

Received: 2011.12.01
Accepted: 2012.04.19
Published: 2012.05.30

Receptor p75^{NTR} – rola w procesach wzrostu i śmierci komórki

p75^{NTR} receptor – role in cell growth and apoptosis

Anna Urbaniak

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu

Streszczenie

Istotne dla rozwoju układu nerwowego czynniki troficzne oddziałują z komórkami za pośrednictwem receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej (Trk) zazwyczaj przekazujących sygnał do wzrostu i przeżycia oraz z receptorem p75^{NTR} sprzyjającym śmierci komórki. W przedstawionej pracy omówiono domenową budowę receptora p75^{NTR} i jego rolę w regulacji przeżycia i wzrostu neuronów, oraz indukcji apoptozy. Zwrócono uwagę na oddziaływanie p75^{NTR} z zagregowaną formą A β oraz wpływ na hiperfosforylację białka tau, co odgrywa istotną rolę w etiopatogenezie choroby Alzheimer'a.

Słowa kluczowe: apoptoza • choroba Alzheimer'a • p75^{NTR}(receptor neurotrofin)

Summary

The neurotrophins play an important role in the development of the nervous system. These trophic factors affect the cells through the neurotrophin receptors Trk and p75^{NTR}. Trk (tyrosine kinase receptor) mediated signaling promotes survival and growth, while p75^{NTR}-mediated signaling promotes cell death. The structure of p75^{NTR} and its role in the regulation of survival, growth and induction of apoptosis are discussed. p75^{NTR} can interact with the aggregated form of A β peptides and by influencing protein tau hyperphosphorylation plays an important role in etiopathogenesis of Alzheimer's disease.

Key words: apoptosis • Alzheimer's disease • p75^{NTR} (neurotrophin receptor/low-affinity nerve growth factor receptor)

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=999026>

Word count: 2763

Tables: –

Figures: 1

References: 67

Adres autorki: mgr inż. Anna Urbaniak, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda PAN, ul. R. Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: anna.urbaniak@iitd.pan.wroc.pl

Wykaz skrótów: A β ₄₀ – amyloid beta 40; A β ₄₂ – amyloid beta 42; AD – choroba Alzheimer'a (Alzheimer's Disease); Akt – kinaza białkowa B (protein kinase B (PKB)); APP – białko prekursorowe amyloidu (amyloid)

precursor protein); **BDNF** – czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor); **CGNs** – mózgowo granularne komórki nerwowe (cerebral granule neurons); **CRD** – domena bogata w cysteinę (cysteine rich domain); **ECD** – domena zewnętrzna receptora p75^{NTR} (extracellular domain p75^{NTR}); **ICD** – domena wewnętrzna receptora p75^{NTR} (intracellular domain p75^{NTR}); **JNK** – kinaza domeny N-końcowej białka Jun (c-Jun N-terminal kinase); **MAPK** – kinaza białkowa aktywowana mitogenem (mitogen-activated protein kinase); **MKKK** – kinaza kinaz kinaz aktywowanych mitogenem (mitogen-activated protein kinase kinase kinase); **NF-κB** – czynnik jądrowy κB (nuclear factor κB); **NGF** – czynnik wzrostu nerwu (nerve growth factor); **NRIF** – czynnik interakcji receptora neurotrofin (neurotrophin receptor interacting factor); **NT3** – neurotrofina 3 (neurotrophin 3); **NT 4/5** – neurotrofina 4/5 (neurotrophin 4/5); **p38 MAPK** – kinaza p38 aktywowana mitogenem; **p75^{NTR}** – receptor neurotrofin (p75 neurotrophin receptor/neurotrophin receptor/low-affinity nerve growth factor receptor); **PI3K** – kinaza 3-fosfatydilinozytolu (phosphatidylinositol 3-kinase); **Rac** – małe białko G z rodziny Rho (small protein G from family Rho); **Ras** – małe białko G kodowane przez protoonkogen ras (small protein G from Ras family); **Rho A** – białko należące do rodziny małych białek G (small protein G from family Rho); **RIP** – białko oddziałujące z receptorem Fas (receptor interacting protein); **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor); **TRAF** – zależny od TNF czynnik aktywujący (TNF receptor associated factor); **Trk A** – receptor o aktywności kinazy tyrozynowej (tropomyosin-related kinase, tyrosine kinase receptor).

Neurotrofiny – niskocząsteczkowe białka, wydzielane w niewielkich stężeniach w warunkach fizjologicznych, są odpowiedzialne za utrzymanie komórek nerwowych przy życiu. Podczas rozwoju układu nerwowego neurotrofiny kontrolują usuwanie niepotrzebnych komórek. W późniejszym okresie odgrywają rolę w regulacji wzrostu dendrytów, modulują uwalnianie neuroprzekazników i ekspresję ich receptorów, pobudzają regenerację wypustek nerwowych, biorą udział w kształtowaniu obwodów neuronalnych, regulują proliferację, różnicowanie i plastyczność neuronalną. Do grupy neurotrofin należą: nerwowy czynnik wzrostu (NGF), czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego (BDNF), neurotrofina 3 (NT3) i neurotrofina 4/5 (NT 4/5). Zaburzenia w funkcjonowaniu czynników troficznych, którymi są neurotrofiny mogą się przyczyniać do uszkodzeń neuronów w schorzeniach neurodegeneracyjnych. Neurotrofiny oddziałują z komórkami docelowymi za pośrednictwem dwóch niezwiązanych ze sobą strukturalnie receptorów: z receptorem o aktywności kinazy tyrozynowej Trk i receptorem niskiego powinowactwa do NGF-p75^{NTR}. Oddziaływanie neurotrofiny z jej swoistym receptorem błonowym aktywuje łańcuch wewnątrzkomórkowych zdarzeń prowadzących do kompleksowych zmian ekspresji genów. W rezultacie wpływa to na przeżywalność neuronów i proces ich różnicowania. Receptory Trk przekazują pozytywny sygnał sprzyjający przeżyciu lub wzrostowi, natomiast wiązanie neurotrofin do receptora p75^{NTR} sprzyja śmierci komórek.

