

رِسپتور نوروتروفینی P75 و تنوع عملکرد آن در سیستم عصبی

معصومه فیروزی

استادیار بیوشیمی، مرکز تحقیقات بیوشیمی-بیوفیزیک، دانشگاه تهران

چکیده

زمینه و هدف: رِسپتور نوروتروفینی P75 ($P75^{NTR}$) پروتئینی است غشایی که به فاکتور رشد عصب متصل می‌گردد و دارای عملکرد چندگانه‌ای در سیستم عصبی می‌باشد. در طی تکامل سیستم عصبی به مقدار زیاد بیان شده و میزان آن در فرد بالغ به شدت کاهش می‌یابد. از شناسایی این پروتئین بیش از ۳۵ سال می‌گذرد ولی طی این مدت دانسته‌های ما از این پروتئین بسیار تغییر یافته است و هنوز هم ابعاد ناشناخته‌ای از $P75^{NTR}$ مورد تحقیق و بررسی است، تا بتوان به چگونگی تنوع عملکرد آن پاسخ داد.

مواد و روش کار: در مقاله مروری حاضر، با بهره‌گیری از روش‌های متنوع جستجو در پایگاه‌ها و منابع اطلاعاتی، نهایت تلاش به عمل آمد تا متون مرتبط با موضوع مورد شناسایی و استفاده قرار گیرد.

یافته‌ها: $P75^{NTR}$ علاوه بر نوروها در انواع مختلف سلول‌های گلایال بیان می‌گردد. این رِسپتور علاوه بر NGF به رِسپتورهای ترومبوسین کیناز نیز اتصال می‌یابد. بیان $P75^{NTR}$ در موارد پاتولوژیک از جمله بیماری‌های نورودژنراتیو و نیز به دنبال آسیب‌های عصبی به شدت بالا می‌رود.

نتیجه‌گیری: در این مقاله، به بررسی نقش $P75^{NTR}$ در سیستم عصبی پرداخته شده و نشان داده شده است که چگونه مهار $P75^{NTR}$ باعث افزایش ترمیم در نخاع آسیب دیده می‌گردد و به نظر می‌آید که در این مسیر بایستی علاوه بر $P75^{NTR}$ هومولوگ‌های دیگری نیز دخالت داشته باشند. تحقیقات بیشتر محققین در آینده نقش $P75^{NTR}$ را در تکامل و عمل سیستم عصبی مشخص خواهد نمود.

کلیدواژه‌ها: رِسپتور نوروتروفینی، نوروگلیا، سلول عصبی، مرگ سلولی

مقدمه

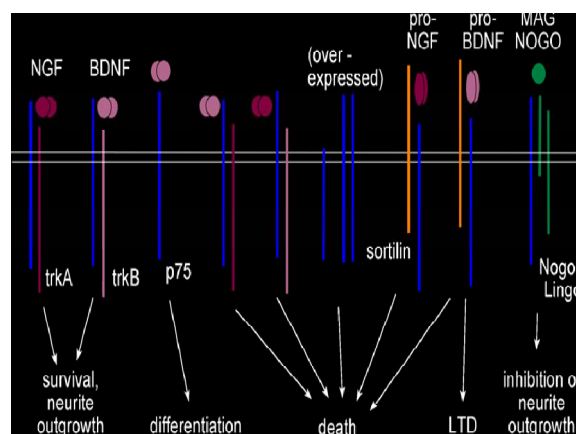
نیز نقش دارد. بیان $P75^{NTR}$ در زمان‌های مختلف تغییر می‌کند، به صورتی که در طی تکامل اعصاب میزان آن بالاست در حالی که مقدار آن در فرد بالغ به شدت کاهش می‌یابد، حتی در فرد بالغ نیز مقادیر آن در قسمت‌های مختلف اعصاب متفاوت است. این در حالی است که در شرایط پاتولوژیک مقدار آن به شدت افزایش یافته و باعث مرگ سلولی می‌شود. نشان داده شده است که بیان رِسپتور P75 در آکسون‌های اعصاب حسی آوران در نخاع و در گانگلیون‌های ریشه پستی (DRG : Dorsal Root Ganglion) و سلول‌های بنیایی موش بالغ به حداقل می‌رسد، در حالی که در مخچه و کورتکس در حد قابل اندازه‌گیری است.^۱ به نظر می‌رسد بیان $P75^{NTR}$ توسط مکانیسم‌های داخل سلولی تنظیم می‌شود.

