

Interaction between the p75 neurotrophin receptor and a novel adaptor protein

Yunhee Lee, Ji Hee Yu, Jung Sun Cho, Han Jeong Park, Seung-Pyo Lee, Ki-Suk Paik, and Mi-Sook Chang*

Department of Oral Anatomy, Dental Research Institute & School of Dentistry, Seoul National University, 28 Yeongseon-Dong, Jongno-Gu, Seoul 110-749, Republic of Korea

(Received June 13, 2008 ; Revised June 16, 2008 ; Accepted June 18, 2008)

The neurotrophin plays an important role in the development, differentiation and survival of the nervous system in vertebrates. It exerts its cellular effects through two different receptors, the Trk receptor tyrosine kinase neurotrophin receptor and the p75 neurotrophin receptor, a member of the tumor necrosis factor receptor superfamily. Trk and p75 neurotrophin receptors utilize specific target proteins to transmit signals into the cell. An ankyrin-rich membrane spanning protein (ARMS) was identified as a new p75 interacting protein and serves as a novel downstream target of p75 neurotrophin receptor. We sought to delineate the interaction between p75 and ARMS by deletion constructs of p75 and green fluorescent protein (GFP)-tagged ARMS. We examined the interaction between these two proteins after overexpressing them in HEK-293 cells. Using both Western blot analysis and immunocytochemistry followed by confocal laser scanning microscopy, we found out that the intracellular domain of the p75 neurotrophin receptor was important for the interaction with ARMS. The results from this study suggest that ARMS may play an important role for mediating the signals from p75 neurotrophin receptor into the cell.

Key Words : Neurotrophins, p75 neurotrophin receptor, Neuron, Signal transduction, Adaptor protein

*Corresponding author: Mi-Sook Chang, Department of Oral Anatomy Dental Research Institute & School of Dentistry, Seoul National University, 28 Yeongseon-Dong, Jongno-Gu, Seoul 110-749, Republic of Korea Tel.: +82-2-740-8628, Fax.: +82-2-762-6671; E-mail: mschang@snu.ac.kr

서 론

신경성장인자 (neurotrophin)는 척추동물의 신경계통 발생과정 중 신경세포의 생존과 분화를 결정하는데 절대적으로 필요한 물질이다. 예를 들어, nerve growth factor (NGF)와 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)는 각각 감각신경세포와 운동신경세포의 생존에 중요한 역할을 한다. 신경성장인자는 척추동물의 발생과정에서 신경세포의 생존과 분화뿐만 아니라 축삭 (axon)과 가지돌기 (dendrite)의 성장, 새로운 연결 (synapse)의 형성 등 신경세포의 여러 활동에 많은 영향을 준다. 최근에는 신경성장인자와 신경성장인자 수용기가 신경손상과 스트레스 등 외부의 자극에 대해서도 신경세포의 활동과 기능을 조절한다는 것이 밝혀졌다. 예를 들어, 신경성장인자는 신경성장에 관여하는 여러 신호전달 물질들의 발현과 기능을 조절한다. 또한, 신경성장인자는 신경손상 후 신경 재생을 억제하는 물질들에 대한 성장원추 (growth cone)의 반응을 조절할 수 있다 (Chao, 2003; Huang and Reichardt, 2003).

신경성장인자는 Trk receptor tyrosine kinases neurotrophin receptor (Trk)와 p75 neurotrophin receptor (p75 NTR)에 작용하여 세포내로 특정한 신호를 전달한다. Trk과 p75 NTR은 신경성장인자에 대해 공동 수용기 (co-receptor)로서 작용하여 신경성장인자에 대한 친화력을 증가시키며, 이들 수용기에 의해 전달되는 신호는 여러 adaptor 단백질을 통하여 수행된다. 따라서, 이들 수용기에 작용하여 세포 신호 전달에 관여하는 adaptor 단백질들에 대한 연구가 많이 이루어져왔다. 대부분의 경우 각각의 adaptor 단백질은 Trk과 p75 중 어느 한 수용기에만

작용하지만, 최근에 클로닝이 된 ankyrin-rich membrane spanning protein (ARMS) 는 이 두 수용기에 모두 작용하며 신경세포에서 특징하게 발현된다는 것이 밝혀져 그 역할에 큰 관심이 집중되고 있다 (Iglesias 등, 2000; Kong 등, 2001).

