

# 信号素3F在神经系统中的作用及其机制研究进展

潘浩, 杨晓帆, 杨光路\*

内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月20日; 发布日期: 2022年12月27日

## 摘要

信号素3F是第三类信号素家族的信号蛋白, 最初作为轴突发育的引导分子被发现。在神经系统发育过程中, 信号素3F作为配体通过其全受体复合物在神经元产生增殖到神经网络的形成与功能维持等诸多步骤。信号素3F缺失会造成发育过程中的神经系统轴突异常延伸, 突触可塑性受限等发育异常, 造成神经系统兴奋性与抑制性失衡。信号素3F在癫痫、孤独症谱系障碍、恶性肿瘤发生中的作用被识别。在本综述中主要讨论了信号素3F如何通过其全受体复合物发挥作用, 以及信号素3F在神经系统中的生理和病理中的功能。

## 关键词

信号素3F, 神经毡蛋白-2, 神经丛蛋白, 信号转导, 神经网络发育, 癫痫

## Research Progress on the Role of Semaphorin3F in Nervous System and Its Mechanism

Hao Pan, Xiaofan Yang, Guanglu Yang\*

Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Nov. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Dec. 20<sup>th</sup>, 2022; published: Dec. 27<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Semaphorin3F is a signaling protein of the third type of signaling element family, and was initially

\*通讯作者。

found as a leader molecule for axonal development. In the process of nervous system development, Semaphorin3F, as a ligand, can proliferate in neurons to form a neural network and maintain its function through its whole receptor complex. The absence of Semaphorin3F may cause developmental abnormalities such as abnormal axonal extension of the nervous system and limited synaptic plasticity in the development process, resulting in an imbalance between excitability and inhibitory activity in the nervous system. The role of Semaphorin3F in the development of epilepsy, autism spectrum disorder and malignant tumor has been recognized. In this review, we mainly discuss how Semaphorin3F works through its full receptor complex, and the physiological and pathological functions of Semaphorin3F in the nervous system.

## Keywords

Semaphorin3F, Neuropilins-2, Plexins, Signal Transduction, Neural Network Development, Epilepsy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 分泌性 3 类信号素 Sema3F 及其结构

信号素于 1993 年首次被描述为中枢神经系统轴突引导的负向调节因子,是指导神经系统发育的一个大的蛋白质家族[1],能够为细胞迁移和生长中的神经突(轴突和树突)提供排斥性和(或)吸引力指引。信号素家族包括分泌型蛋白和膜相关蛋白,它们的结构和功能在不同的物种之间都是较为保守的。目前被识别的信号素已有二十多种,信号素家族按照氨基酸序列的差异及蛋白结构的异同共分为八类,1~7 和 V [2]。该家族所有成员胞外都含有一个名为信号素(sema)的保守胞外结构域,这一结构域包含约 500 个氨基酸左右,负责信号素与受体的结合及同源二聚化。第 3 类信号素是 7 种 100 kDa 蛋白质(SEMA3A-SEMA3G)组成的分泌型蛋白家族,由包括上皮细胞、某些恶性肿瘤细胞以及神经元细胞在内的多个谱系细胞分泌[3]。这些分泌性蛋白通过自身氨基末端的高度保守 sema 结构域与神经毡蛋白(Npn)结合,以自分泌或旁分泌的方式发挥作用[4]。七种 3 类信号素通过不同的亲和力与不同的神经毡蛋白结合发挥其独特的功能。神经毡蛋白与 3 类信号素结合后与另一个蛋白质家族——神经丛蛋白形成全受体复合物,介导下游信号转导,从而影响交感神经、感觉神经元和运动神经元轴突生长[5] [6]。信号素 3F (Sema3F)是第 3 类信号素中的一个成员,基因位于染色体 3p21.3 [7]。Sema3F 是一种由两个单体亚基组成的同源二聚体,每个亚基包含 4 个结构域[8] [9]。同其他的 3 类信号素一样,在 Sema3F 的氨基端有一个保守的 sema 结构域,这个结构域富含蛋白质拓扑结构—— $\beta$ -螺旋,该结构域也广泛存在于神经丛蛋白家族(信号素受体)、酪氨酸激酶受体 MET 和 RON 中[10]。Sema 结构域对于信号素生物特异性及发挥生理作用至关重要,Sema 结构域下游存在一个神经蛋白-信号素-整合素(PSI)结构域,以及一个通过二硫键连接的免疫球蛋白(Ig)样结构域,用于稳定同源二聚体分子。在 Sema3F 的羧基端还有一个基本结构域,决定了与 Npn-2 结合能力的高低[11]。