ساختمان ملکول $P75^{NTR}$:

Santee و همکاران موفق شدند ساختمان ژن $P75^{NTR}$ انسانی را مشخص کنند^۲ و نشان دادند که ژن آن از ۷۵۰۰۰ جفت باز تشکیل شده که شامل ۱۰ آگرون و ۹ اینترون است و ساختمان آن با TNFRها مشابهت دارد^۳ و دارای سه بخش خارج غشایی، بین غشایی و داخل غشایی است. دمین خارج غشایی دارای ۴ بخش تکراری غنی از سیستین و دارای شارژ منفی است و دقیقاً مشخص شده است که جایگاه اتصال نوروتروفین‌ها به آن در قسمت تکرار سوم و چهارم غنی از سیستین است، زیرا رِسپتورهای فاقد این دو بخش قادر به اتصال به نوروتروفین‌ها نیستند.^۴ در بخش خارج سلولی گلیکوزیلاسیون به دو صورت N و O قابل انجام است.^۵

$P75^{NTR}$ عضو شانزدهم خانواده TNFR بوده و ناحیه اتصال آن در ناحیه تکراری غنی از سیستین در ناحیه خارج سلولی به شدت محافظت شده

رِسپتور نوروتروفینی $P75^{NTR}$ در سال ۱۹۷۳ توسط Shooter و Herrup به عنوان رِسپتور فاکتور رشد عصب (Nerve Growth Factor: NGF) شناخته شد^۱ و بعدها مشخص شد که این رِسپتور علاوه بر NGF قابلیت اتصال به سایر نوروتروفین‌ها از جمله BDNF، NT3، NT4/5 را دارد، حتی قابلیت اتصال $P75^{NTR}$ به پیش‌سازهای نوروتروفین‌های مختلف نیز به اثبات رسیده است.^{۲-۴} (تصویر ۱)



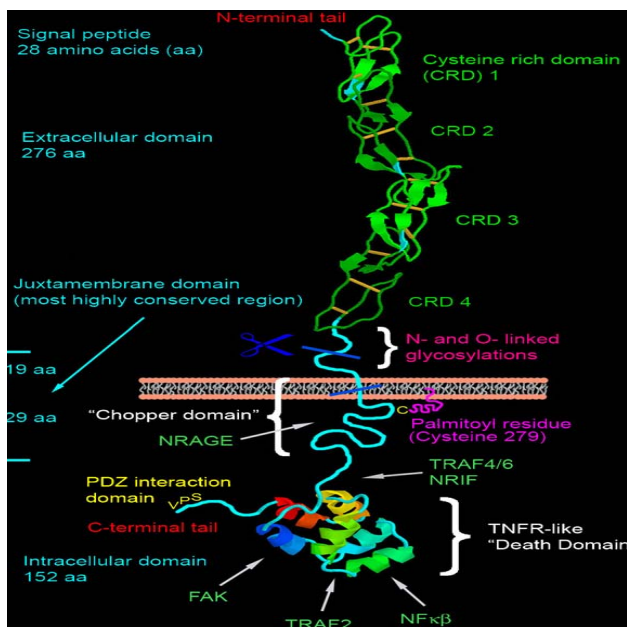
تصویر ۱: Co-Receptorهای مختلف در اتصال با لیگاند‌های متفاوت

و عملکردهای متنوع آنان

$P75^{NTR}$ عضو خانواده Necrosis Factor Receptors (TNFR) Tumor محسوب می‌شود ولی با آن‌ها تفاوت‌هایی نیز دارد. وزن ملکولی آن ۷۵ کیلو دالتون است. علاوه بر سیستم عصبی در سیستم‌های ایمنی و عروقی

غیر وابسته به Trk گردند، به خصوص وقتی که Trk بیان نشود. این ایده وقتی تقویت شد که در رده‌های مختلف سلولی که Trk را بیان نمی‌کردند و یا رسپتور Trk عملاً حذف شده بود، آپوپتوز اتفاق می‌افتاد. در سال ۱۹۹۶، Frade نشان داد که در طی تکامل، NGF تولید شده در سلول سبب مرگ نورون‌های بینایی که در آن‌ها $P75^{NTR}$ بیان گشته می‌گردد،^{۱۷} در حالی که نورون‌هایی که در آن‌ها PrkA بیان شده، نمی‌میرند. در این حال اگر $P75^{NTR}$ حذف گردد بسیاری از سلول‌ها از apoptosis امان می‌مانند. لذا عملکرد دوگانه $P75^{NTR}$ در دو مسیر متضاد بقا سلولی و مرگ آن‌ها در *in vitro* و *in vivo* مورد توجه خاص قرار گرفت.