STRUKTURA RECEPTORA P75^{NTR}

Receptor p75^{NTR} jest pierwszym zidentyfikowanym przedstawicielem rodziny receptorów czynnika martwicy nowotworu (TNFR). W skład tej rodziny wchodzi około 25 receptorów, np.: TNFR1, TNFR2, Fas, RANK i CD40.

Jako pierwszy został zidentyfikowany receptor niskiego powinowactwa do nerwowego czynnika wzrostu (low-affinity nerve growth factor receptor) p75^{NTR} przez Herrupa i Shootera w 1973 roku. Obecnie wiadomo, iż oddziałuje

on również z innymi neurotrofinami, takimi jak np.: BDNF, NT3, NT4/5 z różnym powinowactwem, w różnego typu komórkach nerwowych. Receptor p75^{NTR} pojawia się bardzo wcześnie w rozwoju systemu nerwowego. Na macierzystych komórkach nerwowych obecny jest jeszcze przed ich zróżnicowaniem się [66]. Występuje również na powierzchni komórek glejowych [11]. W trakcie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego p75^{NTR} występuje w dużych ilościach w kresomózgowiu (włącznie z korą nową i hipokampem) oraz w śródmózgowiu. Jego obecność w dojrzałym mózgu jest ograniczona do neuronów cholinergicznym w podstawie przedmózgowia, neuronów motorycznych oraz neuronów Purkiniego w mózdzku [10]. W obwodowym układzie nerwowym występuje w neuronach współczulnych oraz w neuronach splotów nerwów grzbietowych. Poza układem nerwowym receptor p75^{NTR} obecny jest w komórkach pochodzenia mezenchymalnego. Regulacja ekspresji genów kodujących białko p75^{NTR} nie została jeszcze dokładnie poznana. Wiadomo, że receptor p75^{NTR} jest białkiem o ciężarze 75 kDa kodowanym przez geny zawierające 10 eksonów i 9 intronów. U człowieka geny te są umiejscowione na chromosomie 17q21. Sekwencja promotorowa p75^{NTR} wykazuje dużą homologię u szczura, myszy jak i u człowieka [48]. Budowa receptora jest bardzo konserwatywna u wszystkich kręgowców. Po odcięciu 28-aminokwasowego peptydu sygnałowego ludzki p75^{NTR} jest 399-aminokwasową glikoproteiną transmembranową (typu I) zbudowaną z dwóch domen: wewnątrzkomórkowej ECD (extracellular domain), wewnątrzkomórkowej ICD (intracellular domain) oraz fragmentu przezbłonowego. Podobnie jak inne białka transmembranowe typu I, p75^{NTR} cięty jest przez metaloproteinazę (tumor necrosis factor α converting enzyme-TACE/disintegrin-metalloprotease 17 α-secretase-ADAM 17). W ten sposób generowana jest rozpuszczalna, zewnątrzkomórkowa domena [4,51]. Natomiast wewnątrzkomórkowa domena jest odcinana najpierw przez α-sekretazę jako 25 kDa fragment CTF, a następnie przez zależną od preseniliny γ-sekretazę, tworząc rozpuszczalny – 20 kDa fragment ICD [7,57]. Rozpuszczalna domena ICD, według niektórych badaczy, ma zdolność translokacji do

jądra komórkowego, jednak mechanizm tego procesu nie jest znany [43]. Domena wewnątrzkomórkowa ICD receptora p75^{NTR} może aktywować szlak kinazy PI3K i Akt prowadzący komórkę na drogę przeżycia [7].

Domena ECD

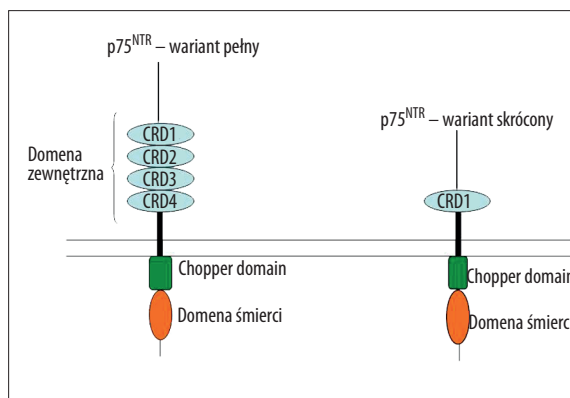
Ujemnie naładowana domena zewnętrzna (ECD) zawiera cztery powtórzenia 40-aminokwasowych modułów bogatych w cysteinę: (cysteine-rich domains) CRD1-CRD4. Każdy z tych modułów zawiera trzy międzylańcuchowe mostki dwusiarczkowe, które nadają receptorowi wydłużoną strukturę. W części przybłonowej znajdują się miejsca O-glikozylacji, dalej od membrany znajdują się miejsca N-glikozylacji [45,49]. Dane eksperymentalne wskazują, że CRD3 i CRD4 mogą być odpowiedzialne za interakcje z neurotrofinami [9,49,50].

Domena ICD

Licząca 155 aminokwasów wewnątrzkomórkowa domena receptora p75^{NTR} (ICD) jest palmitoilowana na reszcie cysteiny (C279) w przymembranowej części domeny wewnętrznej. Palmitoilacja reszty cysteiny w domenie ICD ułatwia translokację receptora p75^{NTR} do dwuwarstwy membrany komórkowej w pobliżu rejonów bogatych w cholesterol i sfingolipidy [2,61]. Wykazano również, że palmitoilowanie reszty cysteiny w tym regionie jest niezbędne do indukcji apoptozy poprzez region tzw. „chooper domain” [19]. Funkcje tych potranslacyjnych modyfikacji nie są do końca zbadane, ale sugeruje się, że mogą one odgrywać ważną rolę w interakcjach białko-białko, fałdowaniu części domeny wewnętrznej receptora, a także lokalizacji na powierzchni membrany komórkowej [47]. Domena ICD nie spełnia funkcji katalitycznej [36,38]. W części przymembranowej domeny ICD występują sekwencje odpowiedzialne za wiązanie zależnych od TNF czynników aktywujących: TRAF6, TRAF4 i TRAF 2 [47]. W części terminalnej domeny wewnętrznej znajdują się miejsca wiązania domeny PDZ (postsynaptic density protein-95) oraz domena śmierci typu II. Domena śmierci zbudowana jest z 80 aminokwasów tworzących dwa pęki, z których każdy zawiera trzy α -helisy. Helisy 2–6 mają właściwie identyczną orientację, jak w domenie śmierci receptora Fas, natomiast pierwsza α -helisa różni się orientacją przestrzenną, co powoduje różnice w przewodzeniu sygnałów wewnątrzkomórkowych w porównaniu z resztą receptorów TNF. W tym rejonie zachodzi również fosforylacja reszt tyrozyny Y337 i Y366 [3,11]. Receptor p75^{NTR} nie odznacza się zdolnością do samoagregacji w roztworze. Zawiera dwa różne regiony wymagane do indukcji śmierci komórkowej, przymembranowy region, tzw. „chooper domain” oraz czwartą i piątą helisę domeny śmierci [45].

