

مقاله آموزشی - مروری

دوگانگی عملکرد، تعاملات و پیچیدگی‌های مسیرهای سیگنالی گیرنده نوروتروفینی p75 در دستگاه عصبی

فاطمه منتظری^۱، ابوالقاسم اسماعیلی^{۱،۲*}، مهران میراولیائی^۱، سید جمال مشاقیان^۱

۱- بخش سلولی مولکولی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان

۲- گروه زیست‌فناوری، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، دانشگاه اصفهان

چکیده

گیرنده نوروتروفینی مشترک p75، یک گلیکوپروتئین 75kD، از گیرنده‌های مرگ متعلق به ابرخانواده گیرنده‌های TNFR می‌باشد. بیان ژنی این گیرنده در مراحل اولیه جنین زایی در هر سه لایه زایا مشاهده شده است و با پیشرفت تکامل بیان آن به جمعیت‌های سلولی خاصی بویژه CNS و PNS محدود می‌گردد. همچنین بیان آن به دنبال بسیاری از بیماری‌ها و ضایعات نیز افزایش می‌یابد. نقش این گیرنده و مسیرهایی که متعاقب آن فعال می‌شوند، در انواع مختلف سلولی هنوز بصورت معمایی باقی مانده است. چراکه سیگنال دهی با واسطه این گیرنده از مسیرهای متداول صورت نمی‌گیرد؛ نه فعالیت کینازی دارد و نه با G- پروتئین‌ها همراه می‌شود. مطالعات اخیر نشان دهنده وابستگی نقش دوگانه این گیرنده در اعمال اثرات پیش- آپوپتوزی و پیش- بقایی به عوامل متعددی می‌باشد. بسیاری از ملکول‌های پذیرنده، گیرنده‌های همراه و مسیرهای سیگنالی آپوپتوزی و بقایی متعاقب این گیرنده شناخته شده است. همچنین تغییرات بیان ژنی آن در شرایط مختلف مورد مطالعه قرار گرفته است. پیچیدگی‌های روابط موجود بین این عوامل برای اعمال اثر نهایی این گیرنده در سلول‌های مختلف و در شرایط سلولی متفاوت، و فقدان مطالعات کافی پیرامون این موضوع، انگیزه نگارش مقاله پیش رو می‌باشد. واژگان کلیدی: گیرنده نوروتروفینی p75 (p75NTR)؛ مسیرهای سیگنالی؛ تغییرات بیان ژن؛ تعاملات؛ آپوپتوز؛ بقا؛ دستگاه عصبی.

پیشگفتار

گیرنده مشترک نوروتروفینی (p75NTR) p75، اولین گیرنده شناخته شده برای فاکتور رشد عصبی^۲ (NGF) می‌باشد (۱). همچنین اولین عضو شناسایی شده ابرخانواده گیرنده‌های TNF^۳ (TNFR) که امروزه شامل ۲۵ گیرنده است (۴-۲). p75NTR به دلایل زیر

عضو غیر معمولی از این خانواده محسوب می‌شود، (۱) تمایل به تشکیل دایمر بجای تریمر (۲) توانایی همراه شدن با گیرنده‌های Trks و (۳) اتصال نوروتروفین‌ها، که از نظر ساختاری لیگاند‌های غیر معمولی برای آن محسوب می‌شوند (۵). گیرنده‌های مرگ^۴، به ۸ عضو از اعضای ابرخانواده گیرنده‌های TNF گفته می‌شود که همگی در داشتن یک توالی ۸۰ آمینو اسیدی در انتهای سیتوزولی، زمین مرگ^۵، مشترک می‌باشند. گیرنده نوروتروفینی p75 نیز از اعضای گیرنده‌های مرگ

* ابوالقاسم اسماعیلی، PhD

استادیار بیولوژی مولکولی

بخش سلولی مولکولی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان

گروه زیست‌فناوری، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، دانشگاه اصفهان

تلفن: ۰۰۹۶۳۱۱۷۳۳۴۹۰

نمابر: ۰۰۹۶۳۱۱۷۳۳۴۵۶

پست الکترونیک: aesmali@sci.ui.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۳/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۵/۲۷

1. Neurotrophin p75 receptor
2. Nerve Growth Factor
3. Tumor Necrosis Factor Receptor
4. Death Receptor
5. Death domain

بافت قرنیه چشم (۱۴)، فولیکول‌های مو (۱۵،۱۶) و سلول‌های ریوی (۱۷) نیز وجود دارد. در پستانداران خانواده نوروتروفین‌ها از چهار عضو تشکیل شده است: BDNF، NGF، NT-۳^{۱۰} و NT-4/5 (۲۰-۱۸). NTsهای دیگری مانند NT-6 و NT-7 نیز شناخته شده اند که محدود به ماهی‌ها بوده و ارتولوژی در پستانداران ندارند. از روی ژن نوروتروفین‌ها یکسری پروتئین‌های ساختاری بصورت پیش ساز کد می‌شوند که پس از پردازش، به فرم دایمر به درون فضای خارج سلولی ترشح می‌گردند (۹). این شکست پروتئولیتیک در جایگاه‌های ویژه‌ای و توسط آنزیم‌های کانورتاز پروپروتئین^{۱۱} شامل (PC1/PC3، furin، PC2، PC4، PC5، PACE4، PC7/LPC) صورت می‌گیرد، که برای ایفای عملکرد نوروتروفین‌ها ضروری می‌باشد (۲۰، ۱۹). عملکرد نوروتروفین‌ها روی بافت عصبی از طریق دو نوع گیرنده سطح سلولی اعمال می‌شود (جدول ۱):

۱. گیرنده‌های با تمایل بالای Trks^{۱۲} (Trk A, B, C)، که اتصالات نوروتروفین‌ها به این گیرنده‌ها، اختصاصی و با تمایل بالا صورت می‌گیرد. به این صورت که Trk A، ترجیحاً به NGF؛ Trk B با تمایل بالا و برابر به BDNF و NT-4 و Trk C بطور اختصاصی به NT-3 باند می‌گردد. پس از اتصال NTs، گیرنده‌های Trk متحمل دایمریزاسیون و سپس ترنس فسفریلاسیون روی برخی از تیروزین‌ها شده که مرحله مهمی در فعالسازی و راه اندازی مسیرهای سیگنالی پائین دست آنها محسوب می‌گردد (۲۱).
 ۲. گیرنده نوروتروفینی با تمایل پائین (مشترک) p75^{۱۳} (p75NTR)، که همه نوروتروفین‌ها با تمایل یکسان ولی کمتر نسبت به گیرنده‌های Trk، به آن متصل می‌شوند. این گیرنده همچنین با همه اعضای گیرنده‌های Trk تعامل دارد (۲۲). نوروتروفین‌ها تنها لیگاند شناخته شده پستانداران هستند که به این گیرنده متصل می‌شوند (۵، ۲۰-۱۸).
- در حالیکه اتصال اختصاصی نوروتروفین‌ها به گیرنده‌های Trk