سرآمد، Jun N-Terminal Kinase (JNK) ، ERK) Extracellular signal Regulated Kinase (ERK) که اغلب به عنوان Stress-Activated Protein Kinase (SAPK) مطرح هستند، در مسیر سیگنالینگ در بخش پایین دستی $P75^{NTR}$ قرار دارند (تصویر ۲).^۴



تصویر ۲: ساختمان پروتئینی $P75^{NTR}$

سرآمد یک واحد غشایی سلولی است که می‌تواند به عنوان پیامبر ثانویه (second messenger) باعث القا رشد و یا آپوپتوز گردد، که در آن رسپتور TNF به عنوان ملکولی در مسیر signaling مرگ سلولی مطرح است.

به عنوان مثال NGF باعث تجمع سرآمد در cell line نوروبلاستی که $P75^{NTR}$ را بیان می‌کند، می‌گردد در حالی که در سلول‌هایی که فقط Trk را بیان می‌کنند، تجمع نمی‌یابد.^{۱۸} در الیگودندروسیت‌ها که $P75^{NTR}$ در آن‌ها بیان می‌شود و بیان Trk را ندارند، افزودن NGF باعث القا تولید سرآمد در نهایت آپوپتوز سلولی می‌شود.^{۱۹}

و همکاران نشان دادند که کاهش سرآمد آندوژنوس می‌تواند از مرگ سلول‌های گوش داخلی جلوگیری کند.^{۲۰} فعالیت Trk سبب auto

(conserve) است. در بخش داخل غشایی $P75^{NTR}$ دمین مرگ (domain death) وجود دارد.^{۱۱} این بخش از رسپتور که در $P75^{NTR}$ نوع II دمین مرگ است در مقایسه با سایر TNFRها که نوع I دمین مرگ را دارا هستند متفاوت بوده و قابلیت خودتجمعی (self association) ندارد به عبارت دیگر از مکانیسم متفاوتی در مقایسه با سایر TNFRها برای آپوپتوز تبعیت می‌کند.^{۱۱}

قسمت داخل سلولی رسپتور $P75^{NTR}$ دارای دو بخش مارپیچی است که از سه ناحیه تشکیل شده است. دمین بین غشایی $P75^{NTR}$ یک ناحیه اتصالاتی در بخش N-Terminal دارد،^{۱۱} که احتمالاً این ناحیه نقش مهمی در ترانسامی پیام (Signal Transduction) دارد. بخش داخل غشایی یا ناحیه سیتوپلاسمی $P75^{NTR}$ خاصیت آنزیماتیک ندارد و این نکته یکی دیگر از تفاوت‌های این رسپتور با رسپتورهای ترپوماپوسین کینازها (Tropomyosin Kinase: TrK) محسوب می‌شود و به همین دلیل رسپتور نوروتروفینی TrK قدرت اتصال بالاتر و اختصاصی‌تر نسبت به $P75^{NTR}$ در اتصال با نوروتروفین‌ها دارد.^{۱۲}

$P75^{NTR}$ به عنوان co-receptor برای TrK محسوب می‌شود که این ارتباط باعث افزایش بقا نورون و سلول‌های گلیال می‌شود. در سلول‌های PC12 وقتی $P75^{NTR}$ با TrK اتصال می‌یابد، باعث القا مخروط رشد و بقا سلولی توسط NGF می‌شود.^{۱۳} در سلول‌های هیپوکامپ موش‌های فاقد $P75^{NTR}$ ($P75^{-/-}$) فعال شدن TrKA توسط NGF بسیار کم و غیر قابل سنجش است. هم‌چنین نشان داده شده است که $P75^{NTR}$ با افزایش قدرت اتصال TrK به NGF کمک می‌کند تا انتقال سیگنال‌های نوروتروفینی برای بقا نورون‌ها بهتر صورت گیرد.

Zaccaro نشان داد که $P75^{NTR}$ می‌تواند با تغییر subdomain در TrK باعث در معرض قرار گرفتن بخش‌های خاصی برای اتصال به نوروتروفین‌ها شده و قدرت اتصال به TrK را از 10^{-9} M به 10^{-11} M افزایش دهد.^{۱۴} ساختمان کریستالی $P75^{NTR}$ نشان می‌دهد که یک ملکول $P75^{NTR}$ با دو ملکول NGF اتصال می‌یابد و در این صورت $P75^{NTR}$ امکان اتصال به co-receptor دیگری مثل TrK را جهت تشکیل یک کمپلکس غیر همسان پیدا می‌کند.^{۱۵} این ایده از شباهت بخش‌های خارج سلولی $P75^{NTR}$ و رسپتور TNF ناشی می‌شود که اغلب باعث اتصال یک Trimer به لیگاند می‌گردد. ساختمان سه بعدی خارج سلولی TrK با NGF توسط Wehrmen و همکارانش مشخص شد.^{۱۶} آن‌ها نشان دادند که کمپلکس ایجاد شده به شکل خرچنگ و به صورت ساختمان هومو دایمر غشایی TrKA می‌باشد. اما هنوز ارتباط آن با $P75^{NTR}$ به خوبی مشخص نشده است. هم‌چنین نشان دادند که هترودایمر غشایی TrKA و $P75^{NTR}$ و نیز دایمر NGF با TrKA در سطح سلولی واقع شده و به صورت الیگومر می‌باشند. این در حالی است که هنوز برای میان‌کنش مستقیم $P75^{NTR}$ /TrKA مدرکی موجود نیست.

