine if blood neurofilament light chain (NfL) protein can discriminate between Parkinson disease (PD) and atypical parkinsonian disorders (APD) with equally high diagnostic accuracy as CSF NfL, and can therefore improve the diagnostic workup of parkinsonian disorders.

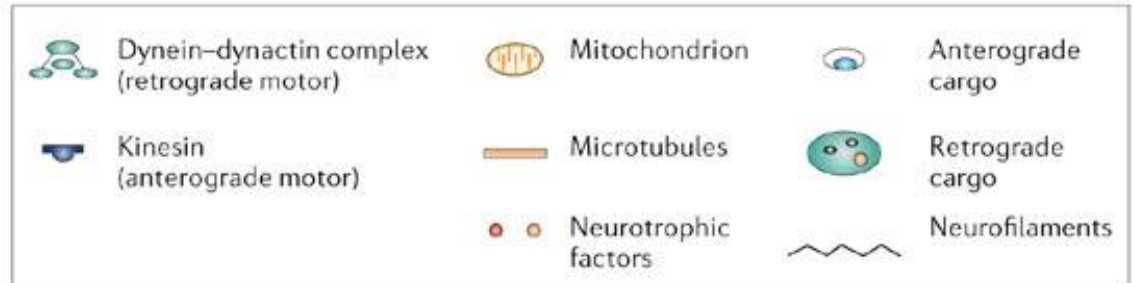
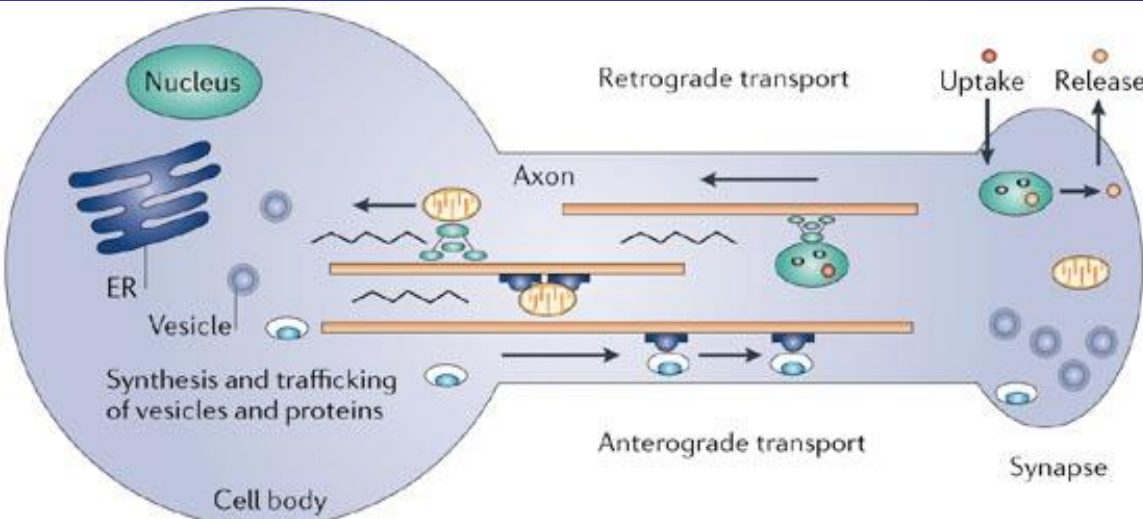
Microstubulus és a Tau, mint stabilizátor



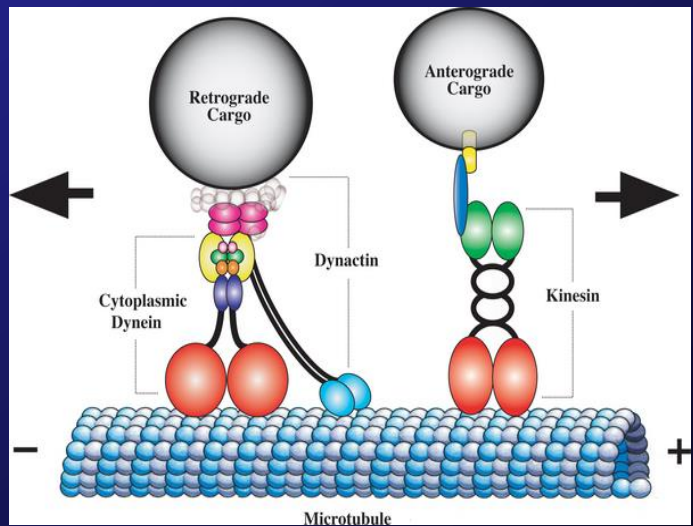
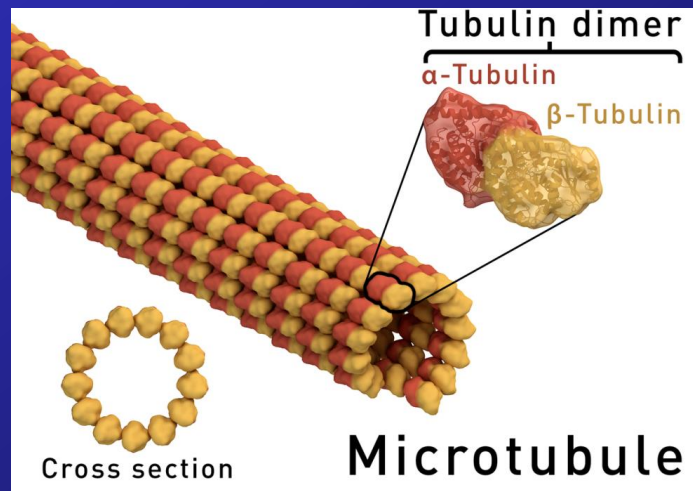
A szállító...



Funkcionális cytoskeleton

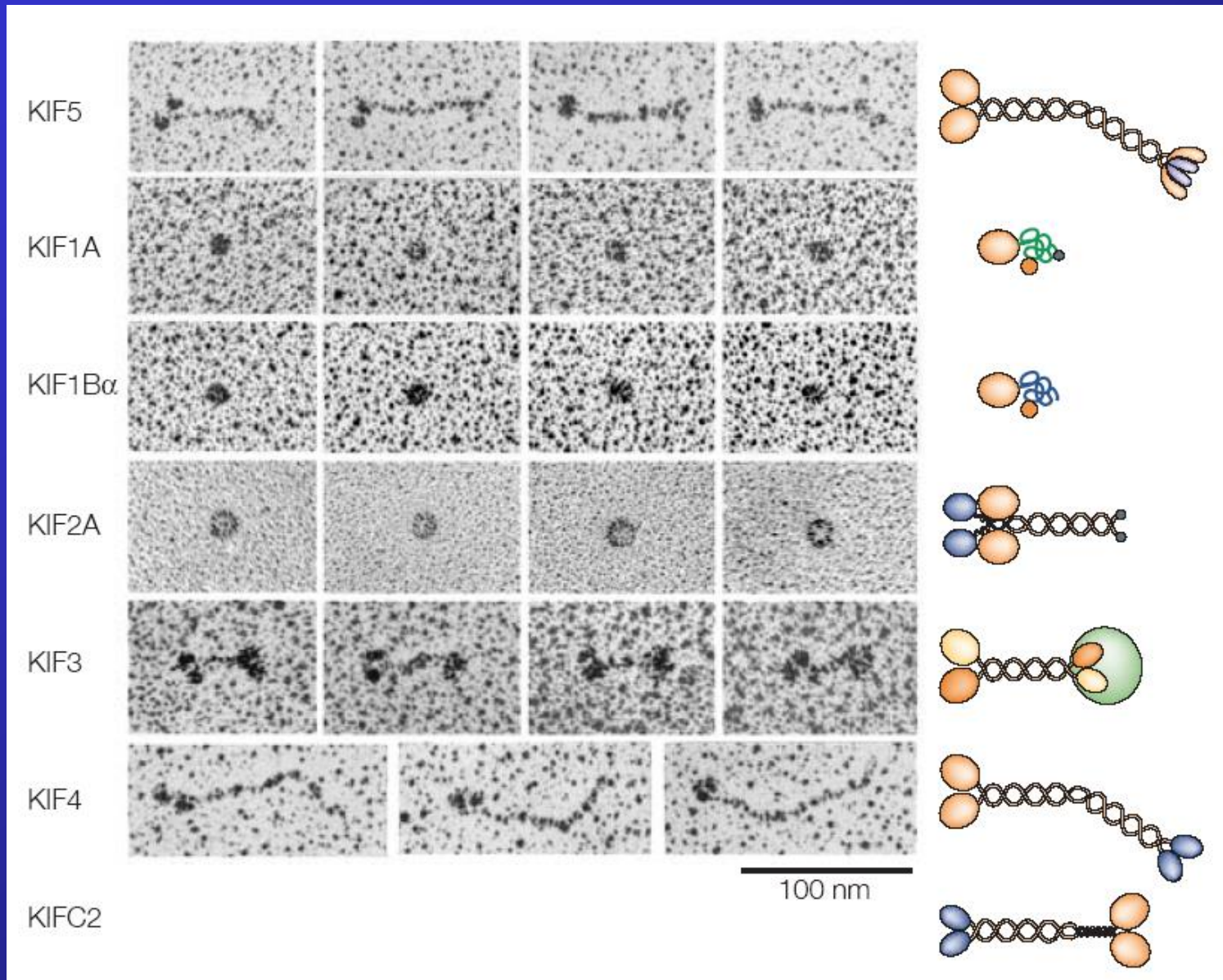


Copyright © 2006 Nature Publishing Group
 Nature Reviews | Neuroscience

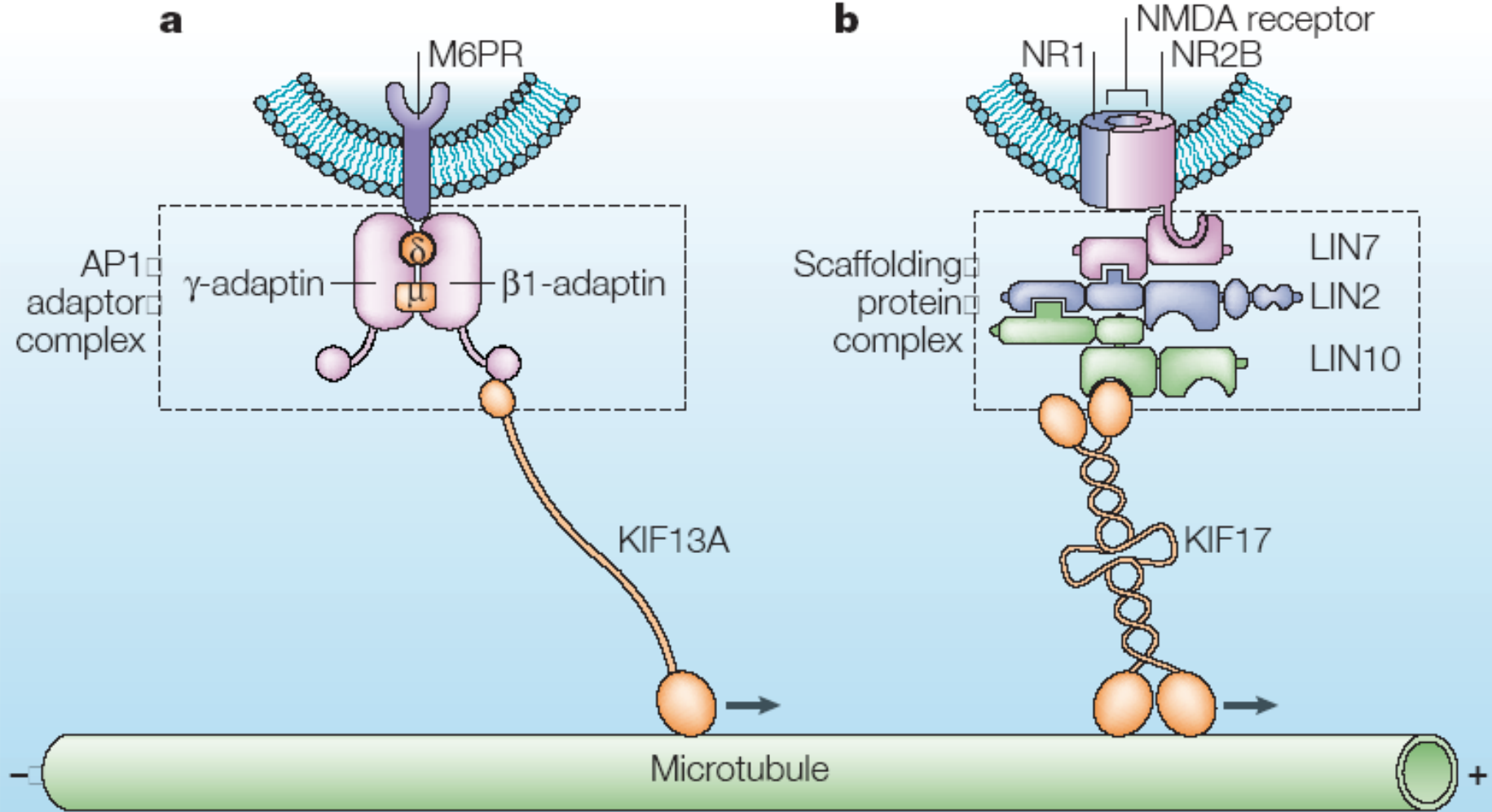


Duncan JE et al (2006) The Genetics of Axonal Transport and Axonal Transport Disorders. PLOS Genetics 2(9): e124.