است، که علیرغم نامشان می‌توانند مرگ، بقا و یا رشد سلول را تحریک نمایند (۲، ۳). بیان ژن این گیرنده در مراحل مختلف تکامل و در انواع مختلف سلولی و همچنین در بیماری‌های عصبی زیادی گزارش شده است (۴، ۱۱ - ۷). با این وجود عملکرد p75NTR در سلول‌های مختلف به صورت معمایی باقی مانده است. از دلایل عدم شناخت کامل عملکرد این گیرنده، سیگنال دهی از روش‌های غیر متداول است؛ نه فعالیت کینازی دارد، نه برای ایفای نقش با G - پروتئین‌ها همراه می‌شود (۱). در واقع p75NTR از طریق بکارگیری تعدادی پروتئین پذیرنده توسط پایانه سیتوزولی، در پاسخ به اتصال لیگاندهای متفاوت، عملکردهای اختصاصی خود را انجام می‌دهد. p75NTR همچنین می‌تواند با گیرنده‌های همراه^۶ تعامل کرده تا سیگنال‌های متنوعی را در پاسخ به اتصال نوروتروفین‌ها القا نماید. اینکه چرا گیرنده p75 اینقدر بی‌قاعدگی عمل می‌کند و چه عاملی رابطه آنرا با گیرنده‌های مختلف تنظیم می‌کند، به خوبی شناخته نشده است. اما بطور خلاصه، از عوامل موثر بر ایفای نقش این گیرنده می‌توان به موارد زیر اشاره نمود: (۱) نوع سلولی که در آن بیان می‌شود، (۲) نوع گیرنده‌ای که با آن همراه می‌گردد و همچنین نسبت گیرنده‌های Trk و p75 (۳) فرمی از نوروتروفین‌ها که به عنوان لیگاند به آن متصل می‌شوند و (۴) نوع پروتئین‌های پذیرنده‌ای که بکار می‌گیرد. بنابراین نقش دوگانه‌ای که این گیرنده در شرایط مختلف ایفا می‌کند، بستگی به تعامل مجموعه‌ای از عوامل ذکر شده دارد. بطوریکه گاهی اثر بقایی و حفاظتی بر روی نورون‌ها دارد و گاهی باعث القای مرگ و یا مهار رشد در آنها می‌گردد. این مقاله قصد دارد تا با جمع آوری و کنار هم قراردادن مطالعات انجام شده پیرامون تعاملات و چگونگی عملکرد گیرنده p75 در شرایط مختلف، درک پدیدگی‌ها و ابهامات موجود را تسهیل نماید.

نوروتروفین‌ها و گیرنده‌های نوروتروفینی

نوروتروفین‌ها (NTs)^۷ فاکتورهای مشتق از هدفی^۸ هستند که نقش‌های حیاتی در بقا، تمایز و حفظ عملکرد نورون‌های مختلف هم در دستگاه عصبی مرکزی و هم محیطی به عهده دارند. از آنجائیکه NTs توسط متخصصین علوم اعصاب شناسایی شدند، در ابتدا بیشتر بر روی عملکردشان در دستگاه عصبی مطالعه و تمرکز شد؛ با این وجود شواهد بسیاری از عملکردهای تنظیمی آنها بر روی رشد و یا بروز بیماری‌هایی در خارج از دستگاه عصبی مانند دستگاه قلبی-عروقی (۱۲، ۱۳)،

6. Co - Receptor

7. NTs: Neurotrophins

8. Target - derived factors

9. Brain-Derived Neurotrophic Factor

10. Neurotrophin-3

11. Proprotein convertases enzymes

12. High-affinity Tropomyosin-related kinase receptors (Trks)

13. Low-affinity Pan-NT receptor p75 (p75NTR)

جدول ۱، طبقه بندی نوروتروفین‌ها و گیرنده‌هایشان در پستانداران

نوروتروفین‌ها	فاکتورهای تروفیک مشتق از هدفی هستند که در پستانداران به ۴ دسته تقسیم می‌شوند:
NGF	nerve growth factor
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
NT-3	neurotrophin-3
NT-4/5	neurotrophin-4/5
گیرنده‌ها	به دو دسته اختصاصی (تیروزین کینازی) و مشترک تقسیم می‌شوند:
Trk A	اتصال اختصاصی به NGF
Trk B	اتصال اختصاصی به BDNF و NT-4/5
Trk C	اتصال اختصاصی به NT-3
p75NTR	اتصال با تمایل یکسان به همه نوروتروفین‌ها

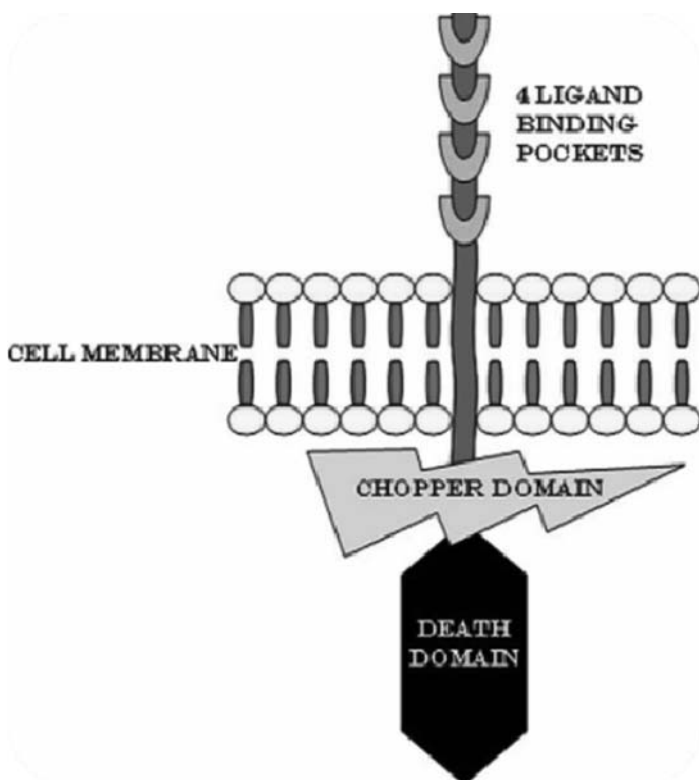
اختصاصی‌شان باعث افزایش بقای نورون‌ها می‌شود، اتصال آنها به گیرنده مشترک p75، در غیاب گیرنده‌های Trk، منجر به مرگ نورون‌ها می‌گردد. برخلاف فرم‌های بالغ، فرم‌های پردازش نشده نوروتروفین‌ها به p75NTR متصل شده و قادرند مرگ سلولی را در سلول‌های آسیب دیده القا نمایند (۱۹،۲۳).