Izoformy receptora p75^{NTR}

Istnieją dwie izoformy receptora p75^{NTR}: receptor pełny (full length receptor) oraz receptor skrócony (spliced variant) zawierający w domenie zewnętrznej (ECD) tylko jeden moduł CRD1. Wariant skrócony tego receptora powstaje w wyniku alternatywnego składania genów i jest pozbawiony eksonu trzeciego, który koduje domeny CRD2-CRD4. Oba warianty tego receptora ulegają ekspresji w komórkach nerwowych.



Ryc. 1. Receptor p75^{NTR}

FUNKCJA RECEPTORA p75^{NTR}

Wyniki intensywnie prowadzonych badań nad funkcją receptora p75^{NTR} wskazują na jego wielofunkcyjny charakter. Spośród tych funkcji można wyróżnić:

- Funkcję koreceptora innych receptorów, w tym receptora dla neurotrofin TrkA. Receptor p75^{NTR} powoduje wzmocnienie bądź hamowanie aktywności, receptora TrkA.
- Autonomiczną aktywację kaskad sygnałowych, które indukują apoptozę lub szlak prowadzący komórkę na drogę przeżycia.
- Regulację cyklu komórkowego, poprzez funkcję supresora niektórych procesów zachodzących w komórce [12,23].

Kooperacja receptora p75^{NTR} z innymi receptorami

Multifunkcjonalność receptora p75^{NTR} wynika z kooperacji z innymi receptorami. I tak na przykład wiązanie NGF i oddziaływanie z receptorem Trk A warunkuje przeżywalność neuronów [4,26]. Natomiast wiązanie proneurotrofin w kooperacji z receptorem sortilinowym powoduje degenerację neuronów i ich śmierć. Taką zależność autorzy zaobserwowali dla pro-BDNF i pro-NGF w tej samej populacji neuronów [60]. Receptor p75^{NTR} nie spełnia wewnątrzkomórkowej funkcji katalitycznej, jego aktywność zależy od przyłączanych do niego ligandów i kooperacji z innymi receptorami. Receptor TrkA silnie blokuje sygnał do apoptozy poprzez indukcję szlaku sygnałowego kinazy fosfatydyloinozytolu 3, znosząc aktywację szlaku kinaz JNK aktywowanych przez receptor p75^{NTR} [29].

Szlaki odpowiedzialne za przeżycie i proliferację

Stymulacja receptora p75^{NTR} neurotrofinami aktywuje białko Ras – małe białko mające aktywność GTP-azy, odpowiedzialne za wzrost neuronów i regulację formowania się cytoszkieletu w komórce. Czas aktywacji Ras przez receptor p75^{NTR} jest relatywnie krótki i utrzymuje się kilkanaście minut, a następnie wraca do poziomu wyjściowego [43,46]. Natomiast aktywacja Ras przez receptor Trk A, która również następuje dość szybko, utrzymywana jest znacznie dłużej, wystarczająco, by aktywować kinazy ERK. Ich utrzymująca się dłużej aktywność odpowiada za stymulację wzrostu neurytów [19,46,48]. Kinazy ERK są aktywowane w cytoplazmie w odpowiedzi na różne sygnały. Poprzez ich aktywność regulowana jest ekspresja genów, których produkty białkowe biorą udział w procesach różnicowania i proliferacji. Krótki czas aktywacji tych

enzymów skutkuje proliferacją komórek, podczas gdy długotrwała aktywacja prowadzi do procesu różnicowania [6].

W szlaku aktywacji Ras zapoczątkowanym przez receptor p75^{NTR} aktywowana jest również kinaza PI3K. Szlak transdukcji sygnału kinazy PI3K aktywowany jest przez fosforylację reszt tyrozyny Y337 i Y366 w regionie przybliżonym domeny wewnętrznej receptora p75^{NTR} i jest szlakiem sygnałowym prowadzącym komórkę na drogę przeżycia [3]. Kinaza PI3K aktywuje kinazę Akt, która jest wewnątrzkomórkowym enzymem odpowiedzialnym za równowagę białek pro- i antyapoptotycznych Bcl-2 [14,15] i promuje sygnał do przeżycia. Innym szlakiem indukowanym przez receptor p75^{NTR}, prowadzącym komórkę na drogę przeżycia jest szlak aktywacji jądrowego czynnika kappa B (NF-κB). Stymulacja receptora p75^{NTR} neurotrofiną powoduje rekrutację czynnika TRAF6 w kompleksie z IRAK. Kompleks ten rekrutuje kinazę atypową PKC ι , która aktywuje kinazę IKK β . Kinaza ta powoduje fosforylację inhibitora IκB i uwolnienie dimeru NF-κB. W wyniku tego następuje jego translokacja do jądra komórkowego, gdzie aktywowane są geny, których produkty białkowe są odpowiedzialne za promowanie sygnału do przetrwania. NF-κB może być również aktywowany przez białko RIP-2, które wiąże się do wewnątrzkomórkowej domeny receptora p75^{NTR} [31]. Istnieją doniesienia, iż aktywacja NF-κB przez indukcję receptora p75^{NTR} może promować sygnał do apoptozy [1,24]. Receptor p75^{NTR} oddziałuje z ligandami w postaci monomeru, dimeru lub trimery. Wang i wsp. [62] w swoich badaniach wykazali, że NF-κB może być aktywowany przez kinazę p38 β 2MAPK, która jest aktywowana przez MKK6, w następstwie związania ligandu z receptorem p75^{NTR}. Według autorów, postać monomeryczna receptora p75^{NTR} ulegająca fosforylacji przez kinazę p38 β 2MAPK, promowała sygnał do apoptozy, co korelowało ze zwiększoną aktywnością NF-κB i kinaz JNK. Receptor p75^{NTR} w postaci dimeru fosforylowany przez kinazę p38 β 2 MAPK, promował sygnał do przeżycia, co korelowało z wysokim stężeniem NF-κB w jądrze komórkowym, ale wiązało się to z obniżeniem aktywności JNK [62]. Wiązanie neurotrofin do receptora p75^{NTR} może chronić komórkę przed asocjacją receptora p75^{NTR} z NgR/Lingo1 [25]. Asocjacja receptora p75^{NTR} z receptorem NgR/Lingo1 uniemożliwia wiązanie NGF do domeny zewnętrznej receptora p75^{NTR} i aktywację szlaków odpowiedzialnych za przeżycie i procesy różnicowania.