Kinesin szupercsalád elemei



Kinesinek adaptor complex-el kapcsolódnak a cytoskeletonhoz



Lassú axonális transzport:

~1-4 mm/nap

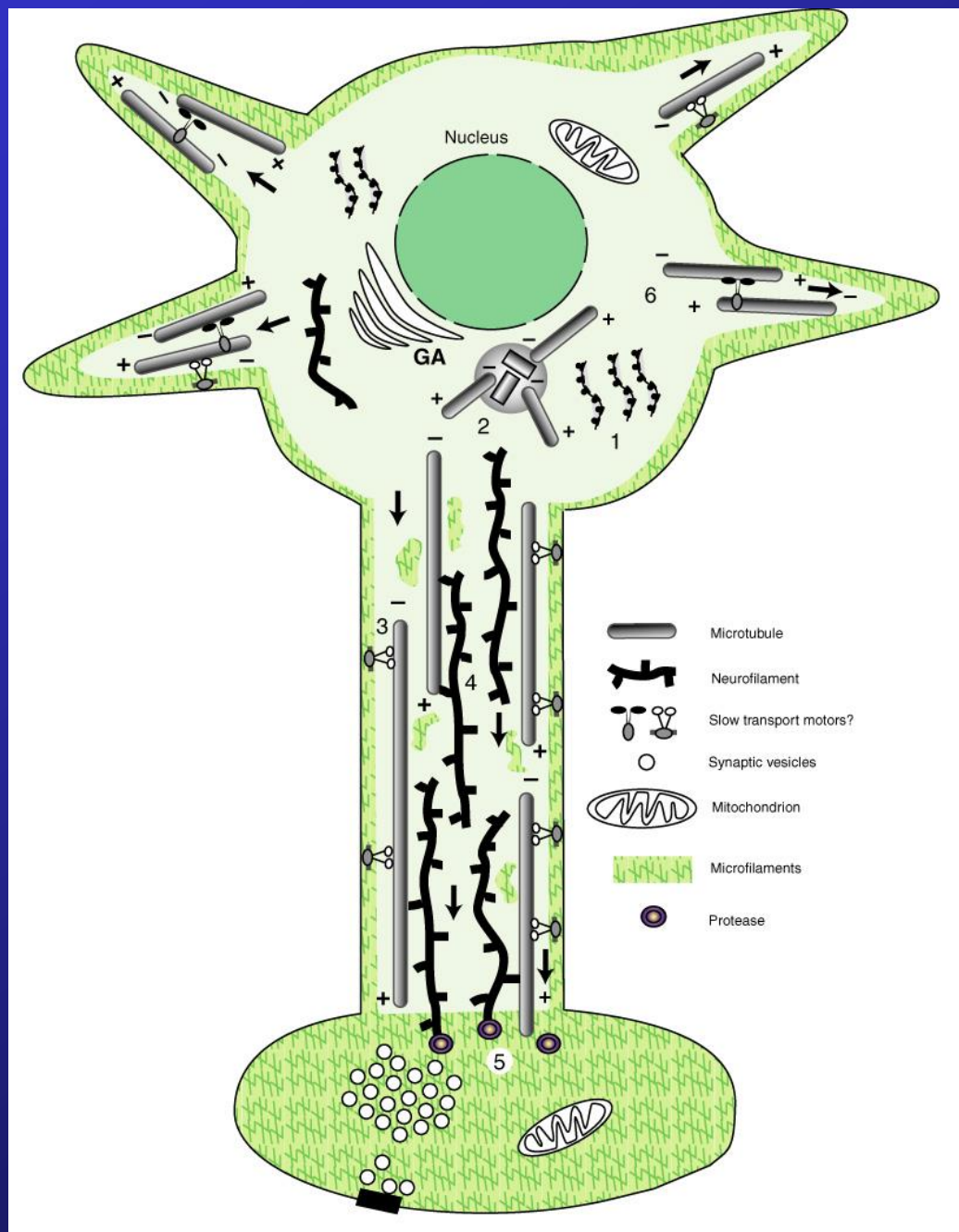
Terminális felé szállít

Cytosol és cytoskeletalis
fehérjék:

Microtubulus

Neurofilament

Enzímek



Gyors Axonalis transzport

100-400 mm/day

Organelum transzport

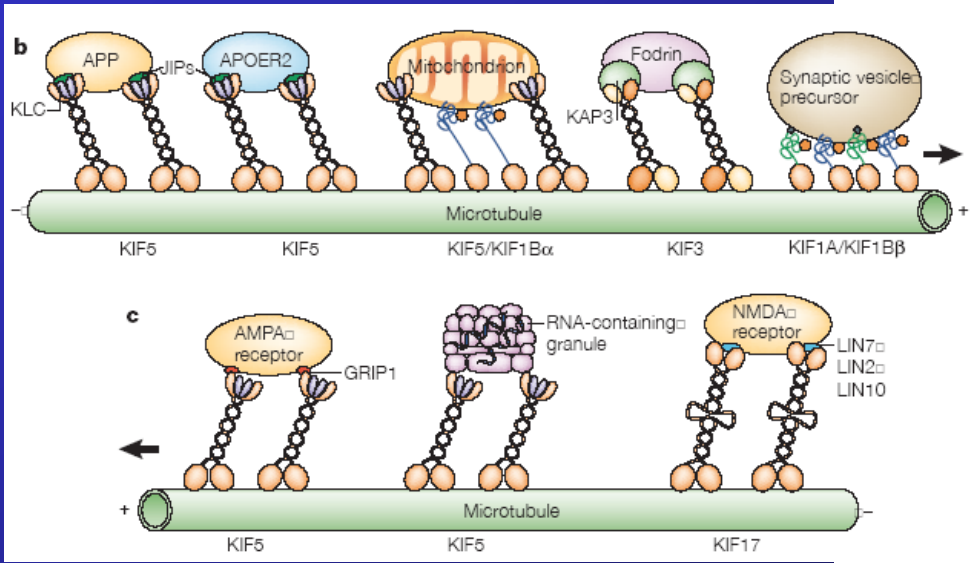
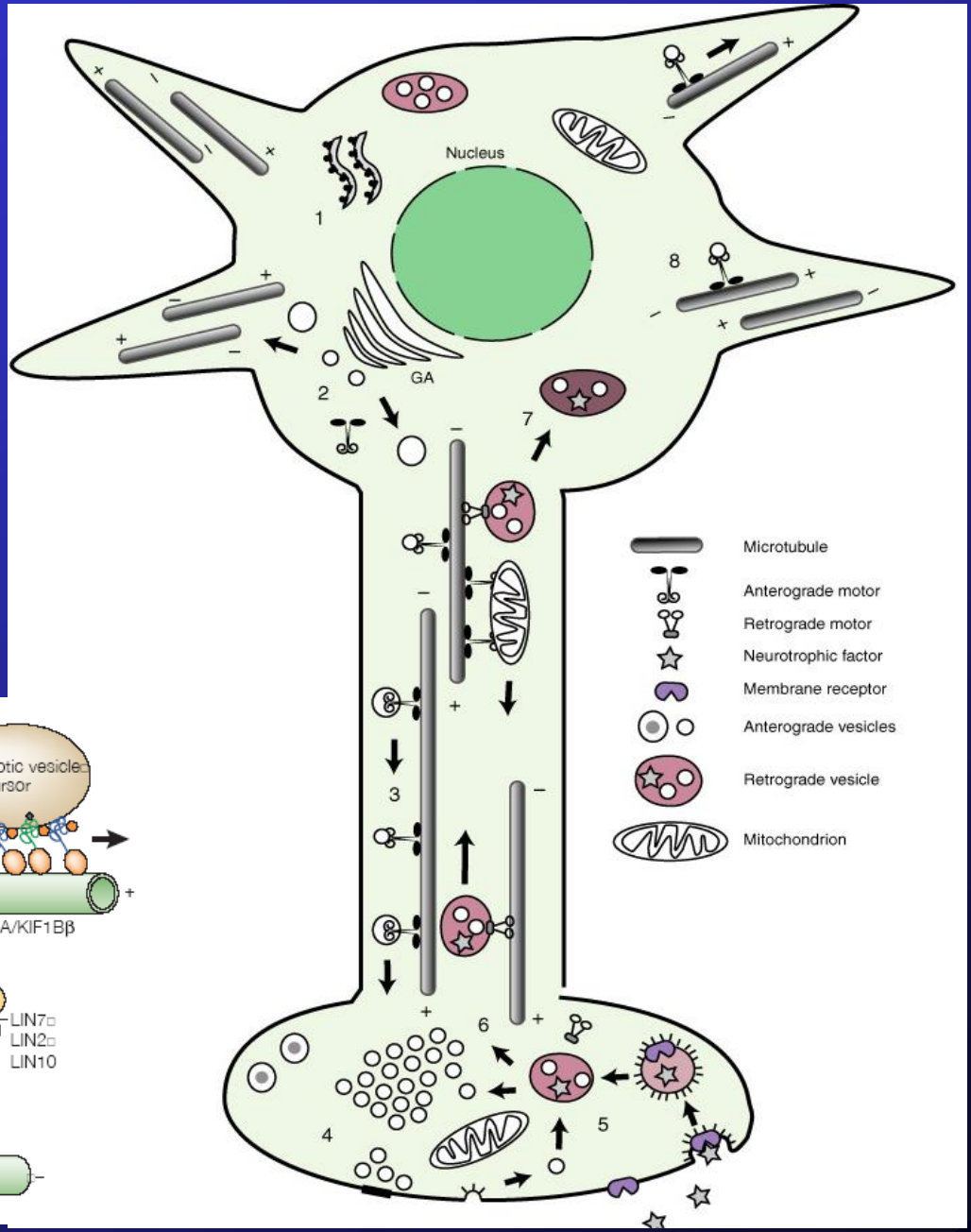
Antrograd (a terminal felé):

Mitochondrium

Vesiculum carrying
SV és plasma membran.