ساختار ژن و پروتئین p75NTR

ژن p75NTR حاوی ۱۶گزون است که در انسان در ناحیه کروموزومی 22q17-12q17 قرار گرفته است و یک mRNA به اندازه ۳/۸ کیلوباز کد می‌کند. توالی پروموتور این ژن در انسان، موش و رت بسیار مشابه است، اما عناصر عمل‌کننده نزدیک^{۱۴} مسئول کنترل این پروموتور بخوبی شناخته نشده‌اند. گیرنده نوروتروفینی p75، یک گلیکوپروتئین ۷۵ kD، یک بار گذرنده از غشا می‌باشد. ساختار کلی آن از سه بخش اصلی تشکیل شده است (شکل ۱):

- I. دمین خارج سلولی؛ متشکل از ۴ تکرار غنی از سیستئین است که چهار جایگاه اتصال لیگاند را تشکیل می‌دهد.
- II. دمین خارج سلولی؛ مرکب از دو بخش به نام‌های دمین برشگر^{۱۵} و دمین مرگ شبه TNF^{۱۶} است و فاقد فعالیت کاتالیتیک می‌باشد. مشاهده شده است که این دمین آپوپتوز را مشابه مسیرهای آپوپتوزی وساطت شده توسط گیرنده‌های Fas و TNF القا

14. Cis-acting
15. chopper domain
16. TNF-like death domain



شکل ۱، طرحی شماتیک از اجزای ساختاری ملکول p75NTR

(اقتباس از منبع ۶)

می‌نماید. این دمین توسط β و γ سکر تاز بریده می‌شود.

III. دمین تراغشایی یکبار گذرنده از غشا؛ که مسئول برقراری ارتباط بین دو دمین داخل و خارج سلولی است (۲۵، ۲۴، ۱۲۶).

عملکرد p75NTR

عملکرد این گیرنده در سلول‌های مختلف و شرایط متفاوت به صورت معمایی باقی مانده است (۱). نقش p75NTR در آپوپتوز، تمایز و بقای سلولی، رشد و تکامل اکسون‌ها و سلول‌های شوان و نیز میلین سازی ثابت شده است (۲۶، ۶). این گیرنده در بسیاری از بیماری‌های عصبی و غیر عصبی نقش‌های متفاوت و متضادی به عهده دارد. گاهی اثرات بقایی و حفاظتی^{۱۷}، مثلاً در مورد پارکینسون^(۲)، آلزایمر (۲۷) و ضایعات نخاعی (۲۸) و گاهی اثرات آپوپتوزی^{۱۸}، مثلاً در مورد بیماری ALS، سکتها (۲) و دیابت (۲۹) بروز می‌دهد. البته گاهی گزارشات ضد و نقیضی از عملکرد آن ارائه شده است. از دلایل عدم شناخت کامل عملکرد این گیرنده این است، که با روش‌های متداول شناخته شده سیگنال‌های مربوطه را منتقل نمی‌کند، نه فعالیت کینازی دارد و نه با G – پروتئین‌ها همراه می‌گردد. گیرنده نوروتروفینی p75 فعالیت آنزیمی درونی ندارد، بنابراین از طریق تعامل دمین درون سلولی آن با یکسری پروتئین‌های پذیرنده درون سلولی ایفای نقش می‌کند. در هر نوع سلول خاص یکسری پروتئین‌های متصل شونده متفاوتی توسط این گیرنده بکار گرفته می‌شوند. شناسایی سرین – ترئونین کینازهایی که همراه با p75NTR عمل می‌کنند، توجیهی برای فقدان یک دمین کینازی مشخص در این گیرنده (که برای هدایت سیگنال‌های درون سلولی ضروری است)، فراهم نموده است (۲۵، ۲۴، ۱). بطور خلاصه عوامل تعیین کننده عملکردهای متنوع این گیرنده شامل موارد زیر می‌باشد: ۱) نوع سلولی که در آن بیان می‌شود، ۲) نوع گیرنده‌ای که با آن همراه می‌گردد و همچنین نسبت گیرنده‌های Trk و p75 (۱۲، ۳) فرمی از NTS که به عنوان لیگاند به آن متصل می‌شوند و همچنین نسبت پرونوروتروفین‌ها به نوروتروفین‌های بالغ (۲۳) و (۴) نوع پروتئین‌های پذیرنده‌ای که بکار می‌گیرد (۲۵، ۲۴، ۱).

الگوی بیان ژنی p75NTR

گیرنده p75 در شرایط طبیعی و در طول تکامل نورونها به میزان زیادی بیان می‌شود؛ و در مراحل اولیه جنین‌زایی بیان آن در هر سه لایه زایا مشاهده می‌شود ولی با پیشروی تکامل بیان آن به سلول‌های