Regulacja cyklu komórkowego

Receptor p75^{NTR} pełni rolę regulatora cyklu komórkowego zarówno w komórkach progenitorowych tkanki nerwowej, jak i w innych komórkach somatycznych, np. komórkach epitelialnych [1,12,22,23,33,52]. Proces regulacji wynika z oddziaływania między wewnątrzkomórkową domeną receptora p75^{NTR} i białkami wewnątrzkomórkowymi odpowiedzialnymi za regulację cyklu komórkowego, takimi jak: Sc-1, Bex-1, NRAGE [59].

NRAGE jest pierwszym zidentyfikowanym białkiem reagującym z receptorem p75^{NTR}. Funkcja tego białka związana jest z zatrzymaniem cyklu komórkowego oraz apoptozą zależną od NGF [21]. Ceramidy generowane w wyniku aktywacji receptora p75^{NTR}, jako cząsteczki sygnałowe drugiego rzędu hamują cykl komórkowy w fazie G0/G1 poprzez hamowanie kinazy CDK2 zależnej od cykliny E oraz indukcję fosforylacji białka retinoblastomy (Rb) [37].

Białko SC-1, z którym receptor p75^{NTR} oddziałuje po stymulacji NGF, również wpływa na hamowanie cyklu komórkowego poprzez wpływ na ekspresję genów cykliny E, która w kompleksie z kinazą 2 (cdk2/cyclinE) jest odpowiedzialna za hiperfosforylację białka Rb, które decyduje o przejściu z fazy G1 do S.

Regulacja cyklu komórkowego przez receptor p75^{NTR} wynika również z wpływu neurotrofin na cykl komórkowy. Wiadomo, że receptor Trk w komórkach nerwowych i w wielu innych komórkach naszego organizmu jest odpowiedzialny za efekt mitogenny po stymulacji neurotrofinami. Receptor p75^{NTR} jest odpowiedzialny raczej za hamowanie cyklu komórkowego, zaobserwowano to zarówno w komórkach nowotworu trzustki, jak i nowotworu prostaty po stymulacji NGF [32]. Efekt mitogenny zależy również od wzajemnych i zmieniających się ilościowych proporcji między tymi receptorami w czasie trwania cyklu komórkowego. Jest to widoczne w komórkach PC12, u których wysoki poziom receptora p75^{NTR} określa się w późnej fazie G1, w fazie S oraz G2. Natomiast wysoki poziom receptora TrkA obserwowany jest we wczesnej fazie G1 i w fazie M [57].

Frade i wsp. [22] wykazali, iż receptor p75^{NTR} wpływa na endoreduplikację (zwiększenie liczby chromosomów w interfazie kariokinezy) komórek neuronów RGC, przyczyniając się do ich tetraploidyzacji, głównie przez zwiększenie aktywności czynnika transkrypcyjnego E2F1. Wczesna śmierć neuronów tetraploidalnych podczas rozwoju ośrodkowego układu nerwowego również jest związana z receptorem p75^{NTR}, który wiąże endogenne NGF (pro-NGF) [22].

Apoptoza

Sygnał do apoptozy indukowany przez receptor p75^{NTR} związany jest z dwoma regionami tego receptora: przy-membranowym „chopper” i domeną śmierci. Zarówno region „chopper”, jak i domena śmierci promują szlak proapoptotyczny związany z kinazą JNK poprzez wiązanie białek adaptorowych: NRAGE, NRIF2, NRIF 1, SC-1 [39]. Coulson i wsp. [14] wykazali, że do zainicjowania procesu apoptozy przez region „chopper” niezbędne jest palmitoilowanie reszty cysteiny w wewnętrznej przybliżonej części tego receptora [14]. Warto również dodać, że receptor p75^{NTR} indukuje sfingomielinazę (SM), której aktywność wpływa na zwiększenie wytwarzania ceramidów, będących lipidowymi elementami strukturalnymi membrany komórkowej. Ceramidy mogą pełnić rolę cząstek sygnałowych drugiego rzędu. W zależności od stężenia w komórce indukują sygnał do różnicowania komórek lub apoptozy [40,41]. Istotny jest również wpływ proteolizy receptora p75^{NTR} na aktywację szlaków sygnałowych w komórce [4,58]. W sugerowanym przez Skeldal i wsp. [4,50] szlaku sygnałowym p75^{NTR} prowadzącym komórkę na drogę apoptozy, aktywowana jest domena „chopper.” Jak zaobserwowano w badaniach prowadzonych na komórkach oligodendrocytów, fragment CTF receptora p75^{NTR} generowany za pośrednictwem proteolitycznego cięcia przez α -sekretazę, ulega translokacji w pobliżu membrany komórkowej, gdzie dochodzi do aktywacji białka Rac. Uwalniany jest fosfatydyloinozytol 4,5 bisfosforanu, który następnie aktywuje białko G (GRIK channel), a to prowadzi do powstania apoptosomów i aktywacji kaspaz 9 i 3. Taki szlak