## 2. Sema3F 全受体复合物

Sema3F 发挥其生理作用需要通过结合由神经毡蛋白-2 (Npn-2)与神经丛蛋白 A3 (Plexins A3)组成的全受体复合物[12] [13]。Npn-2 是一种 130~140 kDa 跨膜糖蛋白,由不同的结构域组成,包括细胞外结构

域(两个补体样结合结构域: CUB/a1、a2; 两个凝血因子 V/VIII 同源结构域: b1、b2; 和肌动蛋白样结构域: MAM/c)、1 个跨膜结构域和一个 42~44 个氨基酸的细胞内结构域[3] [14] [15]。两个“a”结构域与 sema3F 中的 sema 结构域结合,“a”和“b”结构域之间的区域负责与 sema3F 中的 Ig 样结构域、基础结构域结合[14] [16],“c”结构域则介导神经毡蛋白的同源二聚化和异源二聚化,这可能是其发挥功能的重要基础。Npn-2 虽有一个胞内结构域,但没有明显的信号传导序列。此外, Sema3F 无法与 PlexA3 直接结合[16],因此, Npn-2 需要与 Plexins A3 结合形成受体复合物转导 Sema3F 信号。在该复合物中, Npn-2 充当 Sema3F 的受体,而 Plexins A3 在细胞内转导信号。Plexins A3 是一种分子量约为 200 kDa 的大型跨膜糖蛋白,由细胞内和细胞外结构域组成,其胞外结构域由 1 个 sema 结构域,3 个 Met 相关序列(PSI 结构域)和 3 个神经丛蛋白和转录因子共享的富含甘氨酸-脯氨酸的免疫球蛋白结构域(IPT)构成[17] [18],而细胞内区域始终包含 GTP 酶激活蛋白(GTPase-activating protein, GAP)结构域,这也是发挥其信号转导的重要结构[19]。近年发现, NrCAM (神经细胞粘附分子)也是 Sema3F 的全受体复合物的一个亚单位, NrCAM 是免疫球蛋白(Ig)类识别分子的 L1 家族(L1、NrCAM、CHL1、神经束蛋白)成员,其胞外区有 6 个免疫球蛋白(Ig)结构域和 5 个纤维连接蛋白 III 重复序列[20] [21], NrCAM 胞质结构域含有一个羧基末端 PDZ 结合位点(SFV),可以与 PDZ 支架蛋白 SAP102 结合[22], Npn2 羧基末端也有 PDZ 结合基序(CEA) [23],因此,在 NrCAM Ig1 和 Npn-2a1 结构域之间, NrCAM Ig1 通过 TAR120NER 基序中的 Arg120 与 Npn-2 a1 结构域中的 Glu56 (E56)通过各自的 PDZ 结合基序与支架蛋白 SAP102 结合,完成 NrCAM 与 Npn2 的接合[15] [21]。在 Sema3F 存在的条件下,两个 NrCAM 都与 Npn-2 结合,同时 NrCAM 进一步促进神经元细胞膜上 Npn-2 对 Plexins A3 的招募与二者的聚集,通过与细胞质内 PDZ 支架蛋白相互作用,使得 Npn-2-Plexins A3 的结合更加稳固,之后 Sema3F 二聚体可以更为高效的结合全受体复合物[13]。