خاصی محدود می‌گردد (۳۰، ۲۲، ۵). در دستگاه عصبی پستانداران بالغ چندین جمعیت از سلول‌های عصبی سطح بالایی از p75NTR را بیان می‌کنند، از جمله می‌توان به نورون‌های حسی اولیه، نورون‌های سمپاتیک، گانگلیای ریشه پشتی (۷۶)، سلول‌های گلیال محیطی مانند سلول‌های شوان (۱۶)، الیگودندروسیت‌ها (۲۳، ۶، ۱)، آستروسیت‌ها (۳۱، ۲، ۱)، سلول‌های ساتلایت (۳۲، ۷) و سلول‌های میلین دار دستگاه بویایی (۲۶، ۸، ۷) اشاره کرد. بیان قوی این گیرنده در بافت‌های غیر عصبی، مانند نواحی انتخابی از اپیدرم و برآمدگی فولیکول‌های مو و ساختارهای خارج فولیکولی (غدد عرق، غدد چربی، پایانه‌های عصبی، عروق خونی، عروق خونی پوست و فیبروبلاست‌ها) نیز مشاهده شده است که عمدتاً بطور موقتی و تکاملی بیان می‌شود (۱۵، ۱). بیشتر عملکردهایی که تا به حال برای این گیرنده مشخص شده‌اند مربوط به تکامل و یا در پاسخ به آسیب‌ها می‌باشد (۱). در واقع هر چند که بیان این گیرنده در بلوغ محدود می‌شود، بدن‌بال شرایط پاتوفیزیولوژیک متنوعی القا می‌شود. تغییر بیان در سطح ژن یا پروتئین گیرنده p75 (که غالباً به شکل افزایش بیان این گیرنده است) در بسیاری از نوروپاتولوژی‌ها مشاهده شده است از جمله ضایعات نخاعی (۱۹، ۳۲، ۳۳) ایسکمی (۴، ۲۴)، صرع (۴، ۹)، آسیب‌های اکسونی^{۱۹} (۴، ۳۱)، تشنجات^{۲۰} (۲۴، ۳۱)، انسفالوپاتی اسفنجی شکل (۱۱)، آلزایمر (۶)، پارکینسون (۳۴) و دیگر بیماری‌های تحلیل رونده عصبی را می‌توان نام برد (۳۱).

تعامل p75NTR با کمک گیرنده‌ها

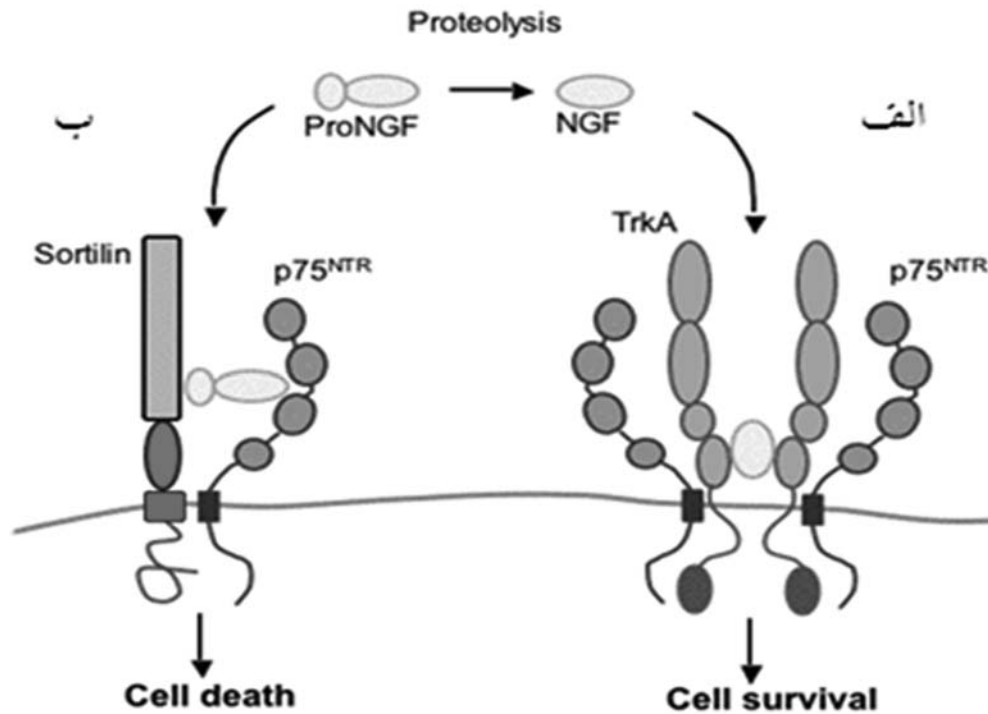
همانطور که ذکر شد، p75NTR از اعضای غیر عادی خانواده گیرنده‌های TNF می‌باشد، که می‌تواند هم به صورت یک واحد مستقل و هم در تعامل با گیرنده‌های همراه عمل کند (۲۵، ۳۰). در ادامه به معرفی شایعترین گیرنده‌های همراه با p75NTR و اثرات این همراهی بر روی عملکرد نهایی این گیرنده پرداخته می‌شود. بیش از همه p75NTR با گیرنده‌های تیروزین کینازی Trk همراه شده و قادر به تقویت عملکردهای تروفیکی آنها می‌شود (۳۵). دمین‌های شبه ایمنوگلوبولینی Trks و دمین غنی از سیستئین p75NTR در اتصال به NTS نقش دارند (۳۶). آنالیزهای بیوشیمیایی نشان دادند که

17. Neuroprotective

18. Pro-apoptotic

19. Axotomy

20. Seizures



شکل ۲، طرحی شماتیک از تعامل p75NTR با دیگر گیرنده‌ها و سیگنال‌های متضاد متعاقب آنها (اقتباس از منبع ۴۲).

با تمایل بالا برای pro-NGF را می‌دهد (شکل ۲، ب). در واقع سورتیلین به عنوان یک کمک گیرنده و سوئیچ ملکولی، نوروهای بیان کننده هم Trks و هم p75NTR را قادر می‌سازد تا به pro-NTs پاسخ داده و فعالیت‌های پیش آپوپتوزی را به جای سیگنال‌های پیش بقایی آغاز نمایند. در غیاب سورتیلین، پروتئازهای خارج سلولی pro-NGF را به m-NGF تبدیل کرده و سیگنال‌های بقایی را با واسطه Trks به جریان می‌اندازند (۱،۱۱،۳۸،۴۳،۴۴).