Retrograd (sejttest felé)

Ves. neurotrofikus faktorok



A Neuron károsodás

Túlélése és Regeneráció

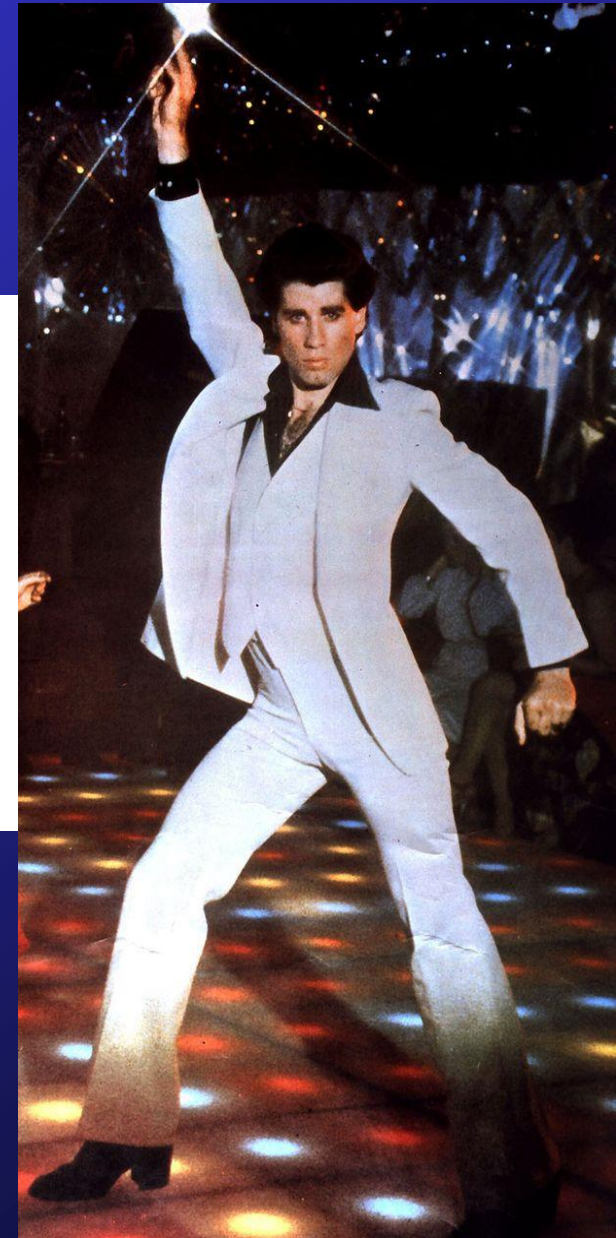
I. Neuronális válasz a károsodás fellépésekor

II. Degeneráció

Reaktív változások, időbeli lefolyás

III. Regeneráció

IV. Kísérletes beavatkozások a funkció visszanyerésére



Noxa

Direkt károsodás

Sejttesthez közel: fatalis

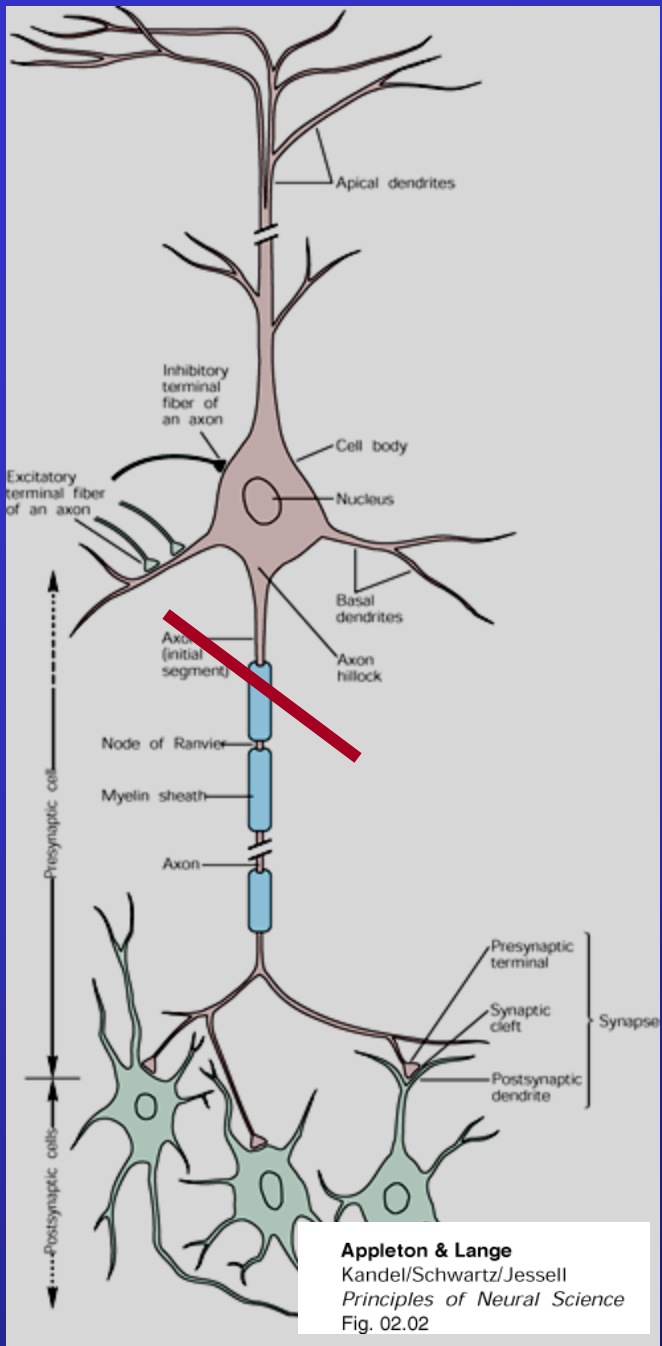
-Sejttesttől távol:

PNS-ben regenerálódhat

CNS-ben a neuron túlélhet

Transzszinaptikus károsodás

!!! Mind pre-, és post-szintapitikus neuronok is károsodnak!!!



Neuronális reakciók

Azonnali

1. **Szintaptikus transmisszió leáll**
2. **Az átmetszett vég visszahúzódik, megduzzad**
(bidirekcionális axonális transzport)

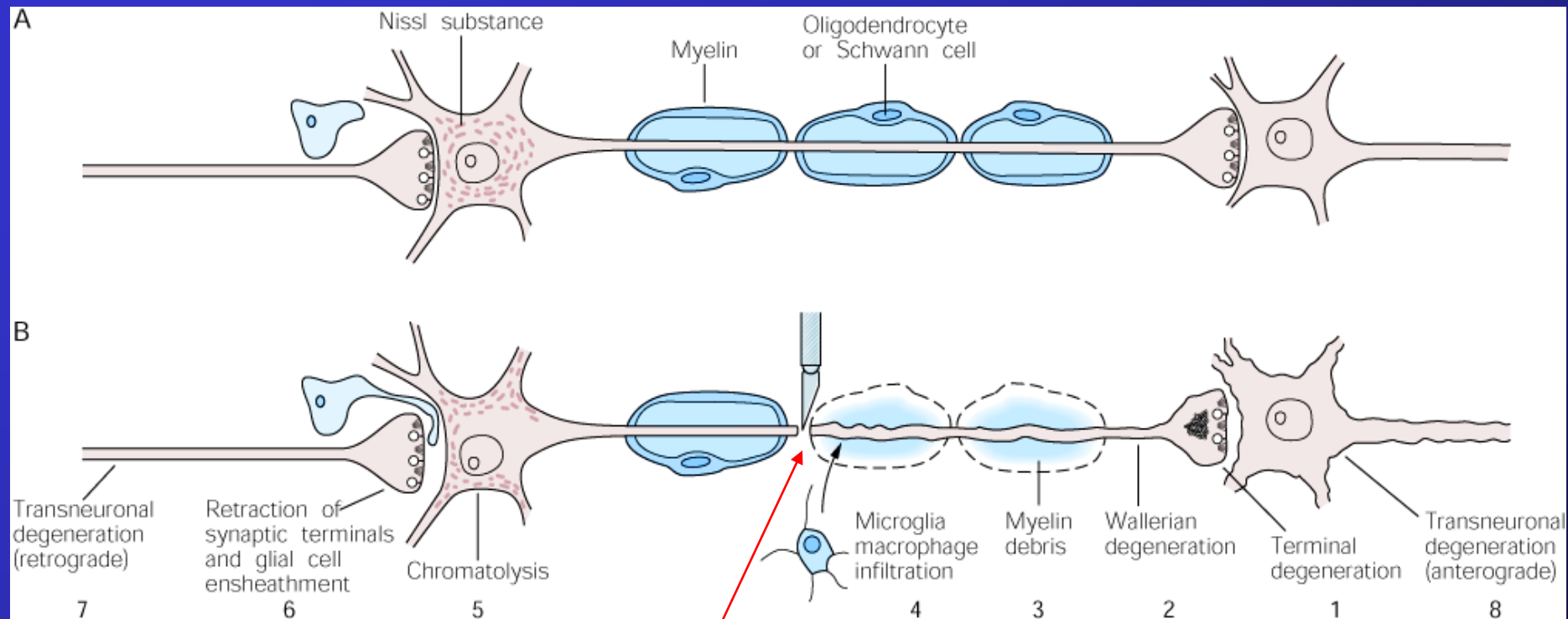
Órákkal később

3. **Szinapszid degeneráció – Neurofilamentum és vesicula torlódás**
4. **Gliális reakció**
Astroglia a szinaptikus részbe beékelődik.

Napok-, hetek

5. **Myelin feltöredezik szétesett debris-t hagy (a myelint nehéz lebontani).**
6. **Axonon Waller- féle degeneráció lép fel**
7. **Chromatolysis alakult ki –sejttest duzzadás; a Nissl rögök eltűnnek, a mag excentrikus lesz.**

Azonnali reakció



Percekkel a sérülés után

- Szinaptikus transzmisszió leáll**
- Átmetszett vég duzzadni kezd**

Neuronális reakciók

Azonnali

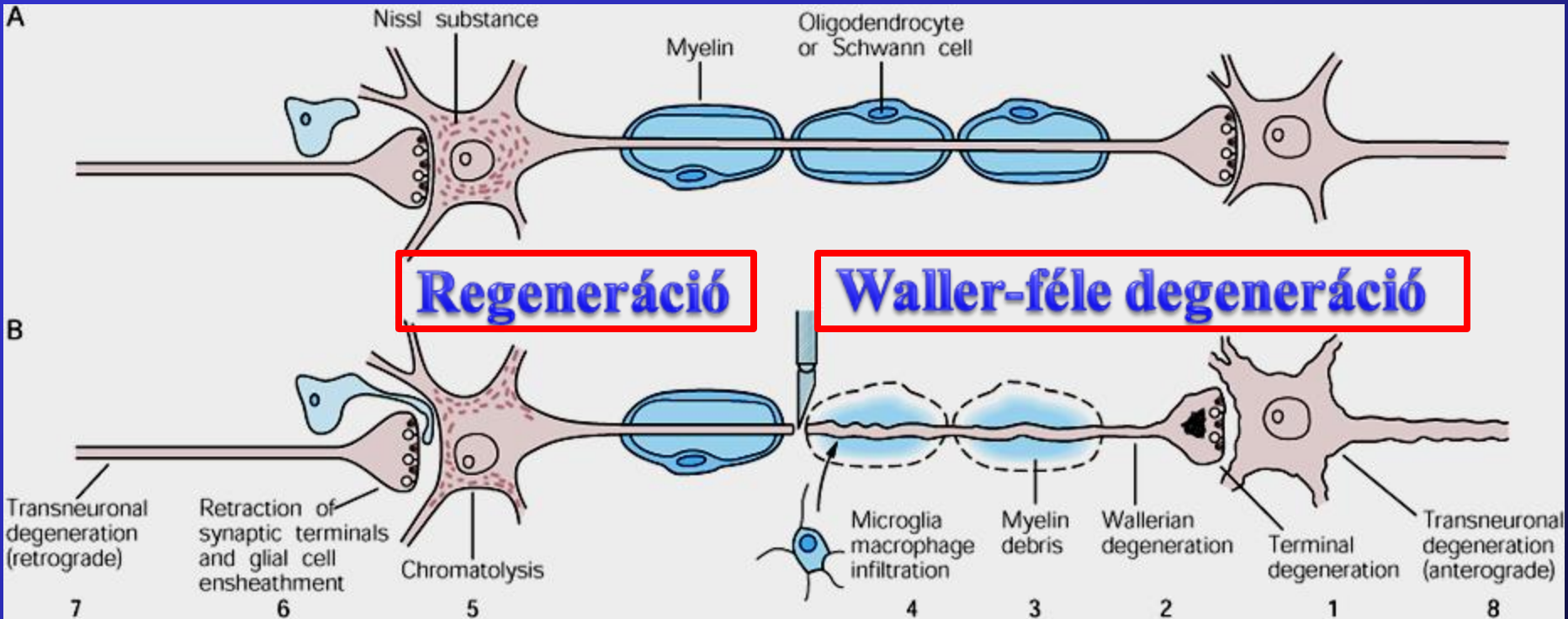
1. Szintaptikus transmisszió leáll
2. Az átmetszett vég visszahúzódik, megduzzad
(bidirekcionális axonális transzport)

Órákkal később

3. Szinapszid degeneráció – Neurofilamentum és vesicula torlódás
4. Gliális reakció
Astroglia a szinaptikus részbe beékelődik.