ARMS는 11 ankyrin repeat, 4 transmembrane 도메인, SAM (sterile α motif) 도메인과 C-terminus에 PDZ-binding motif로 구성되어 있어 다른 단백질과의 상호작용이 많을 것으로 추측된다. 또한, ARMS는 발생중인 신경계통에서 특징하게 발현될 뿐만 아니라, 흰쥐에서 후각 망울 (olfactory bulb), 해마 (hippocampus), 소뇌의 Purkinje 세포, 척수의 운동신경세포 등 가소성이 큰 뇌 부위에 많이 발현이 된다. ARMS에 신경성장인자 (NGF, BDNF 등)와 신경세포의 축삭 유도 (axon guidance)에 중요한 역할을 하는 ephrin B를 처리하면, 매우 빠르게 티로신 인산화가 일어나는 것으로 미루어 보아 ARMS가 신경성장인자와 ephrin 수용기의 하부 표적임을 알 수 있다 (Iglesias 등, 2000; Kong 등, 2001).

또한, ARMS는 protein kinase D의 substrate이며, ARMS는 사람, 쥐, 초파리와 *C. elegans* (예쁜 꼬마선충)에서 모두 동족체 (homolog)를 갖고 있어 그 역할이 진화상에서 보존되어 있음을 알 수 있다 (Iglesias 등, 2000). 특히, ARMS가 연접과 축삭돌기 말단의 성장원추에 집중되어 분포되어 있음은 이 단백질이 신경 연접 형성, 축삭돌기의 성장, 축삭의 유도에 있어 중요한 역할을 한다는 것을 암시한다. 따라서 ARMS와 신경성장인자 수용기 간의 상호작용, ARMS의 신경성장인자에 의한 신호전달체계에 서의 역할을 연구한다면, 신경 연접 형성, 축삭돌기의 성장과 유도에 관여하는 기작을 밝히는데 많은 도움이 될 것이다 (Iglesias 등, 2000; Kong 등, 2001).

본 연구에서는 p75 신경성장인자 수용기와 adaptor 단백질인 ARMS와의 상호작용을 규명하여 ARMS가 신경계생에 관여하는 기전을 구체적으로 밝히고자 하였다.

실험재료 및 방법

세포의 배양

HEK-293 (human embryonic kidney, American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, VA) 세포는 10% fetal bovine serum과 1% penicillin/streptomycin이 첨가된 Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM)에 넣어 5% CO₂ incubator (37°C)에서 배양하였다.

Plasmids와 항체

Rat hemagglutinin (HA)-tagged p75 신경성장인자 수용기의 wild type, deletion constructs, GFP-tagged ARMS plasmid, p75 성장인자 수용기의 세포내 도메인

을 인식하는 polyclonal 항체 (9992)와 세포외 도메인을 인식하는 항체 (9651)는 미국 뉴욕대학의 Moses Chao 박사로부터 제공받았다. Western blot 분석에는 HRP-conjugated goat anti-rabbit IgG (Cell Signaling, Beverly, MA), 면역세포화학염색에는 FITC-conjugated donkey anti-rabbit와 Cy3-conjugated donkey anti-mouse (Jackson laboratory, Bar Harbor, ME)를 사용하였다.