امروزه مشخص شده است که p75NTR همراه با Mag^{21} ، $Ompg^{22}$ و $Nogo$ (که از مهارکننده‌های ترمیم اکسونی با اختلال در میلین سازی محسوب می‌شوند) رسوب داده می‌شود و همچنین گیرنده Ngr^{23} نیز در هریک از این رسوب‌ها حضور دارد. اثرات مهاری هر سه ملکول در صورت فقدان عملکرد p75NTR بلاک می‌گردد. اثبات شده است که کمپلکس $p75NTR - Ngr$ توسط

سه نوع کمپلکس متفاوت از گیرنده‌های نوروتروفینی تشکیل می‌شوند، شامل (۱) همودایمرهای Trks، (۲) هموالیگومرهای p75NTR، (۳) کمپلکس‌های مخلوط از هر دو گیرنده با استوکیومتری نامشخص (۳۷). گزارشات زیادی از اهمیت مشارکت Trks و p75NTR برای افزایش اثرات بقایی ارائه شده است (شکل ۲، الف). هر یک از این گیرنده‌ها به تنهایی نیز اثرات بقایی را القا می‌کنند ولی تمایل کمی برای اتصال به نوروتروفین‌ها دارند، در حالیکه بیان همزمان آنها باعث تشدید گرایش نوروتروفین‌ها برای اتصال به این فرم هتروداپمیری می‌شود (۳۷-۲۵،۴۰). در نهایت وجود بالانس بین فعالیت این دو گیرنده تعیین کننده بقا یا مرگ نورو می‌باشد (۴۱،۴۲).

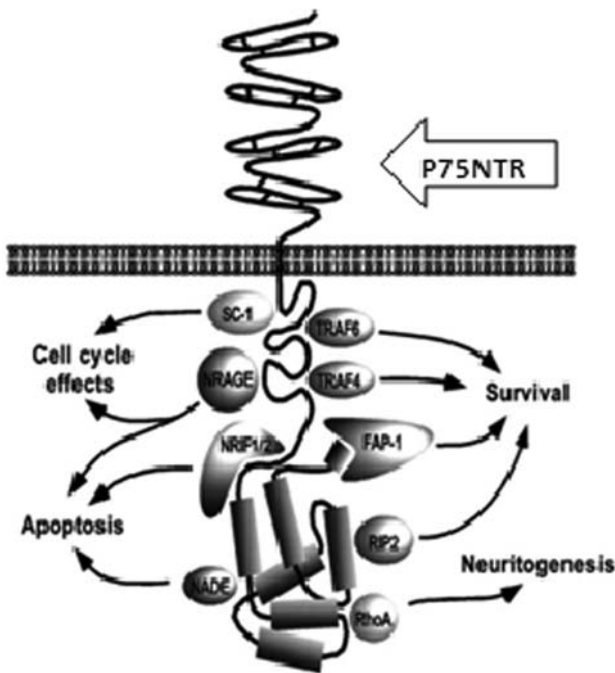
از دیگر گیرنده‌هایی که بیان آن همراه با p75NTR مشاهده شده است، سورتیلین^{۲۱} می‌باشد. سورتیلین یک پروتئین ۹۵ کیلودالتونی است که در بافت‌های زیادی و عمدتاً در مغز، نخاع و ماهیچه بیان می‌شود و در دوران جنینی در نواحی که NGF و پیش ساز آن pro-NGF اثرات خود را اعمال می‌کنند، بیان گسترده‌ای نشان می‌دهند. تشکیل کمپلکس p75NTR و سورتیلین فرمی از جایگاه فعال

21. Sortilin

22. Myelin-associated glycoprotein

23. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein

24. Nogo Receptor



شکل ۳، طرحی شماتیک از پروتئین‌های پذیرنده شناسایی شده در گیر در مسیرهای سیگنالی وابسته به p75NTR (اقتباس از منبع ۵)

Trk A و متعاقب p75NTR فعال می‌شود JNK^{۳۰}/p53/BAX می‌باشد. فعال شدن برخی از اعضای خانواده Bcl2 و کاسپازهای ۳-، ۶- و ۹- نیز در سیگنال‌های آپوپتوزی متعاقب p75NTR اثبات شده است، هرچند که گزارشات ضد و نقیضی از فعالیت کاسپازهای مختلف وجود دارد (۵۶، ۳۱، ۲۴، ۴۶، ۳-۵۴). نکته جالب در مورد آپوپتوز متعاقب p75NTR این است که، با وجود اینکه جزء گیرنده‌های سطح سلول است ولی مسیر آپوپتوز میتوکندریایی (داخلی) را فعال نموده و با فعالسازی کاسپاز ۸- پیش می‌رود (۳، ۲۸)، البته گزارشی از عدم دخالت کاسپاز ۳- (۲۸) و کاسپاز ۸- (۵۵) نیز وجود دارد.

از مسیرهای بقایی متعاقب p75NTR نیز می‌توان مسیر NFκB و Akt/^{۳۰}PI3K را نام برد. در مسیر p75NTR، NFκB با TRAF6^{۳۲} همراه شده و بستری برای اتصال سرین-ترئونین کیناز IRAK^{۳۳} فراهم می‌کند. این کمپلکس سه تایی نیز با P62^{۳۴} همراه

این پروتئین‌های مهارتی تحریک شده و سیگنال‌های مربوط به مهار رشد اکسونی را القا می‌نماید (۴۷، ۲۸، ۱-۴۵). بطور کلی می‌توان گفت اتصال NTs به p75NTR رشد اکسونی را احتمالاً از طریق مهار فعالیت Rho A تقویت می‌کند، در مقابل اتصال Mag به p75NTR که با Ngr همراه شده است از طریق فعالسازی Rho A باعث القای اثرات متضادی بر روی نورون‌ها می‌شود (۴۸). p75NTR با گیرنده‌های آفرین-^{۲۵}A نیز کمپلکس می‌دهد و باعث فعال شدن آبنار سیگنالی می‌شود که اثر مهارتی بر روی سیگنال‌های معکوس آفرین در اکسون‌ها اعمال می‌کند، که این سیگنال‌ها برای هدایت و نقشه برداری اکسون‌ها لازم می‌باشند (۴۹).