از آنجا که $P75^{NTR}$ به عنوان co-receptor برای رسپتور TrK در مسیر سیگنالینگ بقای سلولی، عمل می‌کند، این اعتقاد مطرح می‌شود که نوروتروفین‌ها می‌توانند باعث القا آپوپتوز توسط اتصال $P75^{NTR}$ به صورت

ندارد، پس به تنهایی نمی‌تواند باعث همه این اثرات باشد مگر کمپلکس NgR-Lingo1-P75^{NTR} تشکیل گردد.^{۳۰} اما چه مسیر سیگنالی در نهایت باعث فروپاشی انتهای رشد (Growth cone) می‌شود؟ فعال شدن همولوگ Ras یعنی RhoA به طور مکرر در تحقیقات مختلف به عنوان عاملی برای مهار ترمیم مطرح است.^{۳۱} در تحقیقاتی که NgR، P75^{NTR}، RhoA، توسط siRNA خاموش شده‌اند از عمل مهار کننده‌های میلینی نیز جلوگیری شده است.^{۳۲} اگر چه نمی‌توان نشان داد که RhoA مستقیماً به کمپلکس، NgR-Lingo1-P75^{NTR} متصل می‌شود. Yamashita نشان داد که میان‌کنش مستقیم Rho-GDI/Rho-Guanine (Rho-GDI) با P75^{NTR} باعث فعال شدن RhoA می‌شود. معمولاً RhoA به Rho GDI متصل است و نمی‌تواند به وسیله Guanine Exchange Factors (GEF) فعال شود. اما وقتی میلینی به کمپلکس NgR-Lingo1-P75^{NTR} متصل می‌گردد، P75^{NTR} می‌تواند به مارپیچ پنجم Rho GDI متصل شده و RhoA می‌تواند از Rho-GDI حاصل شود. پس از فعال شدن GEF، RhoA باعث فعالیت Rock (Rho activated kinase) و دیلاریزه شدن فیلامان اکتین شده و در نهایت باعث فروپاشی انتهای رشد می‌گردد.^{۳۳} وقتی P75^{NTR} به نوروتروفین متصل باشد بیان RhoA کاهش یافته و نتیجه آن طولی شدن انتهای رشد است.^{۳۴} در طی تکوین P75^{NTR} در رشد نورونی و عصب‌دهی نقش اساسی دارد و اگر P75^{NTR} به طور کامل حذف شود، رشد و عصب‌دهی تحت تأثیر قرار می‌گیرد.^{۳۵} اما هنوز مشخص نیست که رسپتور Trk در ارتباط با P75^{NTR} در طی ترمیم نقش دارد یا خیر؟

Domeniconi نشان داد که اتصال MAG به نورون‌های مخچه باعث القای عملکرد Secretase- α شده و باعث جدا شدن قطعه پروتئولیتیک P75^{NTR} شده و این مسئله برای فعالیت Rho و همچنین مهار (TACE) TNF- α -Converting Enzyme لازم است.^{۳۵} تحقیقات Ahmed، القا پروتئولیز داخلی غشایی P75^{NTR} در مسیر مهار رشد آکسون را تایید می‌کند.^{۳۶}

چگونگی عملکرد P75^{NTR} در سلول‌های گلیا:

