

P75^{NTR}的研究进展

孟晋宏 梁哲翰 躬

(第四军医大学神经科学研究所 西安 710032)

在个体发育过程中,不同的神经元群体都需要神经营养因子(NTFs)来促进其存活和分化。随着对神经系统疾病认识的深入,NTFs及其相关受体的作用也越来越受到人们的关注。现在已经知道,在神经元细胞膜上存在有两大类NTFs受体,一类是能够选择性结合NTFs的高亲和力受体(HNGFR),包括TrK A、B、C,它们隶属于TrK酪氨酸激酶家族,在与配基结合方面,TrKA与神经生长因子(NGF)、TrKB与脑源性神经生长因子(BDNF)或神经营养因子4/5(NT-4/5)、TrKC与神经营养因子3(NT-3)的选择性结合。另一类为低亲和力受体(LNGFR),现多称为P75^{NTR},对于所有的NTFs都具有相似的亲和力。以往的研究多集中在NTFs通过其高亲和力受体产生的对细胞的各种作用上,近十年来的研究揭示P75^{NTR}对神经元的各种生理活动也有重要而且独特的功能。

一、P75^{NTR}的结构

P75^{NTR}是肿瘤坏死因子受体(TNFR)家族的一员^[1]。这一家族包括I型(P55)和II型TNF(P75)受体,Fas抗原(Apo1)、CD40、CD30、CD27、DR3和淋巴毒素β受体。这些受体以细胞外区重复的半胱氨酸簇为特点,其细胞内区域相对较短,缺乏有活性的催化区,唯一的细胞内同源区是一个短的位于Fas和TNFRI的基团,称“死亡基团”,这一特征与这些受体的致凋亡活性有关。最近,在包括P75^{NTR}在

内的其他家族成员中又发现了一些弱的同源区,与受体被激活后信号的传导有关。

二、P75^{NTR}的功能

1. 作为辅助受体

P75^{NTR}虽然可以结合所有的NTFs,但是它不能为这些NTFs表现出来的促存活功能做出充足的解释。后来,人们发现TrK酪氨酸激酶家族的受体可以介导典型的生长因子反应。神经元的体内和体外存活、培养神经元的神经突起生长以及PC12细胞的分化都可以用这些受体酪氨酸激酶和它们相应的信号通路被激活来解释,这一发现将P75^{NTR}置于较为次要的地位。然而,以后的研究提示,P75^{NTR}在作为TrKs的共受体方面起了很重要的作用。P75^{NTR}和TrKA的细胞内区域和细胞外区域相互作用^[2],形成高亲和力的结合位点,增强了TrKA对NGF的亲和力。也有的研究认为,P75^{NTR}是通过促进TrKA的二聚化来形成高亲和力位点的^[3]。相应的,P75^{NTR}也能够影响TrKB和TrKC受体。P75^{NTR}还可以调控TrKA的信号传递。一般来说,TrKA的信号传递可以在没有P75^{NTR}存在的情况下进行,但在有P75^{NTR}共存时,细胞对NTFs的反应强度增加。例如,NGF可以使只表达TrKA的交感肾上腺能细胞突起伸长,存活时间增加;而在有P75^{NTR}共表达的情况下,TrKA的酪氨酸磷酸化程度增高8倍^[4]。此外,TrK也可以调控P75^{NTR}的功能,如NGF可以通过P75^{NTR}产生神经酰胺,而TrkA的激活对这一通路有抑制作用^[5]。

2. P75^{NTR}的自身功能

在只有 P75^{NTR}而没有全长 Trks 表达的细胞上经常可以观察到细胞对神经营养因子的反应,提示 P75^{NTR}有不依赖 Trks 家族的自身功能存在。目前观察到的 P75^{NTR}有关的自身功能主要有两个方面,分述如下:

(1) P75^{NTR}与细胞凋亡

现在已经知道,许多细胞因子可以在免疫系统起到营养或凋亡前信号的功能。与此相似,NGF/P75^{NTR}在某些特定细胞类型中的信号传递也可以导致凋亡事件的发生^[1]。Von Bartheld 等发现,当 BDNF 逆行性运输到鸡 isthmo-epitic 核可以促进这些神经元的存活,而 NCF 却增加死亡的细胞数。这是最早的关于 NGF 可以介导神经元死亡的实验之一^[6]。最近,已有 NGF 与 P75^{NTR}结合后介导细胞死亡的直接证据。Feade 等表明,早期视网膜细胞表达 P75^{NTR},而不表达 TrkA,其细胞死亡可以被给予 NGF 抗体所阻断,提示在鸡发育期自然发生的 NGF 通过 P75^{NTR}导致的细胞凋亡^[7]。Casaccia-Bonfil 等证明在不表达 TrkA 的培养的大鼠少突胶质细胞中,NGF 通过 P75^{NTR}诱导凋亡^[8]。值得注意的是,这种促凋亡作用只由 NGF 特异性诱发,其它 NTFs (如 BDNF 和 NT-3) 无此作用。同时,对作用的细胞种类也具有特异性。因为 NGF 作用于只表达 P75^{NTR}的雪旺氏细胞时,细胞不发生凋亡,而表现为迁移活性增加^[9]。在一些神经变性疾病中,某些病变物质也可以通过 P75^{NTR}引起细胞凋亡。在 Alzheimer's 病的研究中发现,病变局部以细胞外积聚的大量淀粉样肽为特征,这些病变物可以特异性的与神经元上的 P75^{NTR}结合,通过一系列细胞内机制诱发神经元的凋亡^[10]。这一发现为 Alzheimer's 病的临床治疗提供了新的思路。体内实验资料提示在发育过程中,对 P75^{NTR}的缺失起到了神经保护作用。人们发现在缺乏 P75^{NTR}的转基因小鼠或注射了 NGF/P75^{NTR}结合阻断剂的野生型小鼠中,前脑胆碱能神经元增多,体积增大,对海马的投射增加,

以及 ChAT 活性上升。缺失的神经元是那些缺乏 TrkA 的神经元。以上的结果^[11]提示,两种受体的同时表达产生总的存活效应,在生后的发育过程中,表达 P75^{NTR}或不表达 TrkA 的胆碱能神经元死亡。

(2) P75^{NTR}与基因开放

Carter 等对雪旺氏细胞的研究显示:NGF 可以通过 P75^{NTR}激活 NF κ B 来启动基因,而不引起细胞死亡。NF κ B 是一种主要的调控多种基因开关的因子,其中一些基因可以促使细胞存活,另外一些则与许多粘附分子表达的上调有关。雪旺氏细胞是研究 P75^{NTR}介导的信号传导的典型的细胞系统,它在发育期和成年动物神经损伤之后,主要表达 P75^{NTR},并不表达功能性的 Trks 受体。在加入 NGF 的雪旺氏细胞中,NGF 通过 P75^{NTR}激活 NF κ B,使 L1 的表达增加,雪旺氏细胞发生迁移。值得注意的是,虽然 P75^{NTR}能以相似的亲和力与 NGF、BDNF 和 NT-3 结合,三者都可以引起神经酰胺的产生,但只有 NGF 可以引起细胞内 NF κ B 的激活,使 NF κ B 上的 P65 亚基发生核转位,增强与特异性 DNA 的结合。这种选择性的机制还不太清楚,一个潜在的可能是一种第二信使只可能在结合 NGF 后才能被激活(如 NRIF);而其他的神经营养因子可能通过 P75^{NTR}以另外一种细胞内信号转导通路来介导不同的细胞反应。

三、P75^{NTR}的作用机制

对 P75^{NTR}的作用机制的研究是与其对肿瘤坏死因子受体家族的研究是分不开的。这些受体偶联着两条并行的信号传导通路,分别导致细胞的凋亡和转录因子 NF κ B 的激活。现在已经成功的用双杂交技术确定了与 TNFR 家族细胞内区域相互作用的信号分子。Goedel^[12]小组最早分离出与 TNF 受体结合的蛋白;TRADD 和 TRAF1、2、3。当外源性配基与某些 TNFRs (如 TNFR2 和 CD40) 结合后,这些受体与细胞内的 TRAFs 结合,并向下游激活 NF κ B,诱发细胞内基因转录。也有的受体