مسیرهای سیگنالی متعاقب p75NTR

دوگانگی عملکردی این گیرنده که در برخی شرایط اثرات حفاظتی و در شرایط دیگر اثرات تخریبی دارد، نشان دهنده تنوع مسیرهای سیگنالی است که متعاقب آن در سلول‌های مختلف و در شرایط متفاوت درگیر می‌شوند (۲). با این وجود در مورد آبنارهای سیگنالی که بدنال اتصال لیگاند به این گیرنده به جریان می‌افتند، نیز مانند مکانیسم‌های تنظیم کننده میزان بیان آن در شرایط مختلف، اطلاعات کافی در دست نمی‌باشد (۲۴). اغلب نوع سلول، ملکول‌های تعامل کننده و نتیجه نهایی مسیرهای سیگنالی را مشخص می‌کند. p75NTR نیز از طریق مکانیسم سیگنالی اختصاصی سلول عمل می‌کند، اگرچه سایر موارد فوق الذکر نیز دخالت دارند (۳۱). از شناخته شده‌ترین مسیرهای آپوپتوزی متعاقب p75NTR می‌توان به مسیر Cer^{۲۶}/SMase^{۲۶} اشاره کرد. در این مسیر بدنال اتصال NGF به p75NTR، اسفنگومیلینازهای عصبی فعال شده و اسفنگومیلین‌های غشایی را به سرآمید و سپس توسط سرآمیداز به اسفنگوزین تبدیل می‌کنند. سرآمید-۱ - فسفات و اسفنگوزین-۱- فسفات که در انتهای این مسیر تولید می‌شوند به عنوان ملکول‌های سیگنالی، بطور مستقیم یا غیر مستقیم در پاسخ‌های التهابی ایفای نقش می‌نمایند (۲، ۵۳-۵۰). البته سرآمید تولید شده قبل از فسفریله شدن می‌تواند بسیاری از ملکول‌ها و مسیرهای سیگنالی بقایی مانند Erk، PI3K، NFκB و یا مسیرهای آپوپتوزی مانند JNK را درگیر کند. این مشاهده حاکی از پیچیدگی‌های مسیرهای سیگنالی متعاقب این گیرنده و تأییدی بر دوگانگی عملکرد آن می‌باشد (۵۴). مسیر آپوپتوزی دیگری که در غیاب

25. Ephrin-As

26. Sphingomyelinases

27. Ceramide

28. Sphingosine

29. c-Jun N-terminal Kinase

30. Akt [also called protein kinase B (PKB)]

31. phosphoinositide 3-kinase

32. Tumor necrosis Receptor-Associated Factor 6

33. IL-1 receptor associated kinase

34. PCK-interacting protein

نتیجه گیری:

گیرنده نوروتروفینی p75 از اعضای گیرنده‌های مرگ می‌باشد ولی برخلاف نامش هم در مرگ و هم در بقای سلول‌های مختلف عصبی ایفای نقش می‌کند. عملکرد غیر معمول، نقش دوگانه و پیچیدگی تعاملات و مسیرهای سیگنالی وابسته به این گیرنده، آن را کاندید مطالعات بیانی هم در سطح ژن و هم در سطح پروتئین در بسیاری از بیماری‌های عصبی نموده است. با وجود مطالعات زیادی که بر روی نقش p75NTR در شرایط مختلف انجام شده است، هنوز مکانیسم‌های اساسی فعالسازی این گیرنده و ملکول‌ها و مسیرهای سیگنالی وابسته به آن بخوبی شناخته نشده‌اند. با وجود ابهاماتی که در مورد چگونگی عملکرد و اثرات p75NTR در بیماری‌های مختلف عصبی مشاهده می‌شود، این امکان وجود دارد که بتوان با ایجاد یک تعادل مناسب بین p75NTR و گیرنده‌های نوروتروفینی تیروزین کینازی بویژه Trk A، یک درمان احتمالی برای بسیاری از بیماری‌های عصبی از جمله آلزایمر، پارکینسون و ضایعات نخاعی معرفی کرد (۶، ۱۸، ۲۸، ۳۴). از طرف دیگر می‌دانیم امروزه از سلول‌های بنیادی به عنوان یک درمان بالقوه برای بسیاری از بیماری‌های عصبی استفاده می‌شود. موفقیت چنین روش‌هایی بواسطه مرگ سلول‌های پیوند شده، امیدوار کننده نبوده و از استعمال کلینیکی این روش‌ها ممانعت بعمل آورده است. بنابراین کشف مکانیسم‌های مرگ و بقای نورون‌ها و دست‌ورزی بیان و عملکرد ژن‌های مرتبط مهم‌ترین راه دست‌یابی به درمان‌های پیوند موفق‌تر می‌باشد (۱۹-۲۲).

شده و سرانجام با IKK تعامل می‌نماید و IKB را فسفریله می‌کند. کیناز اخیر نیز با رها سازی NFκB باعث رونویسی از ژنهای وابسته و تحریک بقای نورون‌ها بویژه پس از آسیب‌های عصبی می‌گردد (۶، ۵۴، ۵۵). مسیر بقایی NFκB متعاقب گیرنده Trk A نیز فعال می‌گردد، با این وجود این دو مسیر کاملاً مستقل از هم عمل کرده و واسطه‌های سیگنالی پروکسیمال متفاوتی بوسیله هر یک از این گیرنده‌ها بکار گرفته می‌شوند (۵۴). مسیر PI3K/Akt نیز متعاقب هر دو نوع گیرنده‌های نوروتروفینی سیگنال‌های بقایی را به راه می‌اندازد و در حالت وابسته به p75NTR بصورت مستقل از لیگاند عمل می‌کند. پس از اتصال فاکتورهای تروفیک به این گیرنده، ابتدا کیناز PI3K و سپس Akt (PKB) فعال می‌شوند. PKB از طریق فسفریله کردن برخی از اعضای پیش آپوپتوزی خانواده Bcl2 (مانند BAD و BAX) مسیرهای مرگ سلولی را بلاک کرده و در مقابل به ملکول‌های پیش بقایی این خانواده اجازه می‌دهد تا سلول را به سمت حفظ بقا هدایت کند (۳۵، ۵۳، ۵۵).

گزارش شده است که پروتئین‌های متعددی مانند NRIF، SC-1، ERKs، FAP-1، NRAGE، NADE، همچنین برخی از GTPase های کوچک مانند Rho A به دمین درون سلولی این گیرنده متصل شده و احتمالاً در هدایت آبشارهای سیگنالی تحریک شده توسط آن ایفای نقش می‌کنند (شکل ۳). بکارگیری هریک از این پروتئین‌ها بسته به نوع سلول، گیرنده همراه با p75NTR و شرایط پاتوفیزیولوژیکی دارد که گیرنده در آن بیان می‌شود (۱، ۳، ۵، ۲۵، ۳۰، ۵۶).