sygnałowy badacze zaobserwowali w komórkach oligodendrocytów [16,29,56]. Inny model zakłada aktywację kinazy JNK3, która wpływając na nadekspresję metaloproteinazy ADAM17/TACE amplifikuje sygnał do apoptozy. Sygnał ten związany jest ze szlakiem aktywującym apoptozę przez NRIF [30]. Przyłączenie cząsteczki adaptorowej NRIF do wewnątrzkomórkowej domeny ICD receptora p75^{NTR} powoduje rekrutację zależnego od TNF czynnika asocjującego 6 (TRAF6). Pod wpływem TRAF6 zachodzi poliubikwitynacja NRIF oraz jego translokacja do jądra komórki, gdzie aktywowane są geny proapoptotyczne, których aktywacja wpływa na wytwarzanie proapoptotycznych białek, np. Bax, Bak, Bad oraz aktywację kaspaz 9, 6 i 3 [16,17,20, 27,31].

W badaniach prowadzonych na neuronach współczulnych badacze wykazali, iż BDNF wiążąc się do receptora p75^{NTR} aktywuje kinazę JNK3. Jej zwiększona aktywność jest głównym czynnikiem prowadzącym do śmierci neuronów współczulnych [31].

Receptor p75^{NTR} w procesach neurodegeneracji

Neurony cholinergiczne w części podstawnej przodomózgowia wysyłają projekcje do kory mózgu i hipokampa, są odpowiedzialne za formowanie pamięci krótko- i długoterminowej, funkcji kojarzeniowej, a także uczestniczą w odbiorze i analizie różnego rodzaju bodźców. Dysfunkcja tych neuronów przez zaburzenie przekaźnictwa neuronalnego oraz metabolizmu acetylocholin jest wczesną przyczyną zaburzeń pamięci w chorobie Alzheimera [18,23]. Wraz z akumulacją białka amyloidu β 1-42 powoduje indukcję procesów zapalnych oraz progresję choroby. Receptor p75^{NTR} obecny jest w dużej ilości na powierzchni neuronów cholinergicznyc. Wraz z wiekiem w mózgu wzrasta ilość białka p75^{NTR} i zmniejsza się ilość TrkA. Znaczenie receptora p75^{NTR} w patogenezie choroby Alzheimera nie zostało jeszcze do końca wyjaśnione.

Badania z ostatnich lat wykazują, iż receptor p75^{NTR} wiąże A β 42 zarówno w postaci zagregowanej, jak i jego rozpuszczalne oligomery [13,34,51]. Wykazano, iż wiązanie A β w postaci fibrylli do receptora p75^{NTR} powoduje śmierć neuronów zarówno *in vitro* jak i *in vivo* [13,51] oraz degenerację neuronów w hipokampie modelowych myszy z AD [34].

Z niektórych doniesień wynika, że aktywacja receptora p75^{NTR} przez rozpuszczalne oligomery amyloidu β nie zawsze wywoływała apoptozę [53,67]. Następnie zostało wyjaśnione przez zespół Wang i wsp., którzy wykazali, iż zewnątrzkomórkowa domena receptora p75^{NTR} w warunkach fizjologicznych chroni komórkę przed toksycznym działaniem A β . W badaniach *in vitro* zaobserwowali, iż rekombinowana domena zewnątrzkomórkowa receptora p75^{NTR} opóźniała agregację fibryli amyloidowych. Natomiast podana domózgowo redukowała lokalne płytki amyloidowe w hipokampie myszy z AD [13,64]. Wprawdzie rola p75^{NTR} w metabolizmie A β nie została jeszcze dokładnie

wyjaśniona autorzy wskazują, że ekspresja tego receptora wzrasta wraz z wiekiem u myszy APPSwe/PS1dE9 (odzwierciedlają one rodzinną postać choroby Alzheimera oraz tę z mutacją genu dla preseniliny 1) w porównaniu z modelem dzikim. Białko p75^{NTR} może również wpływać na poziom wytwarzania A β 1-42 przez neurony przy stałej niezmięnionej aktywności enzymów α -, β - i γ -sekreazy [8,14]. W przypadku procesów neurodegeneracyjnych, jakie zachodzą w korze mózgowej i hipokampie chorych na chorobę AD sugeruje się, że pełna postać receptora (full length receptor) p75^{NTR} w oddziaływaniu z toksyczną postacią A β 42 pośredniczy w sygnale prowadzącym komórkę nerwową do degeneracji, zarówno *in vitro* jak i *in vivo*, poprzez szlak sygnałowy kinaz JNK [29,34].

Zmiany neurodegeneracyjne mogą być również powodowane pojawieniem się wewnątrz neuronów zwyrodnień fibrylarnych, które są następstwem hiperfosforylacji białka tau. Powiązanie receptora p75^{NTR} z hiperfosforylacją białka tau jest niejasne. U pacjentów cierpiących na chorobę AD odkryto zwiększoną korelację ekspresji receptora p75^{NTR} z ilością hiperfosforylowanego białka tau. Może to sugerować rolę receptora p75^{NTR} w powstawaniu zwyrodnień neurofibrylarnych [5,28].