Napok-, hetek

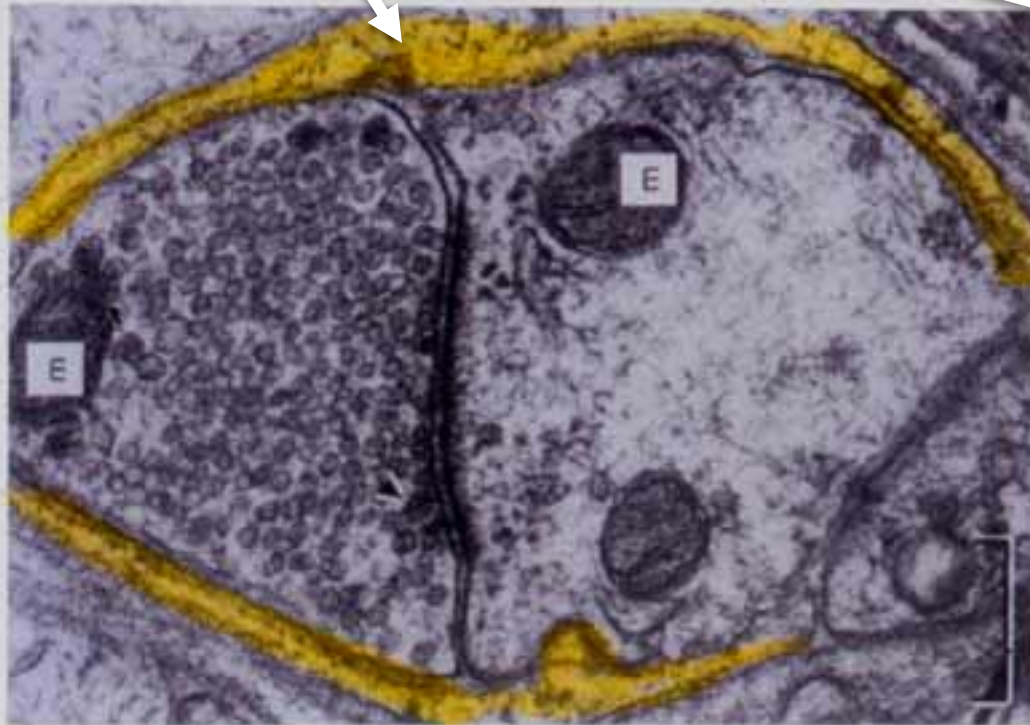
5. Myelin feltöredezik szétesett debris-t hagy (a myelint nehéz lebontani).
6. Axonon Waller- féle degeneráció lép fel
7. Chromatolysis alakult ki –sejttest duzzadás; a Nissl rögök eltűnnek, a mag excentrikus lesz.



Órákkal később

**Korai regeneratív folyamatok
Szinapszis degeneráció**

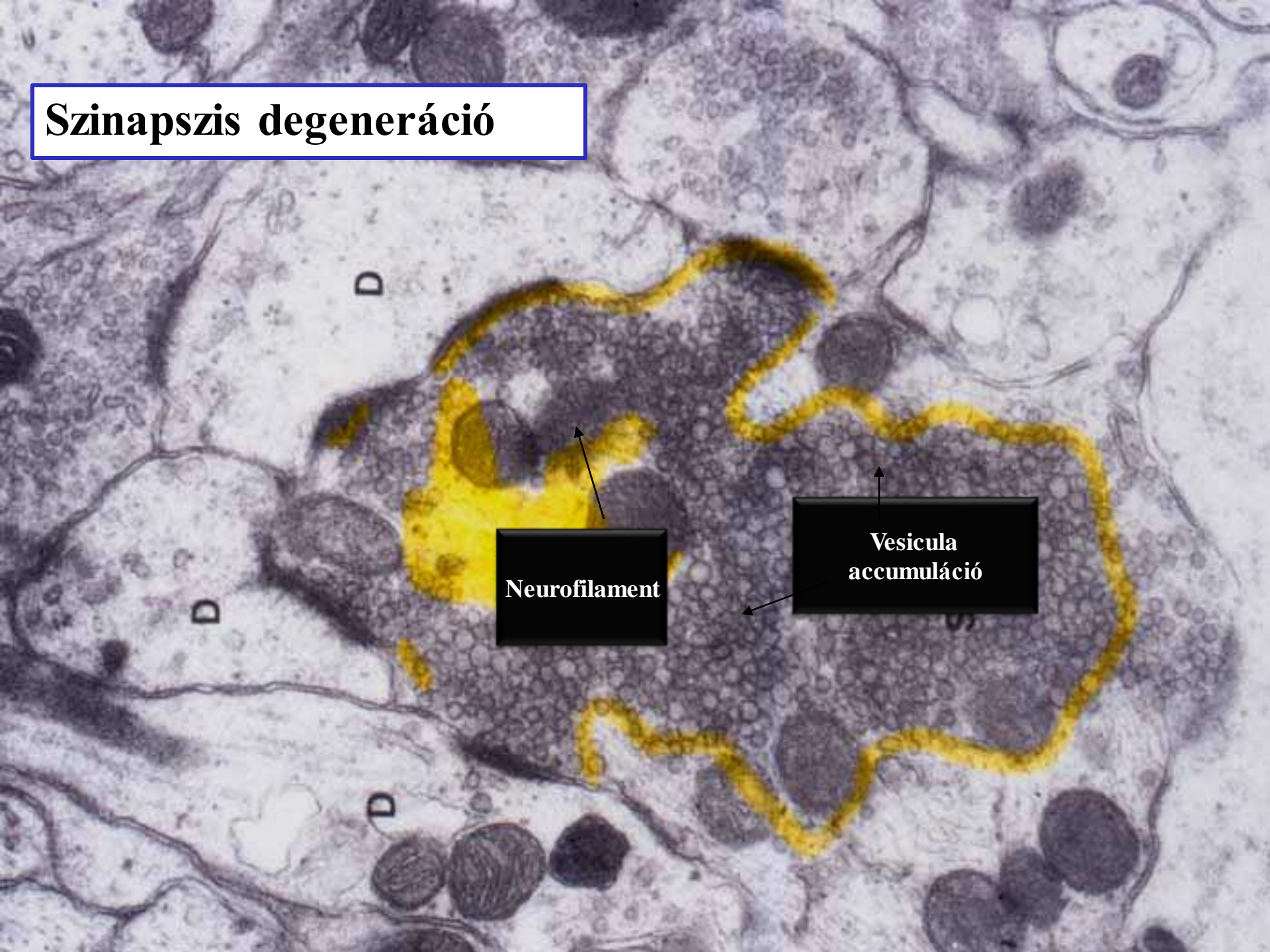
Órákkal később Astroglia a szintaptikus résbe ékelődik



NORMAL



Szinapszis degeneráció



Neurofilament

Vesicula
accumuláció

Neuronális reakciók

Azonnali

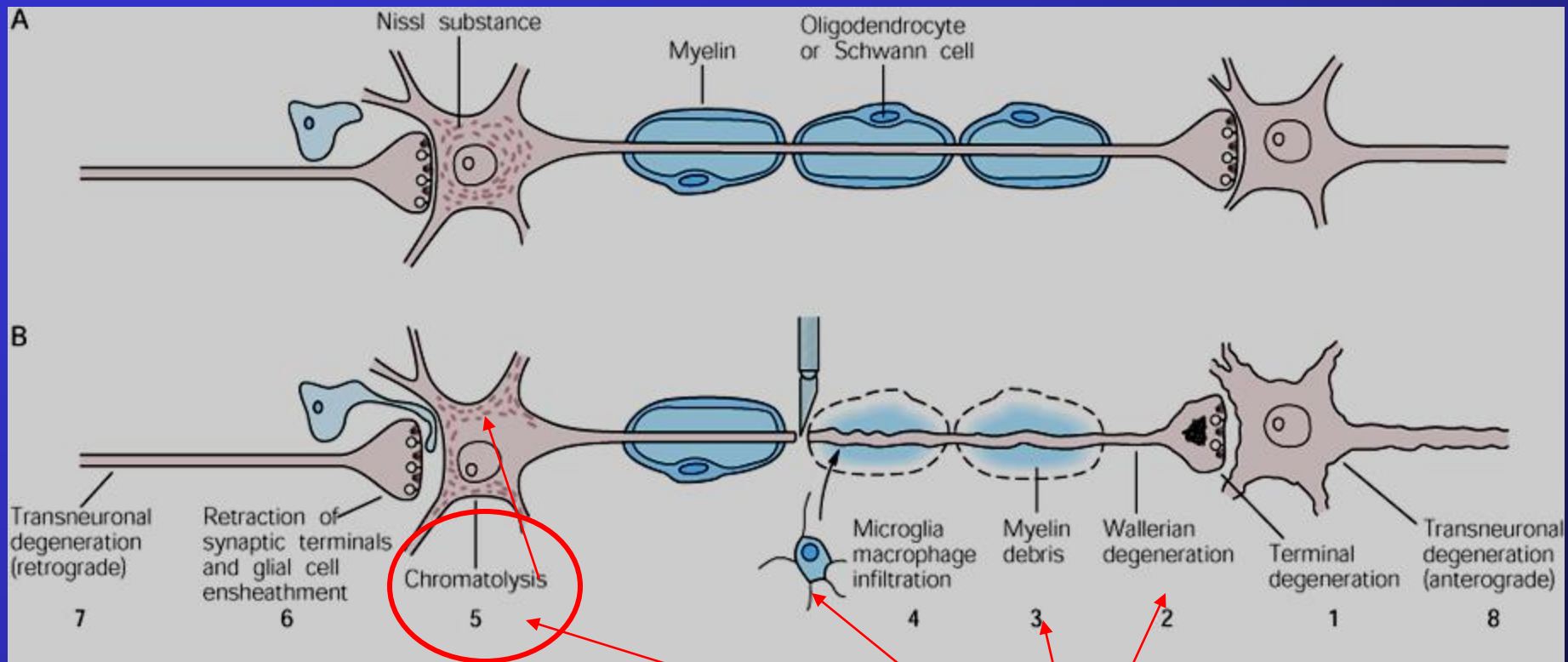
1. Szintaptikus transmisszió leáll
2. Az átmetszett vég visszahúzódik, megduzzad
(bidirekcionális axonális transzport)

Órákkal később

3. Szinapszid degeneráció – Neurofilamentum és vesicula torlódás
4. Gliális reakció
Astroglia a szinaptikus részbe beékelődik.