Immunoprecipitation과 Western blot 분석

일시적인 형질주입 (transient transfection)을 위해서, HEK-293 세포를 10-cm 세포배양접시에 70-80% 밀도로 세포를 배양한다. 여기에 HA-tagged p75 신경성장인자 수용기와 세포내도메인 또는 세포외도메인이 결합된 p75 신경성장인자 수용기 deletion construct, 그리고 ARMS에 대한 cDNA를 포함하는 mammalian expression vector를 calcium phosphate transfection 방법을 이용하여 도입한다. 형질주입 (transfection) 후 배양하다가, 16시간이 경과하면 배지를 교환해주고, 40시간 내지 41시간 이후에, 세포를 수확 (harvest)하여, 10 mM Tris, pH 8.0, 150 mM NaCl, 1 mM ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA), 그리고 0.5-1% NP-40 (TNE buffer)에 protease inhibitors (0.12 mg/ml phenylmethyl-sulfonylfluoride [PMSF], 2 mg/ml leupeptin, 1 mg/ml aprotinin)가 첨가된 용액 1 ml씩 넣어 4°C에서 30분 내지 1시간 동안 용해시킨다. 4°C, 13000 rpm으로 15분 동안 원심분리한 후, 비수용성의 응집체 (pellet)은 버리고 상등액에 있는 단백질을 얻는다. 단백질의 농도는 bovine serum albumin (BSA)을 기준으로 정하여, Bio-Rad Protein Assay reagent (Bio-Rad, Hercules, CA)를 이용하여 Bradford 정량 방법으로 측정하였다. 동일한 양의 단백질에 일차항체를 넣고 4°C에서 하룻밤 반응시킨다. 이 면역 복합체에 protein A-Sepharose beads를 첨가하여 고정화시킨 후, 차가운 TNE buffer로 7번 세척해준다. 그리고 2x SDS-sample buffer를 넣고 95°C에서 끓여준 후, SDS-PAGE (10% separating gel, 5% stacking gel)를 걸어 단백질 크기 별로 분리한다. PAGE gel에 존재하는 단백질을 polyvinylidene difluoride membrane (PVDF, Millipore, Bedford, MA)에 4시간동안 200 mA의 일정전류를 흘려주어 전기영동하였고, 그 후 Western blot 분석을 수행하였다. Western blot 분석은 먼저 20 mM Tris, pH 7.5, 500mM NaCl, 그리고 0.1% Tween 20 (TBST buffer)에 5% skim milk를 만들어, 상온에서 1시간 동안 반응한다. 3% BAS에 일차항체를 적절한 농도로 희석하여 4°C overnight 또는 상온에서 2시간 반응시켰다. 이차항체인 HRP-conjugated goat anti-rabbit IgG 는 1:7,500으로 5% skim milk/TBS에 희석하여 상온에서 1시간동안 반응시켰다. 그후 ECL detection reagent (Amersham Pharmacia Biotech, Sunnyvale, CA)를 PVDF 막에 처리하고, 이 막을 LAS로 인화하였다.

면역세포화학염색

Rat HA-tagged p75 신경성장인자 수용기와 GFP-ARMS plasmid를 HEK-293 세포에 (2×10^6 cells/plate) calcium phosphate 방법으로 형질주입하였다. 다음날 0.05% Trypsin/0.01M EDTA로 처리하여 떼어낸 후, poly-D-lysine coating이 된 coverslip이 깔려져 있는 6-well plate에 세포를 배양하였다(5×10^4 cells/well). 형질주입 41시간 후 0.01 M phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4)로 두 차례 세척하고, 4% paraformaldehyde/PBS로 상온에서 10분간 고정시켰다. PBS로 두 차례 세척한 후 0.1% Triton X-100 in PBS로 얼음 위에서 10분간 투과(permeabilization)시킨다. 비특이적인 결합을 막기 위하여, 3% BSA in PBS로 상온에서 30분 동안 반응하였다. 그 후 blocking buffer에 희석시킨 일차항체: anti-p75 신경성장인자 수용기 antiserum (9992, 9651 1 : 5,000)를 상온에서 3시간 동안 반응시켰다. 일차항체 반응 후 PBS로 3번 세척하고 blocking buffer에 희석시킨 이차항체: FITC-conjugated donkey anti-rabbit (1 : 100); Cy3-conjugated donkey anti-mouse (1 : 100), 을 상온에서 45분 동안 반응시켰다. 이차항체 반응 후 PBS로 3번 세척하고, 4',6'-diamidino-2-phenylindole (DAPI, 1 : 5,000)으로 5분 동안 염색 후 PBS로 세척하고, 90% glycerol로 봉입 (mounting)하였다. 제작된 표본은 공초점 레이저 주사현미경 (Confocal Laser Scanning Microscope, Carl Zeiss LSM5 Pascal, Germany)을 이용하여 800배의 배율로 확대한 후 관찰하였다.