Istotną rolę w procesach neurodegeneracyjnych mogą również odgrywać niedobory NGF. W mózgu chorych na AD odkryto przewagę postaci pro-NGF, która wielokrotnie silniej wiąże się z receptorem p75^{NTR} niż jej dojrzała postać [44,63]. Receptor p75^{NTR}, w przypadku niedoborów NGF, może powodować neurodegenerację. TrkA i p75^{NTR} mogą ze sobą kooperować w tej samej przestrzeni komórkowej. Jednak nie do końca wiadomo, w jaki sposób regulowane są efekty zależne od ich wzajemnych wobec siebie proporcji. Wykazano, że z receptorem TrkA może asocjować domena wewnętrzna ICD receptora p75^{NTR}. Asocjacja ta może chronić komórkę przed indukcją apoptozy i jednocześnie ułatwiać wiązanie NGF, wzmacniając sygnał receptora TrkA [2,18,29]. Indukowana pod wpływem A β kaspaza 3 powoduje śmierć neuronów [41]. Indukcja kaspazy może następować w wyniku związania A β z receptorami, a także przez wewnętrzną akumulację A β w retikulum endoplazmatycznym czy endosomach. Może być również efektem łączenia się z dehydrogenazą alkoholową w mitochondriach [39, 42]. Kaspaza 3 odgrywa też pośrednią rolę w powstawaniu i kumulowaniu A β w komórkach [54,55,56]. W badaniach *in vitro* wykazano iż farmakologiczna i molekularna inhibicja kaspaz 2, 3, 8 i 12 powoduje częściowe lub nawet całkowite zahamowanie apoptozy indukowanej przez A β [14, 32, 35,65].

Multifunkcyjny charakter receptora p75^{NTR}, przejawia się poprzez wpływ na różne procesy w komórce oraz na interakcje z różnymi ligandami. Zatem dokładne poznanie jego funkcji pozwoli na wskazanie p75^{NTR} jako punktu docelowego w leczeniu nie tylko chorób o podłożu neurodegeneracyjnym, ale również schorzeń związanych z niekontrolowanym procesem podziału komórek.

PIŚMIENICTWO

[1] Bai Y., Li Q., Yang J., Zhou X., Yin X., Zhao D.: p75 NTR activation of NF κ B is involved in PrP106-126-induced apoptosis in mouse neuroblastoma cells. *Neurosci. Res.*, 2008; 62: 9-14

[2] Barker P.A., Barbee G., Misko T.P., Shooter E.M.: The low affinity neurotrophin receptor, p75LNTN, is palmitoylated by thioester formation through cysteine 279. *J. Biol. Chem.*, 1994; 269: 30645-30650