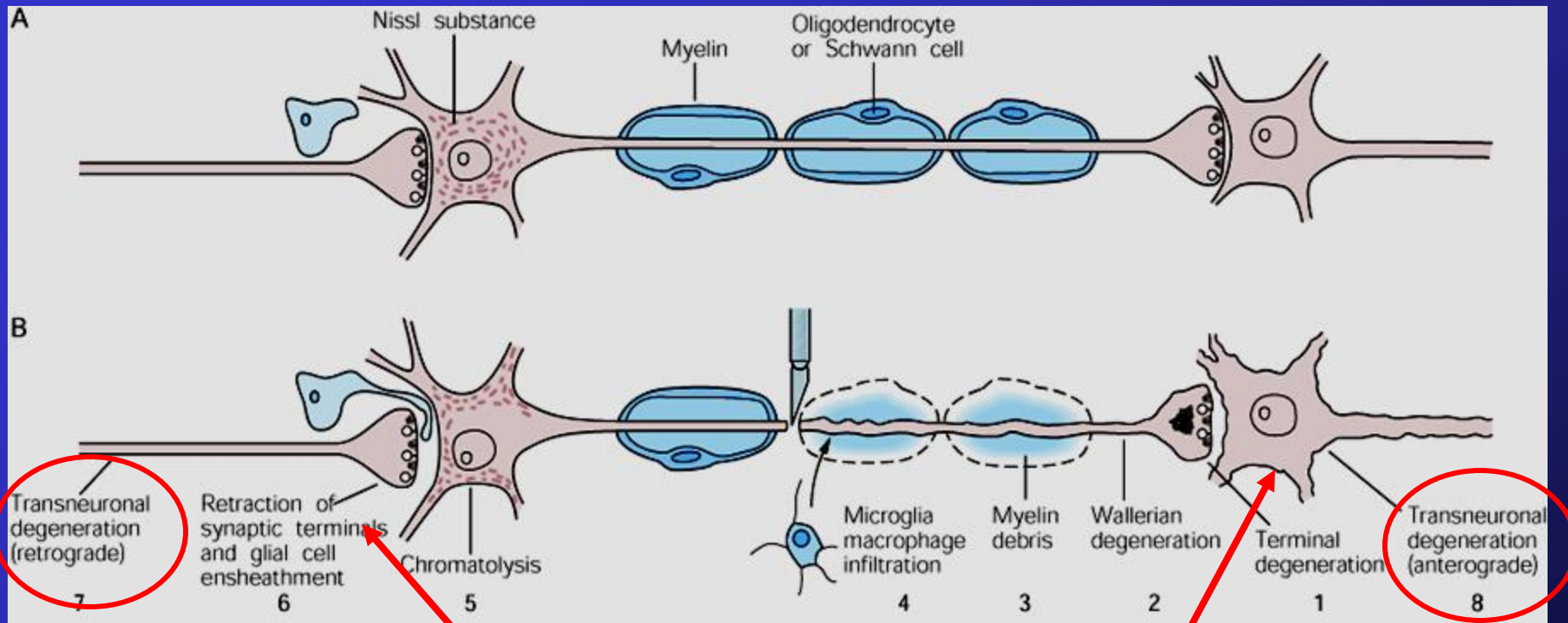
Napok-, hetek

5. Myelin feltöredezik szétesett debris-t hagy (a myelint nehéz lebontani).
6. Waller- féle degeneráció komplettálódik, Schwann sejt oszlás, permisszív környezet
7. Chromatolysis alakult ki –sejttest duzzadás; a Nissl rögök eltűnnek, a mag excentrikus lesz.



Appleton & Lange
 Kandell/Schwartz/Jessell
Principles of Neural Science
 Fig. 55.18

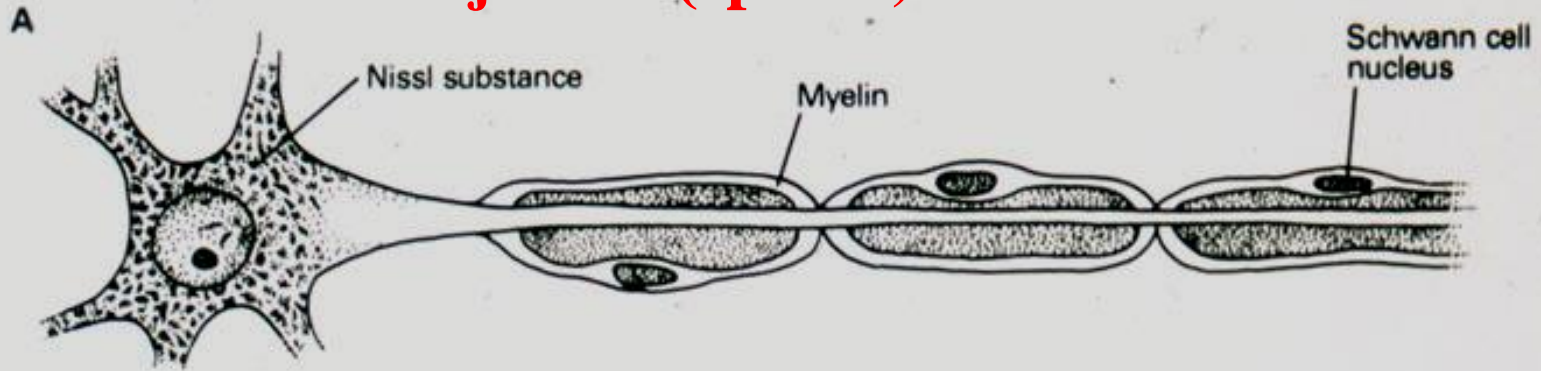
Degeneratív jelek és génátrendeződés



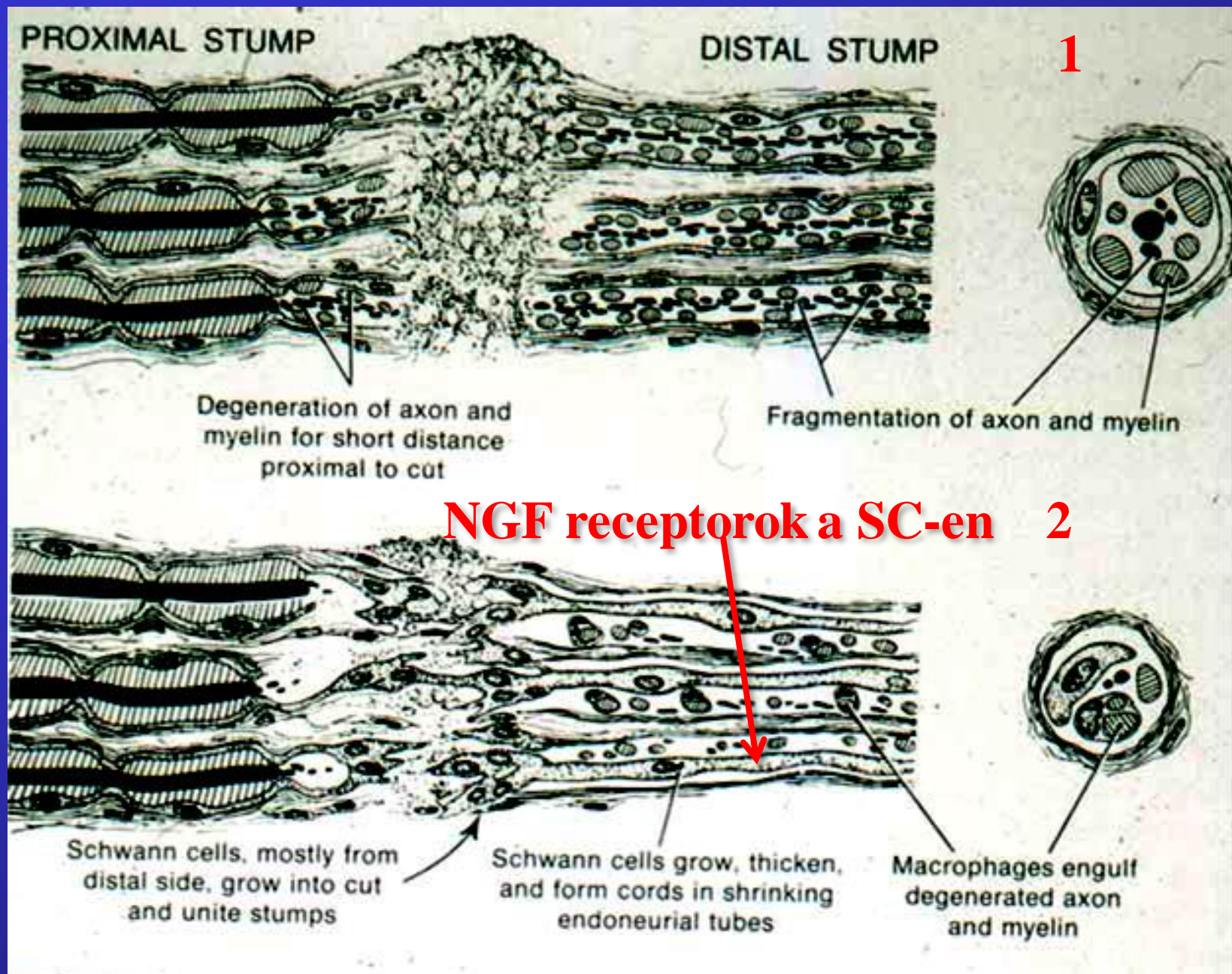
Appleton & Lange
Kandel/Schwartz/Jessell
Principles of Neural Science
Fig. 55.18