결 과

HEK-293 세포에 GFP-tagged full-length rat ARMS를 발현하는 plasmid (pEGFP ARMS)와 HA-tagged full-length p75 신경성장인자 수용기 발현 plasmid(HA-p75) 또는 세포내도메인이 결여된 p75 신경성장인자 수용기 발현 plasmid (HA-p75ICD) 또는 세포외도메인이 결여된 p75 신경성장인자 수용기 발현 plasmid (HA-p75ECD)를 형질 주입하여 이들 단백질들을 과발현 시킨후, anti-HA 항체를 이용하여 co-immunoprecipitation을 시행하였고, 이렇게 얻은 단백질 복합체를 Western blot 으로 분석하였다. 그 결과, full length p75 신경성장인자 수용기와 세포외도메인이 결여된 p75 신경성장인자 수용기는 ARMS와 단백질 복합체를 형성하였으나, 세포내도메인이 결여된 p75 신경성장인자 수용기는 ARMS와 단백질 복합체를 형성하지 못했다 (Fig. 1). 따라서, p75 수용기와 adaptor 단백질 ARMS 모두 세포외도메인과 세포내도메인을 갖고 있는 단백질임에도 불구하고, p75의 세포내도메인이 ARMS 단백질간의 상호작용에 관여한다는 것을 알 수 있었다 (Fig. 1). 이러한 실험결과를 다른 실험방

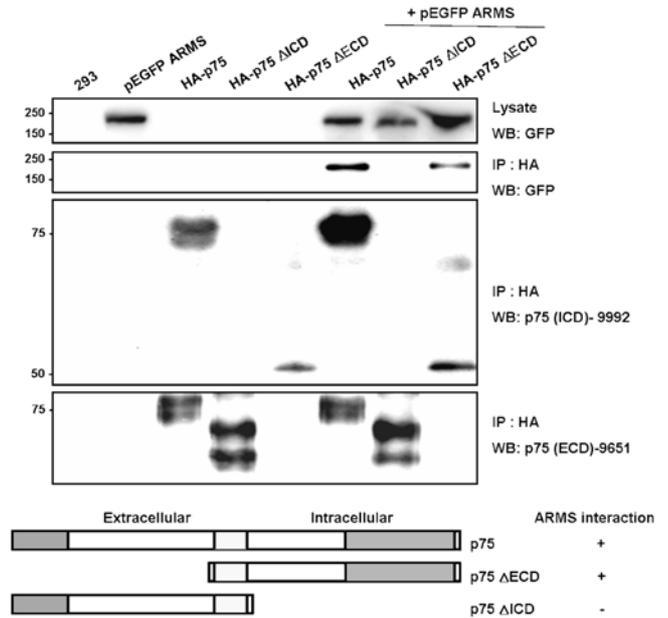


Fig. 1. Co-immunoprecipitation of ARMS with p75 deletion constructs. HEK-293 cells were transiently co-transfected with GFP-tagged full-length rat ARMS (pEGFP ARMS) and HA-tagged full-length (HA-p75), intracellular domain deletion construct of rat p75 (HA-p75 Δ ICD) and extracellular domain deletion construct of rat p75 (HA-p75 Δ ECD). Forty hours later, cell lysates were prepared and subjected to immunoprecipitation with anti-HA antibody, followed by Western blot analysis with anti-GFP or anti-p75 antibody (9992, 9651). Both HA-p75 and HA-p75 Δ ECD were co-immunoprecipitated with full-length ARMS.

법으로 증명하기 위해, 면역세포화학염색과 공초점 레이저 주사현미경을 사용하여 세포내에서 이 두 단백질의 위치를 규명하였다.

그 결과, 면역세포화학염색에서 세포외도메인이 결여된 p75 신경성장인자 수용기는 ARMS와 그 발현이 서로 중복되었으나 (Fig. 2), 세포내도메인이 결여된 p75 신경성장인자 수용기는 ARMS와 그 발현이 서로 중복되지 않음을 알 수 있었다 (Fig. 3). 따라서, p75 신경성장인자 수용기의 세포내도메인이 ARMS와 의 상호작용에 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있었다.