References

- 1-Cragolini AB and Friedman WJ. The function of p75NTR in glia. Trends in Neurosciences. 2008; 31(2): 99-104.
- 2-Haase G, Pettmann B, Raoul C. Signaling by death receptors in the nervous system. Current Opinion in Neurobiology. 2008; 18: 284-91.
- 3-Wang X, Bauer JH, Li Y, Shao Z, Zetoune FS, Cattaneo E, Vincenz C. Characterization of a p75 NTR Apoptotic Signaling Pathway Using a Novel Cellular Model. JBC. 2001 July 12; 276(36): 33812-20.
- 4-Jiang Y, Zhang JS, Jakobsen J. Differential effect of p75 Neurotrophin receptor on expression of pro-apoptotic proteins c-JUN, p38 and Caspase-3 in dorsal root ganglion cells after axotomy in diabetes. Neuroscience. 2005; 132: 1083-92.

- 5- Roux PP, Barker PA. Neurotrophin signaling through the p75 neurotrophin receptor. Progress in Neurobiology. 2002; 67: 203-33.
- 6-Diarra A, Geetha T, Potter P, Babu JR. Signaling of the neurotrophin receptor p75 in relation to Alzheimer's disease. BBRC. 2009; 390: 352-6.
- 7-McDonalda TG, Scottc SA, Kane KM, Kawaja MD. Proteomic assessment of sympathetic ganglia from adult mice that possess null mutations of ExonIII or ExonIV in the p75 neurotrophin receptor gene. Brain Res. 2009; 1253: 1-14.
- 8-Kocsis JD, Lankford KL, Sasaki M, Radtke C. Unique in vivo properties of olfactory ensheathing cells that may contribute to neural repair and protection following spinal cord injury. Neu. Let. 2009; 456, 137-42.
- 9-Unsain N, Nunez N, Anastasia A, Masco DH. Status

Epilepticus induces A TrkB to p75 Neurotrophin receptor switch and increases brain-derived Neurotrophic factor interaction with p75 Neurotrophin receptor: An initial event in neuronal injury induction. *Neuroscience*. 2008; 154: 978–93.

10- Ahmed Z, Aslam M, Lorber B, Suggate EL, Berry M, Logan A. Optic nerve and vitreal inflammation are both RGC neuroprotective but only the latter is RGC axogenic. *JNBD*. 2009; 37: 441–54.

11- Stoica G, Lungu G, Kim H-T. Up-regulation of pro-nerve growth factor, neurotrophin receptor p75, and sortilin is associated with retrovirus-induced spongiform encephalomyelopathy. *Brain Res*. 2008; 1208: 204–16.

12- Caporali A, Emanuelli C. Cardiovascular Actions of Neurotrophins. *Physiol Rev*. 2009; 89: 279–308.

13- Wang SH, Bray P, McCaffrey T, March K, Hempstead B, Kraemer R. p75NTR Mediates Neurotrophin-Induced Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells. *AMJ Pathol*. 2000; 157: 1247–58.

14- Lambiase A, Merlo D, Mollinari C, Bonini P, Rinaldi AM, D' Amato M, et al. Molecular basis for keratoconus: Lack of TrkA expression and its transcriptional repression by Sp3. *J PNAS*. 2005; 102 (46): 16795–800.

15- Adly MA, Assaf HA, Hussein MR. Expression pattern of p75 neurotrophin receptor protein in human scalp skin and hair follicles: Hair cycle-dependent expression. *JAM Acad Dermatol*. 2009; 60: 99–109.

16- Botchkarev VA. Neurotrophins and Their Role in Pathogenesis of Alopecia Areata. *JID Symposium Proceedings*. 2003; 8(2): 195–8.

17- Othumpangat S, Gibson LF, Samsell L, Piedimonte G. NGF Is an Essential Survival Factor for Bronchial Epithelial Cells during Respiratory Syncytial Virus Infection. *PLOS ONE*. 2009; 4(7): 1–13.

18- Sieck GC, Mantilla CB. Role of neurotrophins in recovery of phrenic motor function following spinal cord injury. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2009; 169: 218–25.

19- Hajebrahimi Z, Mowla SJ, Movahedin M, Tavallaei M. Gene expression alterations of neurotrophins, their receptors and prohormone convertases in a rat model of spinal cord contusion. *Neu. Let*. 2008; 441: 261–6.

20- Marandi M, Mowla SJ, Tavallaei M, Yaghoobi MM, Jafarnejad SM. Proprotein convertases 1 and 2 (PC1 and PC2) are expressed in neutrally differentiated rat bone marrow stromal stem cells (BMSCs). *Neu. Let*. 2007; 420: 198–203.

21- Bilderback TR, Gazula V, Lisanti MP, Dobrowsky TR. Caveolin Interacts with Trk A and p75 NTR and Regulates Neurotrophin Signaling Pathways. *J. Biol. Chem*. 1999; 274 (1): 257–63.

22- Ylä-Kotola TM, Kauhanen MSC, Asko-Seljavaara

SL. P75 Nerve Growth Factor Receptor Is Expressed in Regenerating Human Nerve Grafts. *Journal of Surgical Research*. 2008; 146: 254–61.

23- Beattie MS, Harrington AW, Lee R. ProNGF Induces p75-Mediated Death of Oligodendrocytes following Spinal Cord Injury. *Neuron*. 2002; 36: 375–86.

24- Hota SK, Barhwal K, Singh SB, Ilavazhagan G. Chronic hypobaric hypoxia induced apoptosis in CA1 region of hippocampus: A possible role of NMDAR mediated p75NTR upregulation. *Experimental Neurology*. 2008; 212: 5–13.

25- Mamidipudi V, Wooten MW. Dual Role for p75 NTR Signaling in Survival and Cell Death: Can Intracellular Mediators Provide an Explanation? *Journal of Neuroscience Research*. 2002; 68: 373–84.

26- Scott ALM, Ramer MS. Schwann cell p75NTR prevents spontaneous sensory reinnervation of the adult spinal cord. *Brain*. 2010 Janu 3; 1–12.

27- Li H, Zou J, Yao Z, Yu J, Wang H, Xu J. Tetravalent Aβ1–15 vaccine reduces TCR-positive cell infiltration and up-regulates p75 in Tg2576 brains compared to Aβ42 vaccine. *J. Neuroimmunol*. In press 2009.

28- Chu GKT, Yu W, Fehlings MG. The p75 neurotrophin receptor is essential for neuronal cell survival and improvement of functional recovery after spinal cord injury. *Neuroscience*. 2007; 148: 668–82.

29- Caporali A, Pani E, Horrevoets AJG. The Neurotrophin receptor p75NTR triggers endothelial cell apoptosis and inhibits angiogenesis: implications for diabetes-induced impairment of reparative neovascularization. *Circ Res*. 2008 July 18; 103(2): 1–34.