بیان P75^{NTR} در انواع مختلف سلول‌های گلیا، به خصوص در طی تکامل و پس از آسیب به سیستم عصبی بالا می‌رود. تحقیقات بر روی عملکرد مولکول P75^{NTR} در سلول‌های گلیا کم است و این مطلب به دلیل پیچیده بودن عملکرد P75^{NTR} و نیز کمبود یا نبود مدل برای مطالعات دقیق نقش P75^{NTR} در نورون‌ها و سلول‌های گلیا می‌باشد. سیگنالینگ P75^{NTR} بیشتر در سلول‌های شووان مطالعه شده است.^{۳۱} سلول‌های شووان P75^{NTR} را در طی تکامل و همچنین در طی ترمیم نورون‌های محیطی به میزان زیاد بیان می‌کنند، اگرچه هنوز نقش اختصاصی P75^{NTR} در پدیده میلینه شدن آکسون‌ها به خوبی مشخص نیست. Cosgaya افزایش میلینه شدن در Co-culture نورون‌های DRG با سلول‌های شووان توسط BDNF آندوزنوس توسط P75^{NTR} را نشان داد.^{۳۷} همچنین Chan عنوان کرد که پروتئین قطبیت Par-3 و P75^{NTR} جهت اندرکنش بین آکسون و گلیا و در نهایت میلینه شدن آکسون‌ها مورد نیاز است.^{۳۸} عملکرد P75^{NTR} در کشت

phosphorylation زیر واحد تیروزین در بخش داخل سلولی شده و باعث فعال شدن مسیر Ras/ERK می‌شود که با رشد استتاله، طولی شدن و شاخه‌دار شدن ارتباطات سلولی همراه است.

دمین مرگ P75^{NTR} دارای دو زیر واحد تیروزین است، y337 و y336 که پس از فعال شدن P75^{NTR} فسفریله می‌شوند و در پی آن Ras توسط پروتئین‌های adaptor جهت رسپتورهای Trk فعال می‌گردند.^{۳۱} سرامید^{۳۲} و Ras باعث بقا نورونی توسط فعال شدن 3-Phosphatidylinositol Kinase (PI3-K) که به سکانس مجاور غشایی (Juxtamembrane) سیتوپلاسمی P75^{NTR} متصل شده‌اند، می‌گردد.^{۳۳} پس P75^{NTR} باعث بقا سلولی از مسیر سیگنالینگ جدیدی که نتیجه آن فعال شدن PI3k-Akt (Phosphatidylinositol 3-Kinase-Ser/Thr-specific protein kinase) است، می‌شود. بسیاری از متخصصین JNK را با apoptosis مربوط دانسته‌اند و عده‌ای نشان داده‌اند که اتصال نوروتروفین‌ها به P75^{NTR} باعث القا عملکرد JNK می‌گردد. افزایش فعالیت JNK و آپوپتوز بعد از اتصال BDNF به P75^{NTR} در کشت نورون‌های سمپاتیک دیده می‌شود. نقش مسیر JNK در سیگنالینگ P75^{NTR} با مهار فعالیت JNK باعث جلوگیری از مرگ سلولی با واسطه NGF می‌شود.^{۳۴} کیناز دیگری که به واسطه P75^{NTR} فعال می‌شود NF-KB است که به عنوان فاکتور ضد آپوپتوز مطرح است. در سلول‌های شووان بیان P75^{NTR} با اتصال به NGF باعث فعال شدن NF-KB می‌شود که اثر ضد آپوپتوزی از خود نشان می‌دهد.^{۳۵} در حالی که در سلول‌های الیگودندروسیت رت تازه متولد شده فعالیت NF-KB باعث آپوپتوز شده است.^{۳۶} با وجود نقش مهم NF-KB و JNK در بقا نورونی و آپوپتوز هنوز نمی‌توان با تاکید گفت که این دو مسیر تمامی ماجرا می‌باشد.

با وجود این که P75^{NTR} خصوصیت آزریمی برای القا تشکیل اتصالات داخل سلولی ندارد، لازم است که پروتئین‌های دیگری برای انتقال سیگنال‌های P75^{NTR} به عوامل پایین‌دستی مثل NF-KB و JNK درگیر باشند. این پروتئین‌ها شامل:

(NADE) NT-Associated cell Death Executor, TNF Receptor Associated Factors (TRAFs), Neurotrophin Receptor Interacting Factor (NRIF), Receptor Interacting Protein2 (RIP2), Neurotrophin Receptor Associated MAG Homologe (NRAGE) و Schwann Cell-1 (SC-1) می‌باشند.^{۳۷}

نحوه عملکرد مهاری P75^{NTR}:

این مطلب که نورون‌های سیستم عصبی مرکزی به طور طبیعی خاصیت ترمیم بعد از آسیب عصبی را ندارند، کاملاً پذیرفته شده است و دلایلی که برای آن مطرح است متنوع می‌باشند، از جمله تشکیل اسکار، ایجاد مهار کننده‌های میلینی و کاهش پتانسیل داخلی رشد مجدد اعصاب و به همین دلیل از سلول‌های شووان موجود در اعصاب محیطی برای ترمیم در اعصاب مرکزی از جمله در ترمیم نخاع استفاده می‌گردد.^{۳۸،۳۹}

مولکول‌های مهار کننده میلینی عبارتند از: Myelin Associated Glycoprotein (MAG), Nogo, Oligodendrocyte Myelin Glycoprotein (OMgp)، که همگی به یک رسپتور واحد یعنی Nogo66 (NgR) متصل می‌گردند. البته با توجه به این که NgR دمین داخل سلولی

محیط‌های پاتولوژیک است. اگر چه ممکن است افزایش P75^{NTR} باعث تنظیم تکثیر آستروسیت‌ها در محل تشکیل اسکار در ناحیه آسیب در CNS باشد.