고 찰

신경성장인자는 척추동물의 신경계통 발생과정 중 신경세포의 생존과 분화를 결정짓는 인자로서, 1950년대 초반에 Levi-Montalcini에 의해 처음으로 nerve growth factor (NGF)가 발견된 이래 (Levi-Montalcini, 1987), 발생신경학 뿐만 아니라 퇴행성 신경질환 및 정신질환 등 여러 분야에서 그 작용에 대한 연구가 활발하게 진행되어왔다 (McAllister 등, 1999; Poo, 2001; Chao, 2003; Huang and Reichardt, 2003). 신경성장인자는 발생 중인 신경계

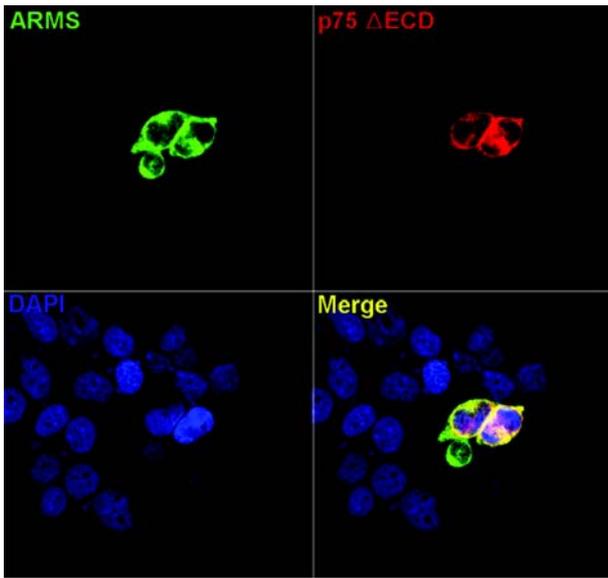


Fig. 2. Immunocytochemistry of ARMS with extracellular domain deletion construct of rat p75. HEK-293 cells were transiently co-transfected with GFP-tagged full-length rat ARMS (ARMS) and extracellular domain deletion construct of rat p75 (p75 Δ ECD). Forty hours later, cells were fixed and subjected to immunocytochemistry with anti-p75 antibody (9992), followed by confocal laser scanning microscopy. p75 Δ ECD was co-localized with full-length ARMS. ARMS and p75 Δ ECD were labeled by green fluorescence and red fluorescence, respectively. Nuclei in the cell were labeled by DAPI.

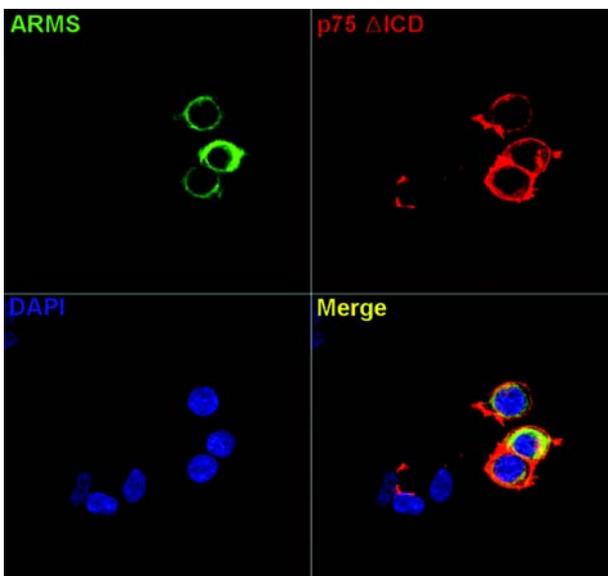


Fig. 3. Immunocytochemistry of ARMS with intracellular domain deletion construct of rat p75. HEK-293 cells were transiently co-transfected with GFP-tagged full-length rat ARMS (ARMS) and intracellular domain deletion construct of rat p75 (p75 Δ ICD). Forty hours later, cells were fixed and subjected to immunocytochemistry with anti-p75 antibody (9651), followed by confocal laser scanning microscopy. p75 Δ ICD was not co-localized with full-length ARMS. ARMS and p75 Δ ICD were labeled by green fluorescence and red fluorescence, respectively. Nuclei in the cell were labeled by DAPI.

통 뿐만 아니라 성체 신경계통에서도 축삭돌기와 가지돌기의 성장과 방향성, 신경전달물질의 분비, 새로운 신경연접의 형성 및 가소성을 조절하는 역할을 담당한다. 또한, 최근에는 신경성장인자가 신경재생, 통증, 공격성, 우울증, 약물남용 등 고등동물의 행동과 신경활동에도 큰 영향을 준다는 것이 밝혀졌다.