### 3. 细胞内信号转导

Sema3F 被认为可执行包括神经、心血管和免疫等多系统和肿瘤进展期间的各种功能。Sema3F 通过激活不同的信号转导途径来执行各种任务。参与轴突导引和影响其他神经功能是非常重要的途径。在此过程中, Sema3F 被证实通过受体复合物作用于多个细胞内分子,但最终需要肌动蛋白和微管组分来调节神经细胞骨架[19] [24]。

Sema3F 发挥功能都需要通过 Sema3F 与神经丛蛋白受体家族成员 Plexins A3 的相互作用。Plexins A3 的细胞质部分具有高度保守的 GAP 结构域(GTPase 激活蛋白), GTPases 是 Ras 和 Rho 家族的 G 蛋白,这一蛋白家族被认为是信号传导的开关,对调节细胞粘附、迁移、增殖等过程意义非凡, GTPases 通过提升整合素的功能以影响细胞粘附,同时也影响肌动蛋白细胞骨架[25]。在非激活态,神经丛蛋白的两个 GAP 结构域被 RBD (Rho GTPase 结合结构域)分开, RBD 自身也充当 Rho 结合 GTP 酶[10]。信号素与丛蛋白的结合使得丛蛋白构象出现变化,两个不挨着的 GAP 结构域互相作用而被激活,之后通过下游信号分子(GTPases、蛋白激酶和细胞骨架相关蛋白等)发出相应的信号进行信号转导,和活化的 G 蛋白相连接,活性 Ras 的水平下降,并提升 GTP 去磷酸化速度,生成 GDP,相继发生的下游信号传导事件也受此影响[10] [24]。Plexin A3 与 Sema3F 结合后, GTPase 的活性 GTP 结合形式水平下降,减少了整合素的活化[25] [26]。

对神经元的研究表明, Sema3F 会导致细胞突的极剧崩塌等细胞变化[27]。这是通过 Sema3F 介导引起的一系列细胞变化,包括但不限于细胞骨架和细胞粘附[25]。除了 GAP 活性, plexin 还具有与控制细胞形态和运动的肌动蛋白细胞骨架排列的 Rho 家族 GTPases 相互作用的 Rho 结合结构域(RBD) [28]。目前尚未了解丛蛋白与 Rho 蛋白结合的全部作用。有研究表明, Sema3F 诱导的信号转导始于 Npn2-PlexA3 全受体和配体 Sema3F 之间的结合,之后受体复合物发生构象变化,这些变化启动了 PlexA3 细胞内部分

的 RapGAP 活性, 导致 Rap1 失活。推测 Rap 依赖性 RhoGAP 被灭活, 使 RhoA-GTP 具有活性。GTP 与 RhoA, ROCK1/2 结合, 然后通过磷酸化肌球蛋白轻链(MLC)激活肌球蛋白 II。磷酸化的 MLC II 诱导肌动球蛋白收缩, 这可能会产生张力, 导致肌动蛋白解聚, 为收缩提供所需的框架[15]。此外, 一条控制细胞迁移并与 Sema3F 介导的肌动蛋白细胞骨架重组相关的关键信号素依赖性信号通路涉及肌动蛋白结合蛋白 cofilin。Cofilin 活性受羧基末端磷酸化的调节, 这是一种抑制其已知的肌动蛋白结合和肌动蛋白切断活性的事件。PlexA3 与 Rac1 (一种 Rho 家族 GTPase) 的结合可将 Rac1 与 p21 激活激酶(PAK)隔离, 招募 Tiam1 从而在 Rac1 上将 GDP 转换成 GTP, 之后激活 PAK1-3。PAK 可以磷酸化 LIMK1/2, 这会使 Cofilin1 磷酸化, 从而失活。Cofilin 失活会拉长肌动蛋白丝, 为张力产生提供框架, 这对 Sema3F 诱导的神经元生长锥塌陷反应、树突细胞细胞粘附等变化均有影响[15] [29]。