Transzsinaptikus hatás

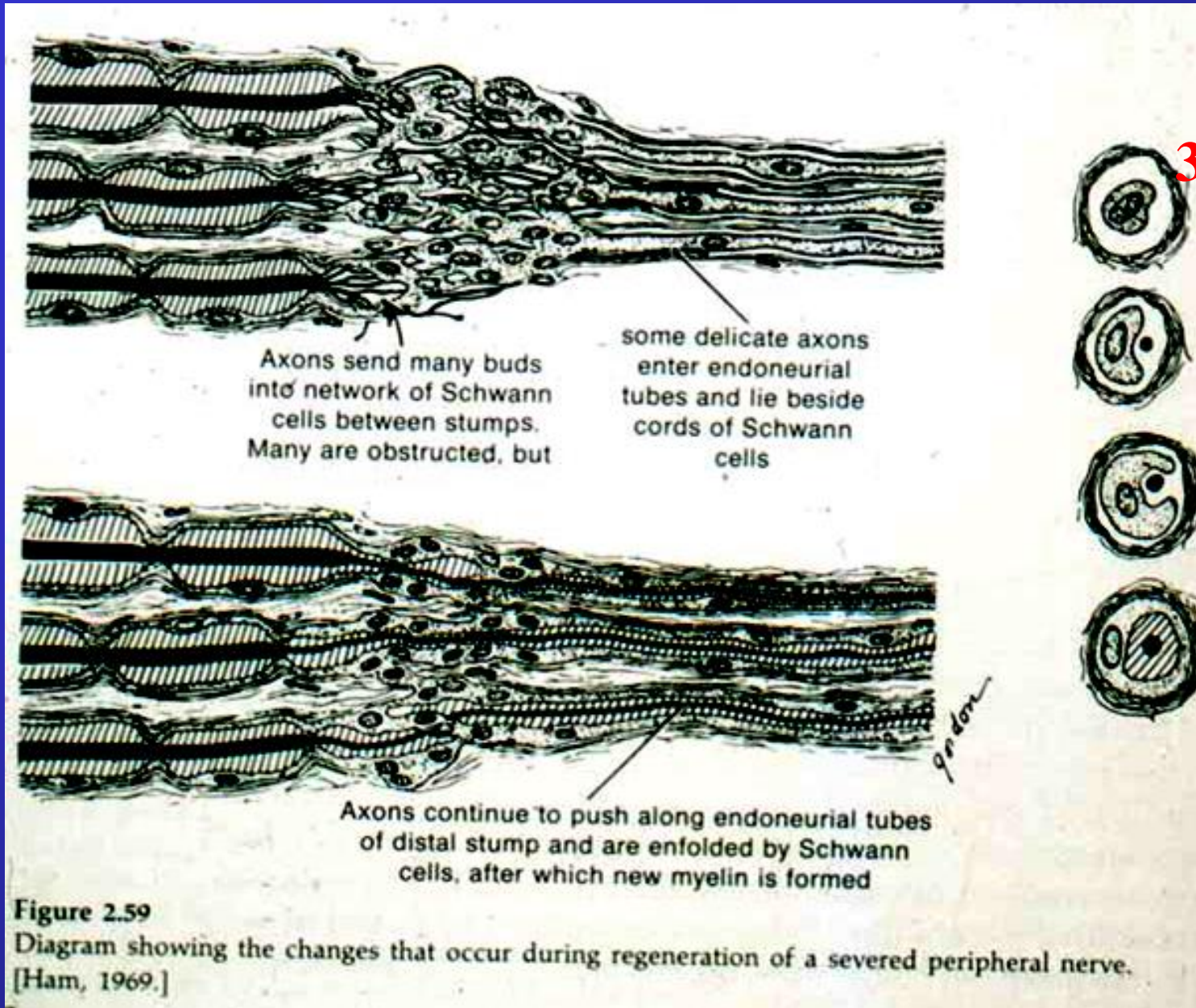
Sarjadzás (sprout) PNS axonon



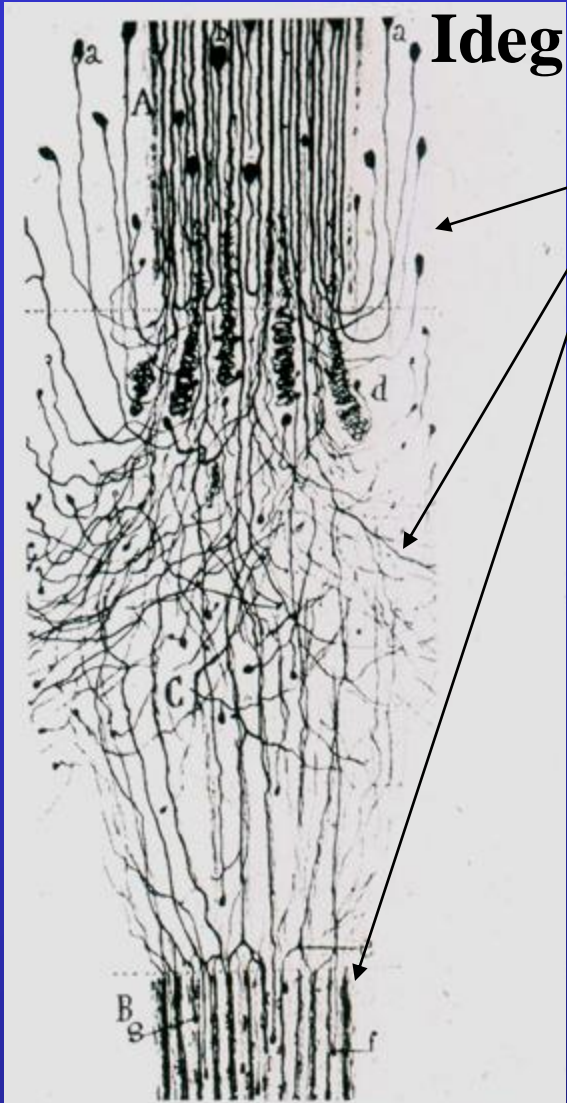
Perifériás (PNS) idegátmesztés



Perifériás (PNS) idegátmesztés



Sprouting (Ramon y Cajal)



Regenerálódó axonok sarjadékot (sprout) növesztenek, ezek egy része megtalálja a Schwann tubulusokat

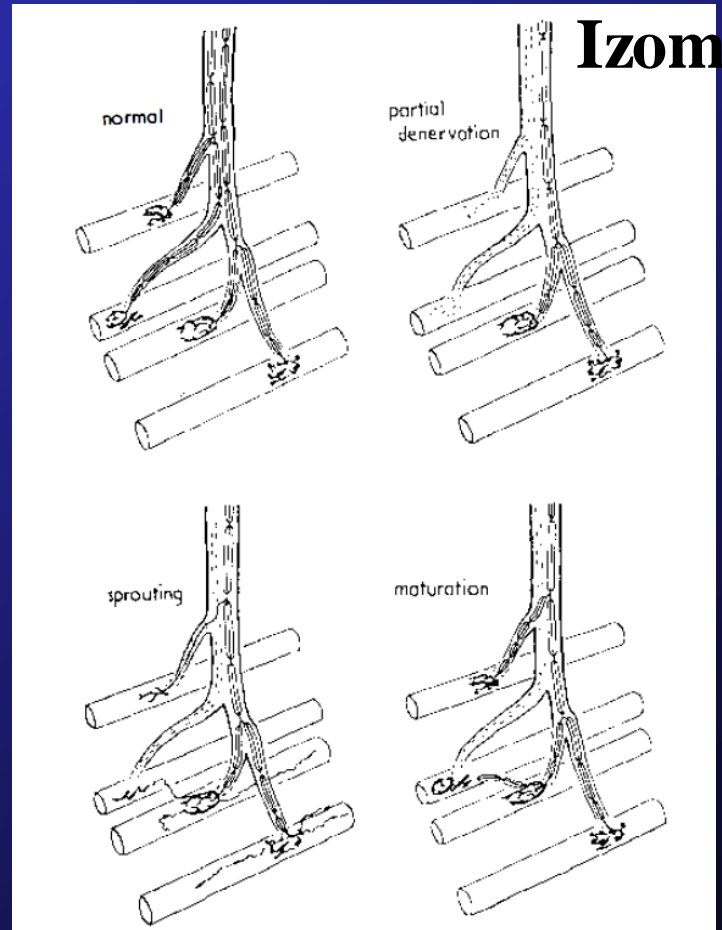
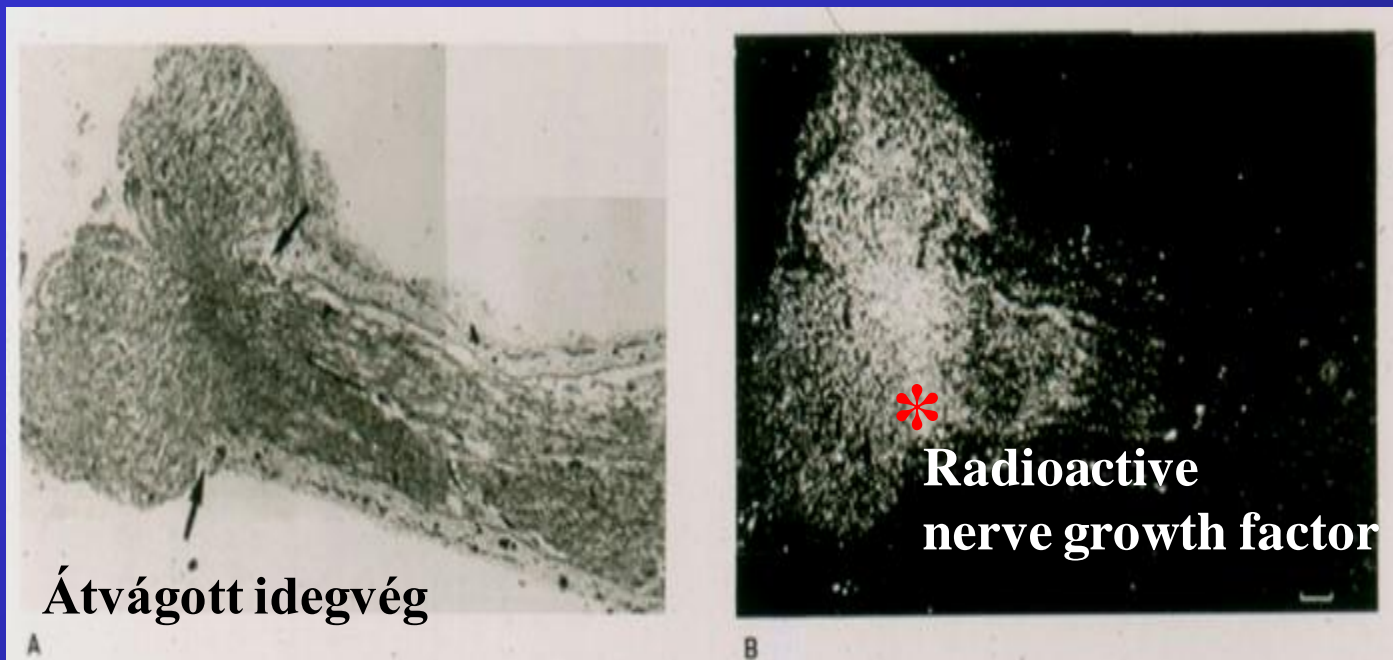


FIGURE 8-76 Some of the earliest degenerative and regenerative changes seen at the site of interruption of a nerve bundle. The proximal stump (A) shown in the upper part of the figure shows numerous retraction bulbs, convoluted spiral structures and newly formed axon sprouts, some of which have grown toward the Schwann tubes of the distal stump (B). (S. Ramón y Cajal, "Degeneration and Regeneration of the Nervous System," Hafner Publishing Company, Inc., New York, 1968.)



Macrophag: debris takarítás, mitogen szignálok (Schwann sejtek)

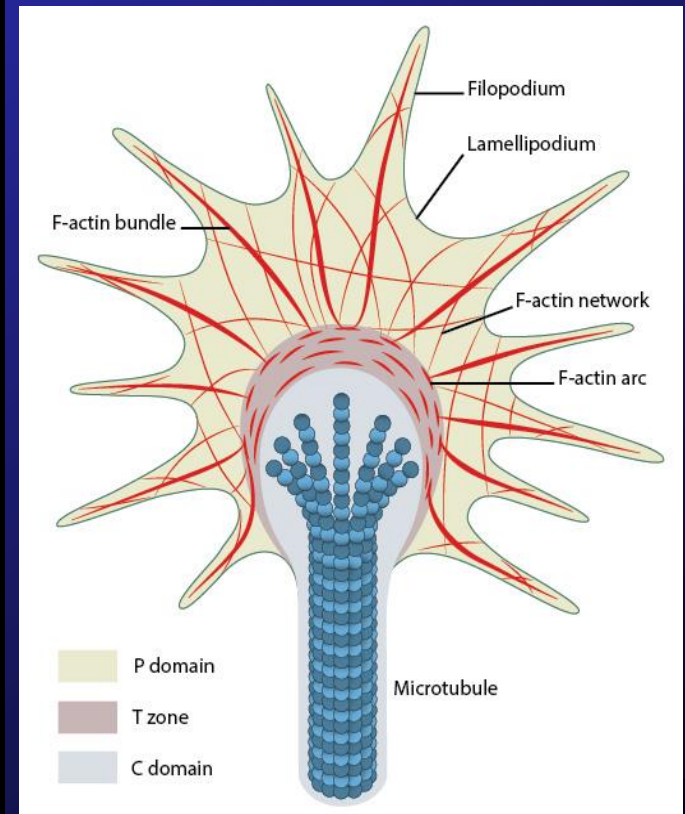
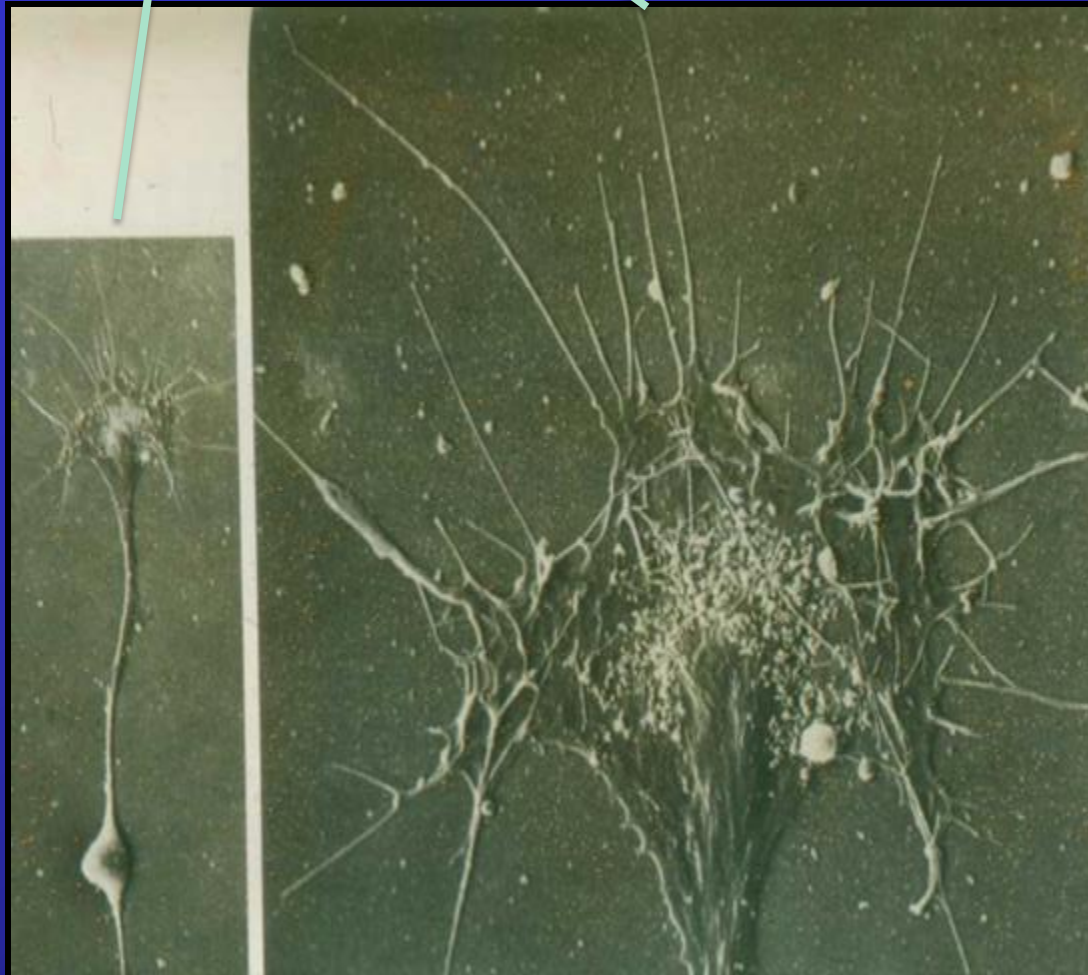
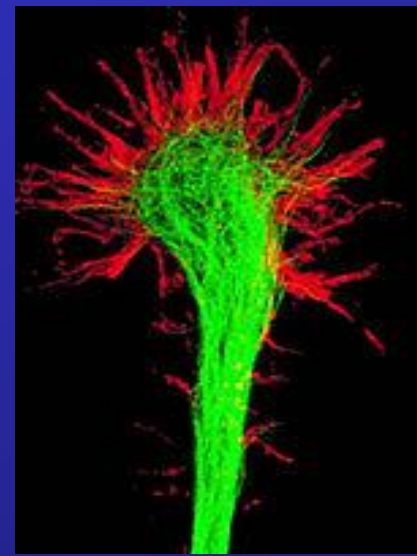
Schwann sejtek (permisszív környezet felépítése):