30- Bertrand M, Kenchappa R, Andrieu D, Leclercq-Smekens M, Nguyen H, Carter B, et al. NRAGE, a p75NTR adaptor protein, is required for developmental apoptosis in vivo. *Cell Death Differ*. 2008; 15(12): 1921–9.

31- Choi S, Friedman WJ. Inflammatory cytokines IL-1b and TNF-α regulate p75NTR expression in CNS neurons and astrocytes by distinct cell type-specific signalling mechanisms. *ASNNEURO*. 2009; 1: 113–23.

32- Pannese E, Procacci P. Ultrastructural localization of NGF receptors in satellite cells of the rat spinal ganglia. *Journal of Neurocytology*. 2002; 31: 755–63.

33- Pan W, Csernus B, Kastin AJ. Upregulation of p55 and p75 receptors mediating TNF-α transport across the injured blood–spinal cord barrier. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2003; 21: 173–84.

34- Wang YQ, Bian GL, Bai Y. Identification and kainic acid-induced up-regulation of low-affinity p75 neurotrophin receptor (p75NTR) in the nigral dopamine neurons of adult rats. *Neurochemistry International*. 2008; 53: 56–62.

35- Alavian K, Sgadò P, Alberi L, Subramaniam S, Simon H. Elevated P75NTR expression causes death of

engrailed-deficient midbrain dopaminergic neurons by Erk1/2 suppression. *Neural Development*. 2009; 4:1-13.

36- Murray SS, Perez P, Lee R, Hempstead BL, Chao MV. A Novel p75 Neurotrophin Receptor-Related Protein, NRH2, Regulates Nerve Growth Factor Binding to the TrkA Receptor. *The Journal of Neuroscience*. 2004 March 17; 24(11): 2742-9.

37- Lad SP, Peterson DA, Bradshaw RA, Neet KE. Individual and Combined Effects of TrkA and p75 NTR Nerve Growth Factor Receptors. *J. Biol. Chem*. 2003 July 4; 278(27): 24808-17.

38- Feng D, Kim T, Özkan E. Molecular and Structural Insight into proNGF engagement of p75NTR and Sortilin. *J. Mol. Biol.* In press 2010.

39- Perrone L, Paladino S, Mazzone M, Nitsch L, Gulisano M, Zurzolo C. Functional interaction between p75 NTR and TrkA: the endocytic trafficking of p75 NTR is driven by TrkA and regulates TrkA-mediated signaling. *Biochem. J*. 2005; 385: 233-41.

40- Skoff AM, Adler JE. Nerve growth factor regulates substance P in adult sensory neurons through both TrkA and p75 receptors. *Experimental Neurology*. 2006; 197: 430-6.

41- Miller FD. Neuronal Life or Death: How Do Neurotrophins Decide? *Neural Notes*. 1998; 111(3): 1-7.

42- Rossi FM, Sala R, Maffei L. Expression of the Nerve Growth Factor Receptors TrkA and p75 NTR in the Visual Cortex of the Rat: Development and Regulation by the Cholinergic Input. *The Journal of Neuroscience*. 2002 Feb 1; 22(3): 912-19.

43- Nykjaer A, Lee R, Teng K, Jansen P, Madsen P, Nielsen MS, et al. Sortilin is essential for proNGF- induced neuronal cell death. *Nature*. 2004; 427. Available from: www.nature.com/nature.

44- Kim T, Hempstead BL. NRH2 is a trafficking switch to regulate sortilin localization and permit proneurotrophin-induced cell death. *EMBO J*. 2009 June 3; 28(11): 1612-23.

45- Filbin MT. Myelin-associated inhibitors of axonal regeneration in the adult mammalian CNS. *Nature Rev. Neuroscience*. 2003; 4: 1-11. Available from: www.nature.com/reviews/neuro.

46- Dupuis L, Pehar M, Cassina P, Rene F, Castellanos R, Rouaux C, et al. Nogo receptor antagonizes p75NTR-

dependent motor neuron death. *J. PNAS*. 2008; 105(2): 740-5.

47- Hunt D, Coffin RS, Anderson PN. The Nogo receptor, its ligands and axonal regeneration in the spinal cord; A review. *Journal of Neurocytology*. 2002; 31: 93-120.

48- Yamashita T, Higuchi H, Tohyama M. The p75 receptor transduces the signal from myelin-associated glycoprotein to Rho. *J Cell Biol*. 2002 May 13; 157(4): 565-70.

49- Lim YS, McLaughlin T, Sung T, Santiago A, Lee K, O'Leary D. p75NTR Mediates Ephrin-A Reverse Signaling Required for Axon Repulsion and Mapping. *Neuron*. 2008; 59: 746-58.

50- DeFreitas MF, McQuillen PS, Shatz CJ. A Novel p75NTR Signaling Pathway Promotes Survival, Not Death, of Immunopurified Neocortical Subplate Neurons. *The Journal of Neuroscience*. 2001 July 15; 21(14): 5121-9.

51- Costantini C, Scrable H, Puglielli L. An aging pathway controls the TrkA to p75 NTR receptor switch and amyloid b-peptide generation. *The EMBO Journal*. 2006; 25: 1997-2006.

52- Zhang YH, Chi XX, Nicol GD. Brain-derived neurotrophic factor enhances the excitability of rat sensory neurons through activation of the p75 neurotrophin receptor and the sphingomyelin pathway. *J Physiol*. 2008; 586(13): 3113-27.

53- Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clinical Science*. 2006; 110: 167-73.

54- Nicol G, Vasko M. Unraveling the story of NGF-mediated sensitization of nociceptive sensory neurons: ON or OFF the Trk? *Molecular Intervention*. 2007; 7: 26-41.

55- Morrison RS, Kinoshita Y, Johnson MD, Ghatan S, Joseph. Neuronal Survival and Cell Death Signaling Pathways. *Madame Curie Bioscience Database*. 2000. Available from: WWW.ncbi.nlm.nih.gov.

56- Mukai J, Hachiya T, Shoji-Hoshino S, Kimura MT, Nadano D, Suvanto P, et al. NADE, a p75NTR-associated Cell Death Executor, Is Involved in Signal Transduction Mediated by the Common Neurotrophin Receptor p75NTR. *J. Biol. Chem*. 2000 June 9; 275(23): 17566-70.