نتیجه‌گیری

افزایش دانسته‌های ما در مورد ساختمان و عمل P75^{NTR} نشان دهنده تصویر پیچیده‌ای از آن در سیستم عصبی است که می‌تواند ما را به کشف سایر مولکول‌های مرتبط در مسیر سیگنالینگ و شناخت مکانیسم‌های موجود رهنمون شود. در این مقاله مروری، نشان داده شد که P75^{NTR} در سیستم عصبی چگونه نقش ایفا می‌کند و چگونه مهار P75^{NTR} باعث افزایش ترمیم در نخاع آسیب دیده شده و نیز تأکید بر این مطلب که علاوه بر P75^{NTR} هومولوگ‌های دیگری نیز در این مسیر بایستی دخالت داشته باشند. به عنوان مثال هومولوگ شماره 2 ریسپتور نروتروفینی (NRH2) ممکن است یکی از این کاندیداها باشد که باعث افزایش اتصال Trk به NGF شود. Troy نیز که یکی از اعضای خانواده ریسپتوری TNF و TAJ است به عنوان هومولوگی برای P75^{NTR} مطرح و به نظر می‌رسد که نقش مهمی در مهار ترمیم داشته باشد، هم چنین بیان آن در سیستم عصبی نسبت به P75^{NTR} بیشتر است.

تحقیقات بیشتر محققین در آینده نقش P75^{NTR} را در تکامل و عمل سیستم عصبی مشخص خواهد نمود.

References

- Herrup K, Shooter EM. Properties of the beta nerve growth factor receptor of avian dorsal root ganglia Proc Natl Acad Sci U S A 1973; 70(12):3884-8.
- Chao MV, Bothwell M. Neurotrophins: To cleave or not to cleave. Neuron 2002; 33(1): 9-12.
- Barker PA. P75^{NTR} is positively promiscuous: Novel partners and new insights. Neuron 2004; 42(4): 529-533
- Underwood C K, Coulson E J. The P75 neurotrophin receptor. Int J Biochem Cell Biol 2008; 40(9): 1664-8
- Park JB, Yiu G, Kaneko S, et al. A TNF receptor family member, TROY, is a coreceptor with Nogo receptor in mediating the inhibitory activity of myelin inhibitors. Neuron 2005; 45(3): 345-351.
- Santee SM, Owen-Schaub LB. Human tumor necrosis factor receptor P75/80 (CD120b) gene structure and promoter characterization. J Biol Chem 1996; 271(35): 21151-21159.
- Johnson D, Lanahan A, Buck CR, et al. Expression and structure of the human NGF receptor. Cell 1986; 47(4): 545-554.
- Dechant G, Barde, YA. The neurotrophin receptor P75(NTR): Novel functions and implications for diseases of the nervous system. Nat Neurosci 2002; 5(11):1131-6
- Grob PM, Ross AH, Koprowski H and Bothwell M. Characterization of the human melanoma nerve growth factor receptor. J Biol Chem 1985; 260(13): 8044-9
- Liepinsh E, Ilag LL, Otting G and Ibanez CF. NMR structure of the death domain of the P75 neurotrophin receptor. EMBO J 1997; 16(16): 4999-5005.
- Roux PP, Barker PA. Neurotrophin signaling through the P75 neurotrophin receptor. Prog Neurobiol 2002; 67(3): 203-33.
- Hempstead BL. The many faces of P75^{NTR}. Curr Opin Neurobiol 2002; 12(3): 260-267.
- Lad SP, Peterson DA, Bradshaw RA and Neet KE. Individual and combined effects of TrKA and P75^{NTR} nerve growth factor receptors. A role for the high affinity receptor site. J Biol Chem 2003; 278(27):24808-24817.
- Zaccaro MC, Ivanisevic L, Perez P, et al. P75 coreceptors regulate ligand-dependent and ligand-independent Trk receptor activation, in part by altering Trk docking subdomains. J Biol Chem 2001;276(33): 31023-31029.
- He XL, Garcia KC. Structure of nerve growth factor complexed with the shared neurotrophin receptor P75. Science 2004; 304(5672): 870-875.
- Wehrman T, He X, Raab B, et al. Structural and mechanistic insights into nerve growth factor interactions with the TrKA and P75 receptors. Neuron 2007; 53(1): 25-38.
- Frade JM, Rodriguez-Tebar A, Barde YA. Induction of cell death by endogenous nerve growth factor through its P75 receptor. Nature 1996; 383(6596): 166-168.
- Dobrowsky RT, Werner MH, Castellino AM, et al. Activation of the sphingomyelin cycle through the low-affinity neurotrophin receptor. Science 1994; 265(5178): 1596-1599.
- Casaccia-Bonafant P, Carter BD, Dobrowsky RT and Chao MV. Death of oligodendrocytes mediated by the