- **Proliferáció – Büngner band képzés**
- **Laminin (growth-supportive extracellular matrix)**
- **Nerve Growth Factor (axon regeneráció)**

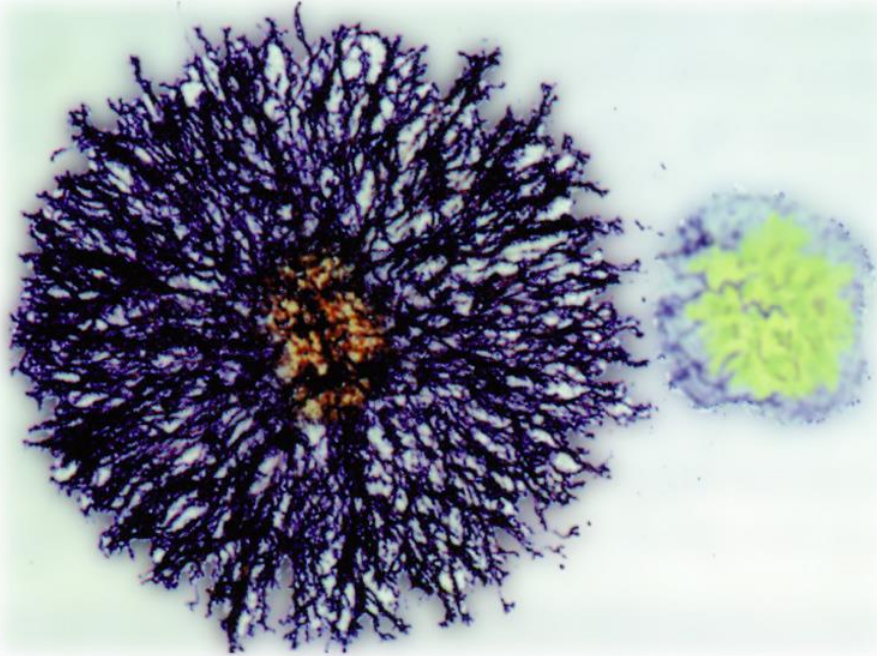
Axonal Sprouting



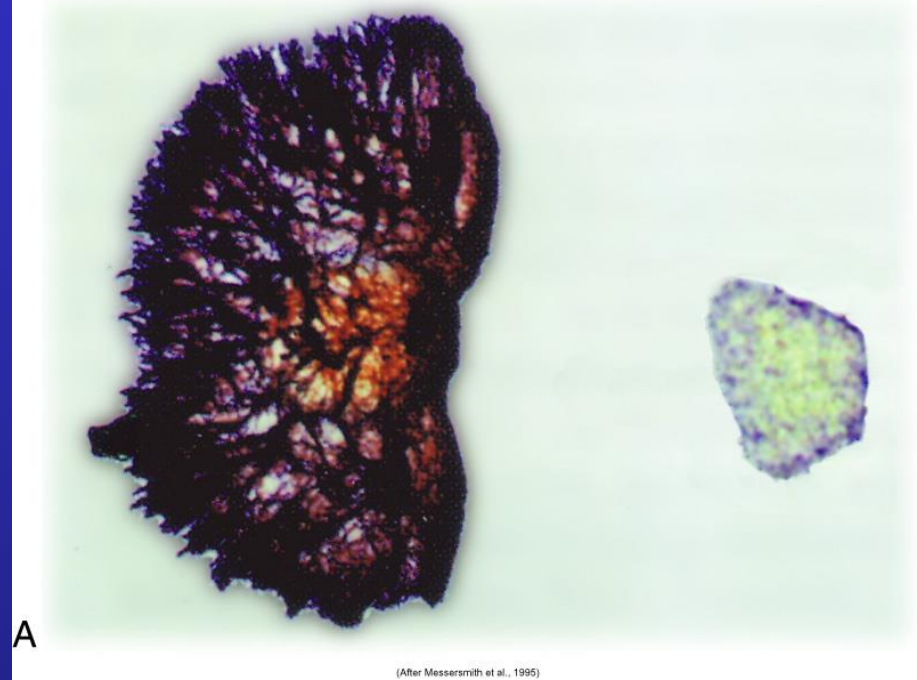
Axon növekedési terminál (Growth cone)



A növekedési iránya befolyásolható



(After Messersmith et al., 1995)



(After Messersmith et al., 1995)

Pain fibres of the DRG are repulsed by sema3a

Adherence:

CAMs (IgG superfamily proteins)

cadherins

ephrins/Eph receptors

integrins

Attraktáns felszín

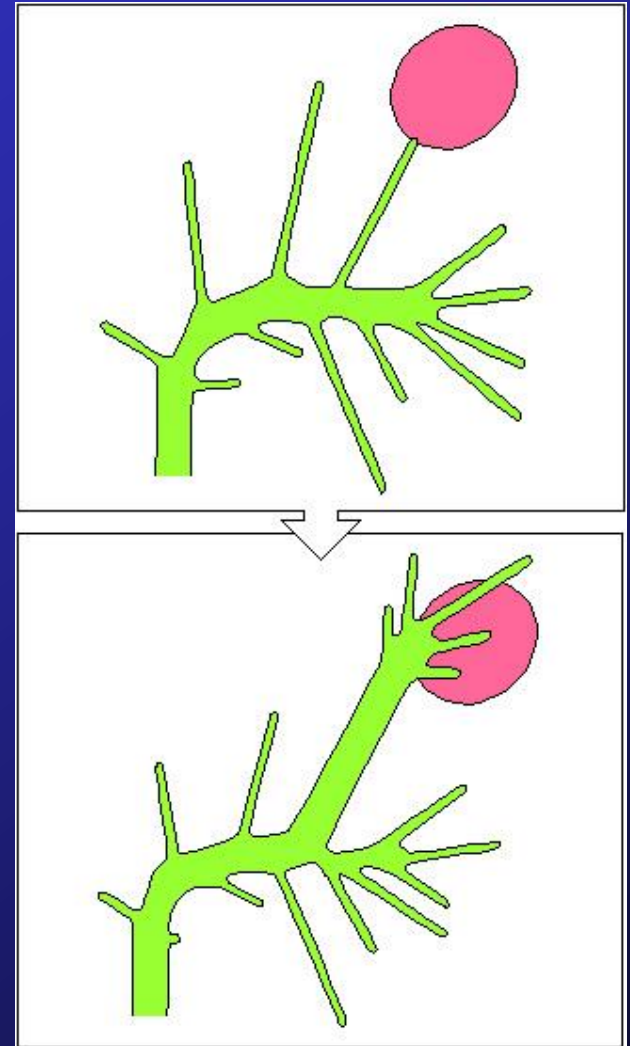
Mediated by:

CAMs (IgG superfamily proteins)

Cadherins

Ephrins/Eph receptors

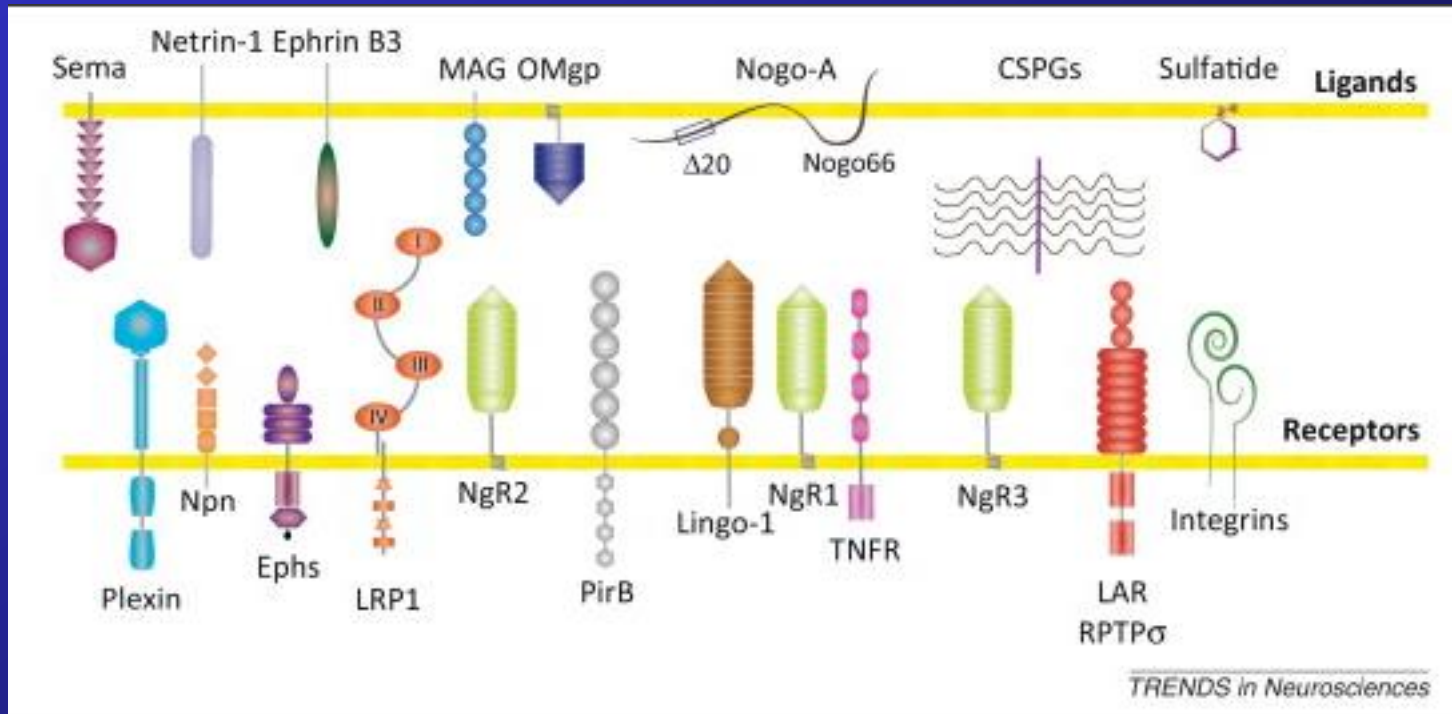
Integrins



Taszítás (contact mediated repulsion)