- [3] Blöchl A., Blöchl R.: A cell-biological model of p75 NTR signaling. *J. Neurochem.*, 2007; 102: 289–305
- [4] Bronfman F.C.: Metalloproteases and γ -secretase: new membrane partners regulating p75 neurotrophin receptor signaling? *J. Neurochem.*, 2007; 103(Suppl.1): 91–100
- [5] Calissano P., Matrone C., Amadoro G.: Apoptosis and *in vitro* Alzheimer disease neuronal models. *Commun. Integr. Biol.*, 2009; 2: 163–169
- [6] Cargnello M., Roux P.P.: Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2011; 75: 50–83
- [7] Ceni C., Kommaddi R.P., Thomas R., Vereker E., Liu X., McPherson P.S., Ritter B., Barker P.A.: The p75 NTR intracellular domain generated by neurotrophin-induced receptor cleavage potentiates Trk signaling. *J. Cell Sci.*, 2010; 123: 2299–2307
- [8] Chakravarthy B., Gaudet C., Ménard M., Atkinson T., Brown L., Laferla F.M., Armato U., Whitfield J.: Amyloid- β peptides stimulate the expression of the p75^{NTR} neurotrophin receptor in SHSY5Y human neuroblastoma cells and AD transgenic mice. *J. Alzheimers Dis.*, 2010; 19: 915–925
- [9] Chapman B.S., Kuntz I.D.: Modeled structure of the 75-kDa neurotrophin receptor. *Protein Sci.*, 1995; 4: 1696–1707
- [10] Chen E.Y., Mufson E.J., Kordower J.H.: TRK and p75 neurotrophin receptor systems in the developing human brain. *J. Comp. Neurol.*, 1996; 369: 591–618
- [11] Chen Y., Zeng J., Cen L., Chen Y., Wang X., Yao G., Wang W., Qi W., Kong K.: Multiple roles of the p75 neurotrophin receptor in the nervous system. *J. Int. Med. Res.*, 2009; 37: 281–288
- [12] Chittka A., Arevalo J.C., Rodriguez-Guzman M., Pérez P., Chao M.V., Sendtner M.: The p75^{NTR}-interacting protein SCI inhibits cell cycle progression by transcriptional repression of cyclin E. *J. Cell Biol.*, 2004; 164: 985–996
- [13] Costantini C., Della-Bianca V., Formaggio E., Chiamulera C., Montresor A., Rossi F.: The expression of p75 neurotrophin receptor protects against the neurotoxicity of soluble oligomers of β -amyloid. *Exp. Cell Res.*, 2005; 311: 126–134
- [14] Costantini C., Rossi F., Formaggio E., Bernardoni R., Cecconi D., Della-Bianca V.: Characterization of the signaling pathway downstream p75 neurotrophin receptor involved in β -amyloid peptide-dependent cell death. *J. Mol. Neurosci.*, 2005; 25: 141–156
- [15] Coulson E.J.: Does the p75 neurotrophin receptor mediate A β -induced toxicity in Alzheimer's disease? *J. Neurochem.*, 2006; 98: 654–660
- [16] Coulson E.J., May L.M., Osborne S.L., Reid K., Underwood C.K., Meunier F.A., Bartlett P.F., Sah P.: p75 neurotrophin receptor mediates neuronal cell death by activating GIRK channels through phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J. Neurosci.*, 2008; 28: 315–324
- [17] Coulson E.J., Reid K., Baca M., Shiphon K.A., Hulett S.M., Kilpatrick T.J., Bartlett P.F.: Chopper, a new death domain of the p75 neurotrophin receptor that mediates rapid neuronal cell death. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 30537–30545
- [18] De Felice F.G., Wu D., Lambert M.P., Fernandez S.J., Velasco P.J., Lacor P.N., Bigio E.H., Jerecic J., Acton P.J., Shughrue P.J., Chen-Dodson E., Kinney G.G., Klein W.L.: Alzheimer's disease-type neuronal tau hyperphosphorylation induced by A β oligomers. *Neurobiol. Aging*, 2008; 29: 1334–1347
- [19] Diarra A., Geetha T., Potter P., Babu J.R.: Signaling of the neurotrophin receptor p75 in relation to Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009; 390: 352–356
- [20] Diolaiti D., Bernardoni R., Trazzi S., Papa A., Porro A., Bono F., Herbert J.M., Perini G., Della Valle G.: Functional cooperation between TrkA and p75^{NTR} accelerates neuronal differentiation by increased transcription of GAP-43 and p21(CIP/WAF) genes via ERK1/2 and AP-1 activities. *Exp. Cell Res.*, 2007; 313: 2980–2992
- [21] Feng Z., Li K., Liu M., Wen C.: NRAGE is a negative regulator of nerve growth factor-stimulated neurite outgrowth in PC12 cells mediated through TrkA-ERK signaling. *J. Neurosci. Res.*, 2010; 88: 1822–1828
- [22] Frade J.M., López-Sánchez N.: A novel hypothesis for Alzheimer disease based on neuronal tetraploidy induced by p75^{NTR}. *Cell Cycle*, 2010; 9: 1934–1941
- [23] Friedman W.J.: Neurotrophins induce death of hippocampal neurons via the p75 receptor. *J. Neurosci.*, 2000; 20: 6340–6346
- [24] Gentry J.J., Casaccia-Bonnel P., Carter B.D.: Nerve growth factor activation of nuclear factor κ B through its p75 receptor is an anti-apoptotic signal in RN22 schwannoma cells. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 7558–7565
- [25] Gu C., Casaccia-Bonnel P., Srinivasan A., Chao M.V.: Oligodendrocyte apoptosis mediated by caspase activation. *J. Neurosci.*, 1999; 19: 3043–3049
- [26] Hu X.Y., Zhang H.Y., Qin S., Xu H., Swaab D.F., Zhou J.N.: Increased p75 NTR expression in hippocampal neurons containing hyperphosphorylated τ in Alzheimer patients. *Exp. Neurol.*, 2002; 178: 104–111
- [27] Huang E.J., Reichardt L.F.: Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu. Rev. Biochem.*, 2003; 72: 609–642
- [28] Jang J.H., Surh Y.J.: β -amyloid-induced apoptosis is associated with cyclooxygenase-2 up-regulation via mitogen-activated protein kinase-NF- κ B signaling pathway. *Free Radic. Biol. Med.*, 2005; 38: 1604–1613
- [29] Kenchappa R.S., Tep C., Korade Z., Urra S., Bronfman F.C., Yoon S.O., Carter B.D.: p75 neurotrophin receptor-mediated apoptosis in sympathetic neurons involves a biphasic activation of JNK and up-regulation of tumor necrosis factor- α -converting enzyme/ADAM 17. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 20358–20368
- [30] Kenchappa R.S., Zampieri N., Chao M.V., Barker P.A., Teng H.K., Hempstead B.L., Carter B.D.: Ligand-dependent cleavage of the p75 neurotrophin receptor is necessary for NRIF nuclear translocation and apoptosis in sympathetic neurons. *Neuron*, 2006; 50: 219–232
- [31] Khursigara G., Bertin J., Yano H., Moffett H., DiStefano P.S., Chao M.V.: A prosurvival function for the p75 receptor death domain mediated via the caspase recruitment domain receptor-interacting protein 2. *J. Neurosci.*, 2001; 21: 5854–5863
- [32] Khwaja F., Tabassum A., Allen J., Djakiew D.: The p75^{NTR} tumor suppressor induces cell cycle arrest facilitating caspase mediated apoptosis in prostate tumor cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006; 341: 1184–1192
- [33] Knowles J.K., Rajadas J., Nguyen T.V., Yang T., LeMieux M.C., Griend L.V., Ishikawa C., Massa S.M., Wyss-Coray T., Longo M.F.: The neurotrophin receptor promotes amyloid- β (1–42)-induced neuritic dystrophy *in vitro* and *in vivo*. *J. Neurosci.*, 2009; 29: 10627–10637
- [34] Kuner P., Schubel R., Hertel C.: Beta-amyloid binds to p75^{NTR} and activates NF κ B in human neuroblastoma cells. *J. Neurosci. Res.*, 1998; 54: 798–804
- [35] Lebrun-Julien F., Bertrand M.J., De Backer O., Stellwagen D., Morales C.R., Di Polo A., Barker P.A.: ProNGF induces TNF α -dependent death of retinal ganglion cells through a p75^{NTR} non-cell-autonomous signaling pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 3817–3822
- [36] Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J.: The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*, 2001; 104: 487–501
- [37] López-Sánchez N., Frade J.M.: Control of the cell cycle by neurotrophins: lesson from the p75 neurotrophin receptor. *Histol. Histopathol.*, 2002; 17: 1227–1237
- [38] Lustbader J.W., Cirilli M., Lin C., Xu H.W., Takuma K., Wang N., Caspersen C., Chen X., Pollak S., Chaney M., Trinchese F., Liu S., Gunn-Moore F., Lue L.F., Walker D.G., Kuppusamy P., Zewier Z.L., Arancio O., Stern D., Yan S.S., Wu H.: ABAD directly links Abeta to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science*, 2004; 304: 448–452
- [39] Niewiadomska G., Mietelska-Porowska A., Mazurkiewicz M.: The cholinergic system, nerve growth factor and the cytoskeleton. *Behav. Brain Res.*, 2011; 221: 515–526
- [40] Nishimura I., Uetsuki T., Kuwako K., Hara T., Kawakami T., Aimoto S., Yoshikawa K.: Cell death induced by a caspase-cleaved transmembrane fragment of the Alzheimer amyloid precursor protein. *Cell Death Differ.*, 2002; 9: 199–208
- [41] Oddo S., Caccamo A., Kitazawa M., Tseng B.P., LaFerla F.M.: Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 2003; 24: 1063–1070
- [42] Parkhurst C.N., Zampieri N., Chao M.V.: Nuclear localization of the p75 neurotrophin receptor intracellular domain. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 5361–5368
- [43] Peng S., Wu J., Mufson E.J., Fahnestock M.: Increased proNGF levels in subjects with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2004; 63: 641–649
- [44] Rabizadeh S., Bredesen D.E.: Ten years on: mediation of cell death by the common neurotrophin receptor p75^{NTR}. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2003; 14: 225–239
- [45] Roux P.P., Barker P.A.: Neurotrophin signaling through the p75 neurotrophin receptor. *Prog. Neurobiol.*, 2002; 67: 203–233
- [46] Sahai E., Olson M.F., Marshall C.J.: Cross-talk between Ras and Rho signalling pathways in transformation favours proliferation and increased motility. *EMBO J.*, 2001; 20: 755–766