신경성장인자는 구조적으로 서로 다른 tropomyosin-related kinase (Trk) receptor tyrosine kinase와 tumor necrosis factor (TNF) receptor superfamily에 속해 있는 p75 neurotrophin receptor (p75NTR)를 통해 세포내로 신호를 전달한다 (Huang and Reichardt, 2003; Hempstead, 2002; Wolf 등, 1995; Yamashita 등, 1999). 다른 종류의 신경성장인자는 서로 다른 Trk 수용기에 특이적으로 결합하는데, 예를 들어, nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), NT-4는 모두 p75 수용기를 인지하나 NGF는 TrkA 수용기에, BDNF와 NT-4는 TrkB 수용기에, NT-3는 TrkC 수용기에 우선적으로 결합한다 (Hempstead 등, 1991; Mahadeo 등, 1994; Chao, 1992). p75 수용기는 모든 신경성장인자와 결합할 수 있고, Trk 수용기에 대해 공동수용기로서 작용하여 이종이합체 (heterodimer)를 형성하여 신경성장인자에 대한 결합 친화력과 Trk 수용기의 인자 특이성을 강화시킬 수 있다 (Chang 등, 2004; Bibel 등, 1999; Gargano 등, 1997).

p75 신경성장인자 수용기는 여러 adaptor 단백질들과의 결합으로 세포내에서 Jun N-terminal kinase (JNK)와 NF- κ B 활성화, small GTPase 활성화를 조절한다 (Carter 등, 1996; Roux and Barker, 2002; Wang 등, 2002; Wong 등, 2002). p75 신경성장인자 수용기의 대표적인 기능은 스트레스, 신경손상 및 염증 반응에 대해 세포 사멸을 조절하는 것으로 발생과정에서 정확한 신경 분포를 위한 단계적 세포 제거에 중요한 역할을 한다. 성체가 된 후에도 p75 신경성장인자 수용기는 발작이나 염증 후에 일어나는 세포 사멸에 중요한 역할을 하는데, 이것은 Rac과 JNK의 활성을 동반한다. p75 신경성장인자 수용기의 또 다른 기능은 다른 tumor necrosis factor receptor와 마찬가지로 비사멸적이거나 생존적 반응을 매개하는 것이다. 신경성장인자 전구체 (pro-neurotrophin)는 p75 신경성장인자 수용기에 대해 성숙체 (mature form)보다 더 강하게 결합하여, 효과적으로 p75 신경성장인자 수용기에 의한 세포 사멸을 유도할 수 있다. 이것은 신경성장인자의 생물학적인 역할이 단백질 가수 분해에 의해 조절될 수 있다는 것을 의미한다. 신경성장인자 전구체는 p75 신경성장인자 수용기에 의한 세포 사멸을 일으키는 반면에, 성숙체는 Trk 수용기를 선택적으로 활성화시켜 세포 생존을 유도한다 (Chao and Bothwell, 2002).