Növekedési kúp elfordul, ha
Negatív sejtfelszíni szignált kap

Repulzív szignálok:
collapsins/semaphorins



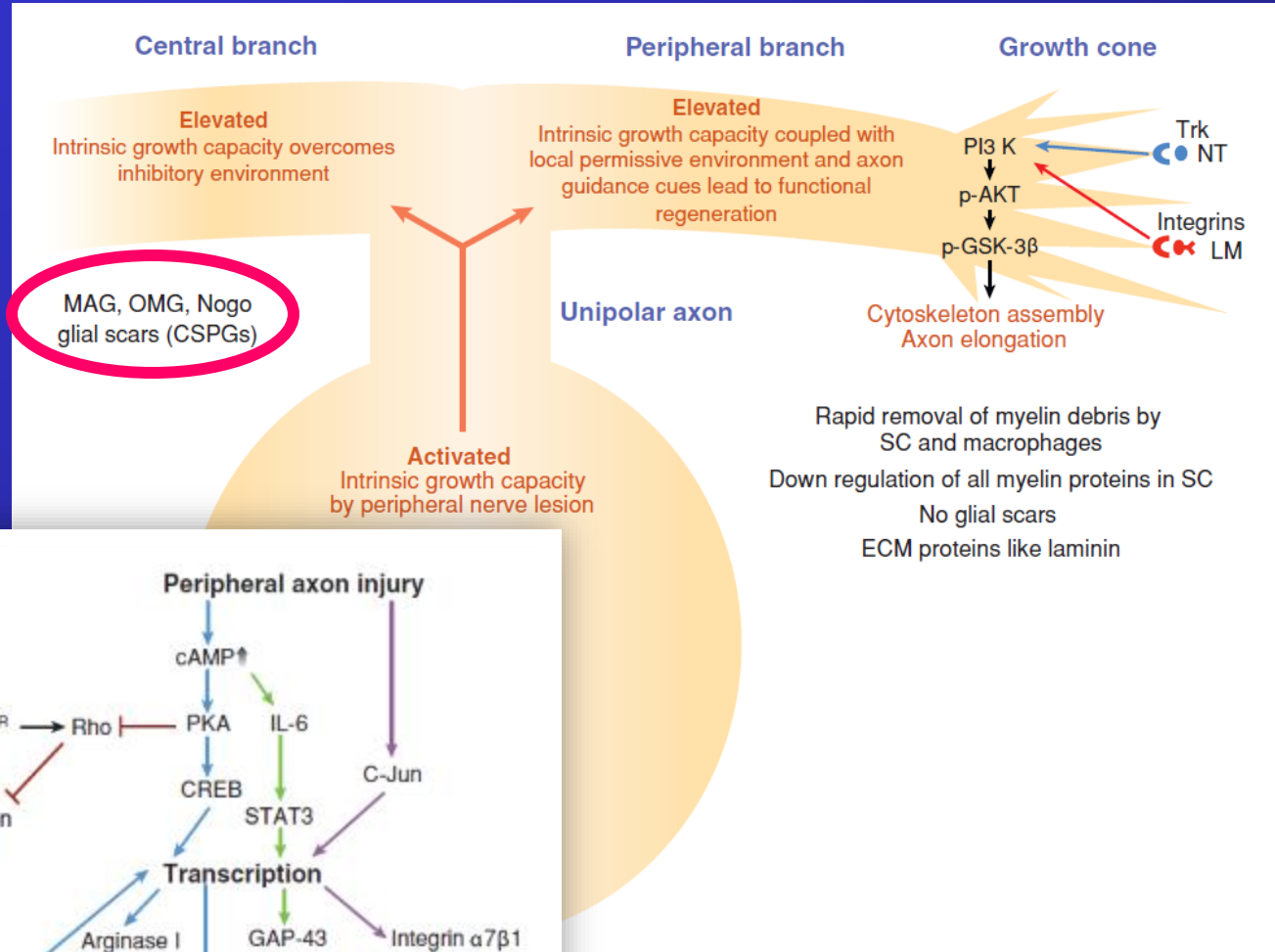
DRG transectio

Centralis nyúlvány Degenerálódik

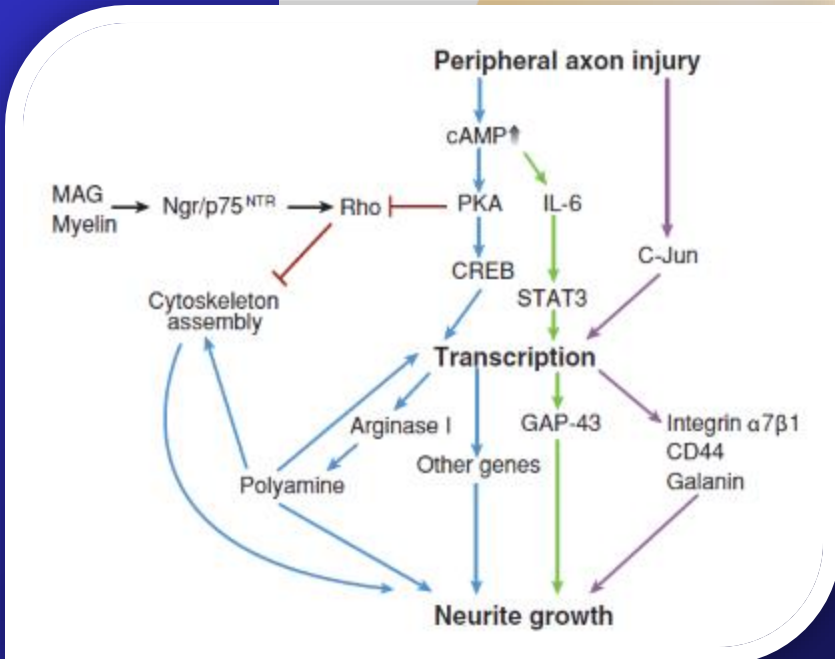


Periferiás nyúlvány Regenerálódik

CNS-OLG
Non-permisszív
környezet

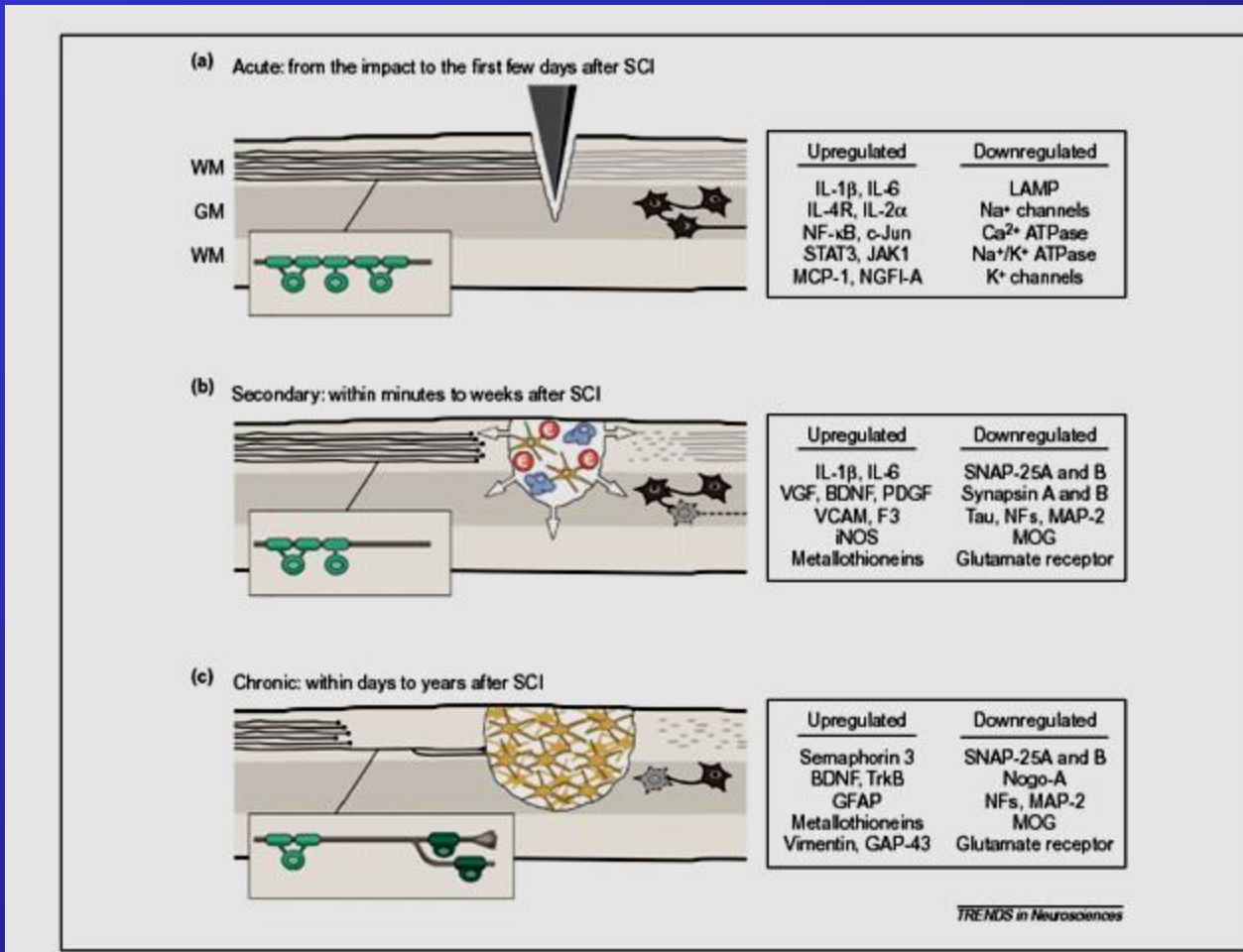


PNS-SC
Permisszív
környezet



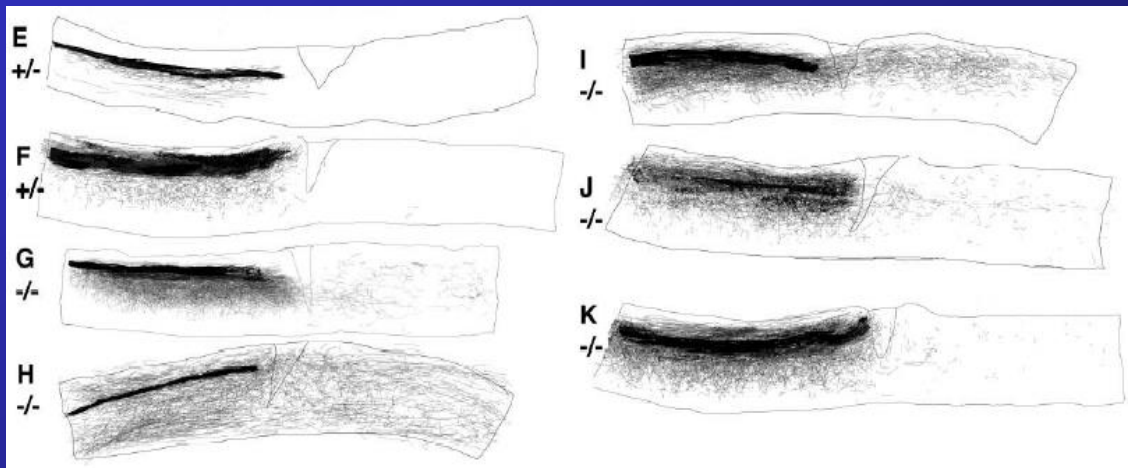
CNS regeneráció (non permisszív környezet - Ramon y Cajal)

- 1) REACTIVE ASTROCITÁK
- 2) OLIGODENDROCYTE MYELIN-ASSOCIATED INHIBITORS
(as Nogo, MAG, OMgp, chondroitin sulfate proteoglycans).



Identifying Myelin Inhibitor Proteins

- Martin Schwab in the 1980s develops a variety of antibodies against myelin.
- Adding these antibodies to culture allows axon outgrowth on myelin.
- These antibodies were eventually used on protein fractions of myelin to identify the first myelin associated inhibitor, **Nogo**



„TAKE HOME MESSAGES”

- A neuronális cytoskeleton a neuronális organellum transzport alapja.**
- Elemei számos neurodegeneratív betegségben érintettek pl. AD, FTD, CBD, PSP, ALS, némely polyglutamin btg.**
- A neuron alapfunkciója a regeneráció.**
- A permisszív (PNS) ill. non-permisszív (CNS) környezet határozza meg, hogy reinnervatio létrejöhet vagy sem**