(Fas)可以与 TRADD 结合,TRADD 是一个分支点,它可以将信号传递给 Fas 抗原作用蛋白 FADD(一种与凋亡有关的蛋白),引起细胞凋亡;也可以通过 TRAF2 激活 NF κ B。TNFR1 和 Fas 与 TRADD 和 FADD 的相互作用是通过其胞浆内的一个叫做“死亡结构域”的基团来实现的。在 P75^{NTR}上对“死亡结构域”的发现使人们认识到 P75^{NTR}也有可能是以相似的方式来实现其作用的。现在,人们用酵母双杂交系统发现了可能的与 P75^{NTR}细胞内区域相关的信号传导蛋白(NRIF),这种新的锌指蛋白与 P75^{NTR}以配基依赖方式结合,而且,它特异性的选择 NGF。

P75^{NTR}与凋亡有关的机理还与一种近年来很受关注的脂质第二信使—神经酰胺有关。神经酰胺是细胞膜上的鞘磷脂在鞘磷脂酶的作用下产生的代谢产物,现已证明它是一种重要的细胞内第二信使,有其独特的信号转导通路。它主要引起两种下游事件:一是通过(?) \rightarrow MEKK1 \rightarrow SEK1 \rightarrow SAPK/JNK \rightarrow c-Jun 通路引发细胞凋亡;另一种可以通过 CAPK \rightarrow Raf-1 \rightarrow MEK \rightarrow MAPK \rightarrow CPLA2 \rightarrow AA,引起炎症反应^[13]。Dobrowsky 等发现,NTFs 结合到 T9 胶质瘤细胞或 NIH3T3 细胞的 P75^{NTR}上可以激活鞘磷脂酶,引起神经酰胺增加,最终参与凋亡^[6]。P75^{NTR}还可以在经典的 Ras-MAPK 途径中起作用。在 MAPK 通路中,Grb2 是起重要作用的胞浆内结合蛋白。细胞处于静息态时,P75^{NTR}与 Grb2 的 SH2 区结合,形成磷酸化的

P75^{NTR}和 Grb \cdot SOS 的复合物,定位于胞浆中。在有丝分裂剂的作用下,P75^{NTR}发生去磷酸化,与 Grb2 解离,从而提示 P75^{NTR}在涉及 Grb2 的信号传导通路中为一早期成分^[14]。

以上的研究使人们认识到,P75^{NTR}是独立于其神经营养因子受体 TrKs 的一种分子。将来的工作将致力于发现 P75^{NTR}的更多的内在信号作用,以及它在发育和成熟过程中适当的细胞学和生理学功能。

参 考 文 献

- [1] Bruce D C, Gary R L. 1997, *Neuron*, 18:187-190.
- [2] Chao M V. ,1994, *J. Neurobiol.* ,25:1373-1385.
- [3] Barker P A, Shooter E P, 1994, *Neuron*, 13: 203-215.
- [4] Verdi J M, Birren S J, et al. ,1994, *Neuron*, 12:733-745.
- [5] Dobrowsky R T, Jenkins G M, et al. ,1995, *J. Biol. Chem.* 270:22135-22142.
- [6] Von Bartheld C S, Kinoshita Y, et al. , 1994, *Neuron*. 12:639-654.
- [7] Frade J M, Rodriguez-Tebar A, et al. , 1996, *Nature*, 383:166-168.
- [8] Casaccia-Bonnel P, Carter B D, et al. , 1996, *Nature*, 383:716-719.
- [9] Carter B D, Kaltschmidt C, et al. ,1996, *Science*, 272:542-545.
- [10] Yaar M, Zhai S, et al. ,1997, *J. Clin. Invest.* ,100(9):2333-2340.
- [11] Van der Zee C E M, Ross G M, et al. , 1996, *Science*, 274:1729-1732.
- [12] Baker S J, Reddy E P. 1996, *Oncogene*, 12:1-9.
- [13] Sarah S, David F, et al. ,1996, *Current Opinion in Cell Biology*, 8:159-167.
- [14] Lim Y P, Low B C, et al. ,1997, *J. Biol. Chem.* ,272(47):29892-29898.

高温诱导细胞凋亡的机制

张锦宏

罗深秋

(广州医学院医学遗传学与细胞生物学教研室 广州 510182) (第一军医大学细胞生物学与医学遗传学教研室 广州 510515)

凋亡是细胞的死亡方式之一,主要表现是细胞膜向外突起,细胞体积缩小,染色质浓缩在核膜下,成半月形,DNA 被非随机地降解成小

片段。它是细胞对自身无法修复的损伤的一种有利保护,防止有损伤的细胞进一步增殖而发生癌变^[1]。造成凋亡的原因是多方面的,如辐