سلول‌های شووان و در vivo in و تأثیر آن در میلینه شدن دوباره آکسون‌های آسیب دیده نورون‌های محیطی مورد بررسی قرار گرفته است. Tomita در یک مدل حیوانی جدید (موش‌های Nude) که در آن سلول‌های شووان فاقد P75^{NTR} بودند، نشان داد که با پیوند سلول‌های شووان P75(-/-) به این موش‌ها آکسون‌ها فاقد میلین خواهند شد و حرکت رو به عقب (Retrograde) پس از ۱۰-۶ هفته پس از آسیب، هم‌چنان کم است.^{۳۹} Sachs و همکارانش با یک مکانیسم جدید در شرایط پاتولوژیک که توسط P75^{NTR} تنظیم می‌گردد، تجزیه cAMP و تشکیل اسکار پس از آسیب را بررسی کردند، آن‌ها نشان دادند که میزان بیان P75^{NTR} در بافت آسیب‌دیده افزایش یافته و باعث جلوگیری از fibrinolysis با کاهش میزان serine-protease که فعال کننده پلاسمینوژن بافتی است و افزایش مهار فعال کننده پلاسمینوژن می‌گردد.^{۴۰} نشان داده شده است که P75^{NTR} در کشت سلول‌های الیگودندروسیت باعث آپوپتوز می‌شود، که این مسئله با فعالیت Rac-GTPase و فسفریله شدن JNK و فعالیت Caspase همراه است. همینطور در vivo in، P75^{NTR} باعث آپوپتوز الیگودندروسیت‌ها پس از آسیب به نخاع می‌گردد. پس P75^{NTR} نقش متفاوتی در عمل میلینه کردن اعصاب محیطی در مقایسه با اعصاب مرکزی اعمال می‌کند. نشان داده شده است که در CNS موش‌های بالغ در جمعیت‌های آستروسیتی نیز P75^{NTR} بیان می‌گردد و پس از آسیب نیز افزایش بیان P75^{NTR} در آستروسیت‌ها به شدت بالا می‌رود، که باز هم نشان دهنده نقش P75^{NTR} در