- [47] Santee S.M., Owen-Schaub L.B.: Human tumor necrosis factor receptor p75/80 (CD120b) gene structure and promoter characterization. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 21151–21159
- [48] Schor N.F.: The p75 neurotrophin receptor in human development and disease. *Prog. Neurobiol.*, 2005; 77: 201–214
- [49] Shamovsky I., Ross L., Riopelle G.M., Weaver D.F.: The interaction of neurotrophins with the p75^{NTR} common neurotrophin receptor: A comprehensive molecular modeling study. *Prot. Science*, 1999; 8: 2223–2233
- [50] Skeldal S., Matusica D., Nykjaer A., Coulson E.J.: Proteolytic processing of the p75 neurotrophin receptor: A prerequisite for signaling? *Bioessays*, 2011; 33: 614–625
- [51] Sothibundhu A., Li Q.X., Thangnipon W., Coulson E.J.: Aβ1–42 stimulates adult SVZ neurogenesis through the p75 neurotrophin receptor. *Neurobiol. Aging*, 2009; 30: 1975–1985
- [52] Sothibundhu A., Sykes A.M., Fox B., Underwood C.K., Thangnipon W., Coulson E.J.: β-amyloid1–42 induces neuronal death through the p75 neurotrophin receptor. *J. Neurosci.*, 2008; 28: 3941–3946
- [53] Susen K., Blöchl A.: Low concentrations of aggregated β-amyloid induce neurite formation via the neurotrophin receptor p75. *J. Mol. Med.*, 2005; 83: 720–735
- [54] Tesco G.: New advances in Alzheimer's disease: from biology to therapy. *Curr. Genomics*, 2007; 8: 484–485
- [55] Underwood C.K., Coulson E.J.: The p75 neurotrophin receptor. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2008; 40: 1664–1668
- [56] Underwood C.K., Reid K., May L.M., Bartlett P.F., Coulson E.J.: Palmitoylation of the C-terminal fragment of p75^{NTR} regulates death signaling and is required for subsequent cleavage by γ-secretase. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2008; 37: 346–358
- [57] Urdiales J.L., Becker E., Andrieu M., Thomas A., Jullien J., van Grunsven L.A., Menut S., Evan G.I., Martin-Zanca D., Rudkin B.B.: Cell cycle phase-specific surface expression of nerve growth factor receptors TrkA and p75^{NTR}. *J. Neurosci.*, 1998; 18: 6767–6775
- [58] Urra S., Escudero C.A., Ramos P., Lisbona F., Allende E., Covarrubias P., Parraguez J.I., Zampieri N., Chao M.V., Annaert W., Bronfman F.C.: TrkA receptor activation by nerve growth factor induces shedding of the p75 neurotrophin receptor followed by endosomal γ-secretase mediated release of the p75 intracellular domain. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 7606–7615
- [59] Vilar M., Murillo-Carretero M., Mira H., Magnusson K., Besset V., Ibáñez C.F.: Bex1, a novel interactor of the p75 neurotrophin receptor, links neurotrophin signaling to the cell cycle. *EMBO J.*, 2006; 25: 1219–1230
- [60] Volosin M., Song W., Almeida R.D., Kaplan D.R., Hempstead B.L., Friedman W.J.: Interaction of survival and death signaling in basal forebrain neurons: roles of neurotrophins and proneurotrophins. *J. Neurosci.*, 2006; 26: 7756–7766
- [61] Wahrle S., Das P., Nyborg A.C., McLendon C., Shoji M., Kawarabayashi T., Younkin L.H., Younkin S.G., Golde T.E.: Cholesterol-dependent γ-secretase activity in buoyant cholesterol-rich membrane microdomains. *Neurobiol. Dis.*, 2002; 9: 11–23
- [62] Wang J.J., Tassinato A., Ethell D.W., Testa M.P., Bredesen D.E.: Phosphorylation of the common neurotrophin receptor p75 by p38β2 kinase affects NF-κB and AP-1 activities. *J. Mol. Neurosci.*, 2000; 15: 19–29
- [63] Wang Y.J., Valadares D., Sun Y., Wang X., Zhong J.H., Liu X.H., Majd S., Chen L., Gao C.Y., Chen S., Lim Y., Pollard A., Salegio E.A., Gai W.P., Yang M., Zhou X.F.: Effects of proNGF on neuronal viability, neurite growth and amyloid-beta metabolism. *Neurotox. Res.*, 2010; 17: 257–267
- [64] Wang Y.J., Wang X., Lu J.J., Li Q.X., Gao C.Y., Liu X.H., Sun Y., Yang M., Lim Y., Evin G., Zhong J.H., Masters C., Zhou X.F.: p75 NTR regulates Aβ deposition by increasing Aβ production but inhibiting Aβ aggregation with its extracellular domain. *J. Neurosci.*, 2011; 31: 2292–2304
- [65] Wei Z., Song M.S., MacTavish D., Jhamandas J.H., Kar S.: Role of calpain and caspase in β-amyloid-induced cell death in rat primary septal cultured neurons. *Neuropharmacology*, 2008; 54: 721–733
- [66] Yan Q., Johnson E.M.Jr.: An immunohistochemical study of the nerve growth factor receptor in developing rats. *J. Neurosci.*, 1988; 8: 3481–3498
- [67] Zhang Y., Hong Y., Bounhar Y., Blacker M., Roucou X., Tounekti O., Vereker E., Bowers W.J., Federoff H.J., Goodyer C.G., LeBlanc A.: p75 neurotrophin receptor protects primary cultures of human neurons against extracellular amyloid β peptide cytotoxicity. *J. Neurosci.*, 2003; 23: 7385–7394

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.