앞에서 고찰한 바와 같이, 신경성장인자 수용기는 여러 adaptor 단백질을 이용하여 세포내로 신호를 전달하며, 이

들 수용기와 상호작용하는 adaptor 단백질에 의해 신호 전달의 결과가 결정된다 (Hempstead, 2002; Roux and Barker, 2002; Chao, 2003). 이러한 신경성장인자 수용기와 상호작용하는 adaptor 단백질은 그동안 많이 발견되었으나, Trk, p75 두 신경성장인자 수용기에 모두 결합하는 단백질은 거의 없다. 몇 년 전에 새로이 연구된 ankyrin-rich membrane spanning protein (ARMS)은 11개의 ankyrin repeats, 4개의 transmembrane 도메인, PDZ binding motif, sterile alpha-motif (SAM) 도메인 및 polyproline 도메인을 갖고 있는 220 kDa의 새로운 adaptor 단백질이다. ARMS는 또한 protein kinase D의 기질 (substrate)로 kinase D-interacting substrate of 220 kDa (Kidins220)으로도 알려져 있고, 현재까지 알려진 p75 신경성장인자 수용기와 Trk 신경성장인자 수용기에 모두 결합할 수 있는 유일한 adaptor 단백질이다 (Iglesias 등, 2000; Kong 등, 2001; Cabrera-Poch 등, 2004). ARMS는 발생과정 중의 신경계통 뿐만 아니라 환취의 후각망울, 해마, 소뇌의 Purkinje 세포와 척수의 운동신경 등 성체의 중추신경계통에서 가소성이 큰 부위에서 특이적으로 발현된다 (Kong 등, 2001). 등쪽뿌리 신경절 (dorsal root ganglia)와 교감신경 등 말초신경계통에서도 ARMS는 현저하게 발현되는데, 이러한 신경세포들은 모두 Trk 신경성장인자 수용기를 발현하며, Trk 신경성장인자 수용기의 종류에 따라 NGF, BDNF, NT-3 또는 NT-4에 반응한다. ARMS는 여러 단백질들에 결합할 수 있는 PDZ binding motif, SAM 도메인과 polyproline region을 갖고 있다. 따라서 ARMS는 신경성장인자 신호 전달에 직접적으로 관련된 중요한 adaptor 단백질에 대하여 편평 (platform)을 제공해 주는 역할을 한다. 그러므로 신경성장인자 수용기와 결합하는 많은 adaptor 단백질들은 효율적인 신호 전달을 위해 편평 역할을 하는 ARMS가 필요할 것이라는 가설이 제기되었다 (Arevalo 등, 2004).

본 연구에서는 신경성장인자 수용기 중의 하나인 p75 신경성장인자 수용기와 새로운 adaptor 단백질인 ARMS 간의 상호작용을 조사하여 이 adaptor 단백질이 p75 신경성장인자 수용기에 의해 매개되는 신호전달체계에서의 역할을 규명하고자 하였다. 이를 위해, p75 신경성장인자 수용기의 full-length와 세포내도메인 또는 세포외도메인이 결여된 deletion construct와 green fluorescent protein (GFP)에 연결된 ARMS를 HEK-293 세포에서 과발현 시킨 후 co-immunoprecipitation과 Western blot 분석으로 이 두 단백질의 상호작용에 관여하는 p75 신경성장인자 수용기의 도메인을 조사하였다. 또한, 면역세포화학염색과 공초점 레이저 주사현미경을 사용하여 세포내에서 이 두 단백질의 위치를 규명하였다.

그 결과, Western blot 분석과 면역세포화학염색에서 세포외도메인이 결여된 p75 신경성장인자 수용기는 ARMS

와 상호작용을 하였으나 (Fig. 1, 2), 세포내도메인이 결여된 p75 신경성장인자 수용기는 ARMS와 상호작용할 수 없음을 알 수 있었다 (Fig. 3). 따라서, p75 신경성장인자 수용기의 세포내도메인이 ARMS와의 상호작용에 중요한 역할을 함을 알 수 있다. 따라서 이 adaptor 단백질은 세포의 도메인이 있음에도 불구하고, 신경성장인자 수용기와 세포내 도메인에서만 특이적으로 결합한다는 것을 알 수 있었다. 이는, adaptor 단백질인 ARMS가 신경성장인자 수용기에서 세포내로의 신호전달에 중요한 역할을 할 수 있음을 제시한다.

본 연구에서 얻은 결과는, 발생 중인 신경계통 뿐만 아니라 성체 신경계통에서도 축삭돌기와 가지돌기의 성장과 방향성, 신경전달물질의 분비, 새로운 신경 연결의 형성 및 가소성을 조절하는 역할을 담당하는 신경성장인자를 이용한 치과영역에서의 신경재생에 대한 연구에 이바지할 것으로 기대된다.

Acknowledgements

This research was supported by a grant from the Korea Research Foundation (M-SC, R04-2004-000-10150-0).