- interaction of nerve growth factor with its receptor P75. *Nature* 1996;383(6602): 716-719.
20. Frago LM, Canon S, de la Rosa EJ, et al. Programmed cell death in the developing inner ear is balanced by nerve growth factor and insulin-like growth factor I. *J Cell Sci* 2003;116(pt 3): 475-486.
 21. Blochl A, Blumenstein L, Ahmadian MR. Inactivation and activation of Ras by the neurotrophin receptor P75. *Eur J Neurosci* 2004; 20(9): 2321-2335.
 22. Song MS, Posse de Chaves EI. Inhibition of rat sympathetic neuron apoptosis by ceramide. Role of P75^{NTR} in ceramide generation. *Neuropharmacology* 2003; 45(8): 1130-1150.
 23. Costantini C, Della-Bianca V, Formaggio E, et al. The expression of P75 neurotrophin receptor protects against the neurotoxicity of soluble oligomers of amyloid. *Exp Cell Res* 2005; 311(1): 126-134.
 24. Harrington AW, Kim JY, Yoon SO. Activation of Rac GTPase by P75 is necessary for c-jun Nterminal kinase-mediated apoptosis. *J Neurosci* 2002; 22(1): 156-166.
 25. Carter BD, Kaltschmidt C, Kaltschmidt B, et al. Selective activation of NF-kappa B by nerve growth factor through the neurotrophin receptor P75. *Science* 1996; 272(5261): 542-545.
 26. Yoon SO, Casaccia-Bonnel P, Carter B and Chao MV. Competitive signaling between TrKA and P75 nerve growth factor receptors determines cell survival. *J Neurosci* 1998; 18(9): 3273-3281.
 27. Mukai J, Hachiya T, Shoji-Hoshino S, et al. NADE, a P75^{NTR}-associated cell death executor, is involved in signal transduction mediated by the common neurotrophin receptor P75^{NTR}. *J Biol Chem* 2000; 275(23): 17566-17570.
 28. Firouzi M, Moshayedi P, Saberi H, et al. Transplantation of Schwann cells to subarachnoid space induces repair in contused rat spinal cord. *Neurosci Lett* 2006; 402(1-2): 66-70.
 29. Saberi H, Moshayedi P, Aghayan HR, et al. Treatment of chronic thoracic spinal cord injury patients with autologous Schwann cell transplantation: An interim report on safety considerations and possible outcomes. *Neurosci Lett* 2008; 443(1): 46-50.
 30. Mi S, Lee X, Shao Z, et al. LINGO-1 is a component of the Nogo-66 receptor/P75 signaling complex. *Nat Neurosci* 2004; 7(3): 221-228.
 31. Firouzi M, Sabouni F, Deezagi A, et al. Schwann cell apoptosis and P75^{NTR} siRNA. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2011; 10(1): 53-59.
 32. Ahmed Z, Dent RG, Suggate EL, et al. Disinhibition of neurotrophin-induced dorsal root ganglion cell neurite outgrowth on CNS myelin by siRNA-mediated knockdown of NgR, P75^{NTR} and Rho-A. *Mol Cell Neurosci* 2005; 28(3): 509-523.
 33. Yamashita T, Tohyama M. The P75 receptor acts as a displacement factor that releases Rho from Rho-GDI. *Nat Neurosci* 2003; 6(5): 461-467.
 34. Gehler S, Gallo G, Veien E and Letourneau PC. P75 neurotrophin receptor signaling regulates growth cone filopodial dynamics through modulating RhoA activity. *J Neurosci* 2004; 24(18): 4363-4372.
 35. Domeniconi M, Zampieri N, Spencer T, et al. MAG induces regulated intramembrane proteolysis of the P75 neurotrophin receptor to inhibit neurite outgrowth. *Neuron* 2005; 46(6): 849-855.
 36. Ahmed Z, Mazibrada G, Seabright RJ, et al. TACE-induced cleavage of NgR and P75^{NTR} in dorsal root ganglion cultures disinhibits outgrowth and promotes branching of neurites in the presence of inhibitory CNS myelin. *FASEB J* 2006; 20(11): 1939-1941.
 37. Cosgaya JM, Chan JR, Shooter EM. The neurotrophin receptor P75^{NTR} as a positive modulator of myelination. *Science* 2002; 298(5596): 1245-1248.
 38. Chan JR, Jolicœur C, Yamauchi J, et al. The polarity protein Par-3 directly interacts with P75^{NTR} to regulate myelination. *Science* 2006; 314(5800): 832-836.
 39. Tomita K, Kubo T, Matsuda K, et al. The neurotrophin receptor P75^{NTR} in Schwann cells is implicated in remyelination and motor recovery after peripheral nerve injury. *Glia* 2007; 55(11): 1199-1208.
 40. Sachs BD, Baillie GS, McCall JR, et al. P75 neurotrophin receptor regulates tissue fibrosis through inhibition of plasminogen activation via a PDE4/cAMP/PKA pathway. *J Cell Biol* 2007; 177(6): 1119-1132.

Multiple function of the P75 neurotrophin receptor in the nervous system

Masoumeh Firouzi

Background: The P75 neurotrophin receptor (P75^{NTR}) is a transmembrane protein that binds nerve growth factor (NGF). The receptor implements multiple functions in the nervous system. It is expressed widely during the developmental stages of life, though its expression is greatly decreased at adulthood. Though P75 neurotrophin receptor has been identified more than 35 years ago, our knowledge about its structure and function has barely increased.

Materials and method: Here, various methods used to search databases and reliable scientific resources have been reviewed to give an up-to-date panoramic picture of the protein expression, structure, function, and its interaction with other known molecules.

Results: Here we have shown that P75^{NTR} can induce neurite outgrowth, cell survival and also cell apoptosis through several complicated signal transduction pathways. Interacting with different cellular factors, P75^{NTR} can induce collapse or re-growth of the neuron growth cone.

Conclusion: In this review, the role of P75^{NTR} in the nervous system and the way the inhibition of P75^{NTR} increases the repair rate in the spinal cord has been shown. Furthermore, it may be suggested that other P75^{NTR} homologues are also involved. Further investigation is required to elucidate the role of P75^{NTR} in the development and maintenance of the nervous system.

Keywords: *Neurotrophin receptor, nerve cell, neuroglia, appoptosis*

Assistant professor of biochemistry, Institute of biochemistry and biophysics, University of Tehran, Tehran, Iran.