참고문헌

- Arevalo, J. C., Yano, H., Teng, K. K., and Chao, M. V.: A unique pathway for sustained neurotrophin signaling through an ankyrin-rich membrane-spanning protein. *EMBO J.* **23**: 2358-2368, 2004.
- Bibel, M., Hoppe, E., and Barde, Y. A.: Biochemical and functional interactions between the neurotrophin receptors trk and p75NTR. *EMBO J.* **8**: 616-622, 1999.
- Cabrera-Poch, N., Sanchez-Ruiloba, L., Rodriguez-Martinez, M., and Iglesias, T.: Lipid raft disruption triggers protein kinase C and Src-dependent protein kinase D activation and Kidins220 phosphorylation in neuronal cells. *J Biol Chem.* **279**: 28592-28602, 2004.
- Carter, B. D., Kaltschmidt, C., Kaltschmidt, B., Offenhauser, N., Bohm-Matthaei, R., Baeuerle, P. A., and Barde, Y. A.: Selective activation of NF-kappa B by nerve growth factor through the neurotrophin receptor p75. *Science* **272**: 542-545, 1996.
- Chang, M.-S., Arevalo, J. C., and Chao, M. V.: Ternary complex with Trk, p75, and an ankyrin-rich membrane spanning protein. *J Neurosci Res.* **78**: 186-192, 2004.
- Chao, M. V.: Growth factor signaling: where is the specificity? *Cell* **68**: 995-997, 1992.
- Chao, M. V.: Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci.* **4**: 299-309, 2003.
- Chao, M. V. and Bothwell, M.: Neurotrophins: to cleave or not

- to cleave. *Neuron*. **33**: 9-12, 2002.
- Gargano, N., Levi, A., and Alema, S.: Modulation of nerve growth factor internalization by direct interaction between p75 and TrkA receptors. *J Neurosci Res*. **50**: 1-12, 1997.
- Hempstead, B. L.: The many faces of p75NTR. *Curr Opin Neurobiol*. **12**: 260-267, 2002.
- Hempstead, B. L., Martin-Zanca, D., Kaplan, D. R., Parada, L. F., and Chao, M. V.: High-affinity NGF binding requires coexpression of the trk proto-oncogene and the low-affinity NGF receptor. *Nature* **350**: 678-683, 1991.
- Huang, E. J., and Reichardt, L. F.: Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem*. **72**: 609-642, 2003.
- Iglesias, T., Cabrera-Poch, N., Mitchell, M. P., Naven, T. J., Rozengurt, E., and Schiavo, G.: Identification and cloning of Kidins220, a novel neuronal substrate of protein kinase D. *J Biol Chem*. **275**: 40048-40056, 2000.
- Kong, H., Boulter, J., Weber, J. L., Lai, C., and Chao, M. V.: An evolutionarily conserved transmembrane protein that is a novel downstream target of neurotrophin and ephrin receptors. *J Neurosci*. **21**: 176-185, 2001.
- Levi-Montalcini, R.: The nerve growth factor 35 years later. *Science* **237**: 1154-1162, 1987.
- Mahadeo, D., Kaplan, L., Chao, M. V., and Hempstead, B. L.: High affinity nerve growth factor binding displays a faster rate of association than p140trk binding. Implications for multi-subunit polypeptide receptors. *J Biol Chem*. **269**:6884-6891, 1994.
- McAllister, A. K., Katz, L. C., and Lo, D. C.: Neurotrophins and synaptic plasticity, *Annu Rev Neurosci*. **22**:295-318, 1999.
- Poo, M. M.: Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci*. **2**: 24-32, 2001.
- Roux, P. P., and Barker, P. A.: Neurotrophin signaling through the p75 neurotrophin receptor. *Prog Neurobiol*. **67**: 203-233, 2002.
- Wang, K. C., Kim, J. A., Sivasankaran, R., Segal, R., and He, Z.): P75 interacts with the Nogo receptor as a co-receptor for Nogo, MAG and OMgp. *Nature* **420**: 74-78, 2002.
- Wolf, D. E., McKinnon, C. A., Daou, M. C., Stephens, R. M., Kaplan, D. R., and Ross, A. H. Interaction with TrkA immobilizes gp75 in the high affinity nerve growth factor receptor complex. *J Biol Chem*. **270**: 2133-2138, 1995.
- Wong, S. T., Henley, J. R., Kanning, K. C., Huang, K. H., Bothwell, M., and Poo, M. M.: A p75(NTR) and Nogo receptor complex mediates repulsive signaling by myelin-associated glycoprotein. *Nat Neurosci*. **5**: 1302-1308, 2002.
- Yamashita, T., Tucker, K. L., and Barde, Y. A.: Neurotrophin binding to the p75 receptor modulates Rho activity and axonal outgrowth. *Neuron* **24**: 585-593, 1999.