除了改变肌动蛋白聚合外, 信号素/丛蛋白信号也在各种情况下影响细胞-细胞/基质粘附作用。例如, 在神经元中, 丛蛋白信号通过灭活 Ras 家族成员进而促进整合素介导的粘附作用, 同时在轴突排斥期间促进 FARP2 对 PIPKI $\gamma$ 661 的抑制[24] [30]。近期也有体外研究表明, 活性 Ras 水平的降低通过 PI3K-AKT-GSK3 $\beta$  信号通路在 S522、T514 和 T555 位点使微管解聚蛋白(CRMP-2、CRMP-4)磷酸化而激活, 这会抑制其与微管蛋白异二聚体的相互作用, 并通过负调控微管组装, 进一步抑制轴突生长[12] [19]。

## 4. 神经网络发育中的 Sema3F

Sema3F/Npn-2 信号最初被发现是一种排斥性轴突导向线索, 用于指导延伸神经网络间连接的轴突[1] [31]。Sema3F 代表神经元投射的排斥性指导线索, 指导它们到达相应的区域。对其在神经系统中的发育功能进行的广泛的研究发现, Sema3F 通过其全受体复合物, 介导发育中的神经系统轴突导向[32], 轴突修剪[33], 树突棘重塑[34] [35], 此外, 越来越多的证据表明, Sema3F 在维持神经系统的稳态、调节突触可塑性过程中同样意义重大[36] [37], 以及神经再生的调节和各种神经疾病中发挥重要作用, 尽管我们对此领域的认识还较为浅薄。

### 4.1. 轴突导向及轴突修剪

神经系统最显著的特征是其复杂且精确的连接。形成这些连接需涉及多种机制, 最重要的机制之一是引导数十亿个神经元的轴突精确的到达它们的目的地形成突触——轴突引导。在引导轴突到达目的地的过程中, 起作用的是位于轴突顶端的高度活跃的结构——生长锥, 它拥有许多受体, 可以识别并结合轴突导向分子。这些轴突导向分子部分可以吸引轴突, 将轴突引导向正确的地方, 另一部分可以排斥轴突, 防止轴突去到错误的地方。

Sema3F 是一个重要的排斥性轴突引导分子, 对神经系统发育过程中轴突导向影响颇深。在小鼠胚胎发育期间, Sema3F 主要表达于中枢神经系统(CNS)的外周感觉区域和运动投射的周围区域, 可有效避免神经元在发育过程中错误出芽[37] [38]。Sema3F 是海马发育过程必需的。Sema3F 是最早被描述的位于皮质区的分子屏障之一, Sema3F 及其受体 Npn-2 在海马中保持表达, 它使内嗅轴突进入海马区, 而远离其他新皮质区[6]。在小鼠发育过程中, 由于 Sema3F 的正确表达, 经由内嗅-海马通路(EH)的海马主要传入神经连接顺利建立, 胚胎发育第 15 天(E15)时, 内嗅皮层 II 层和 III 层的轴突到达海马白质和海马伞, 在 E16-E17 开始侵入海马, 到达海马的分子层(SLM), 从 E19 开始, 轴突穿过裂缝, 到达齿状回分子层(OML)的正确位置[19]。起源于间隔区的间隔投射是海马另一个重要的传入神经。在 Sema3F 和 Sema3A 的协同配合下, 中隔/对角带复合体中的 GABA 能神经元和胆碱能神经元轴突在 E17 到达海马区, 最终支配辐射层和 SLM 以及分子层的中间部分(MML), 并且在 E15 就建立了海马-中隔连接[19] [39] [40]。Sema3F 在发育过程中沿皮质/海马 GABA 能神经元迁移途径表达, 异位表达可能会引起 GABA 能神经元

迁移改变, 在  $DLX5/6^{Cre}$ -Sema3F<sup>F/F</sup> 小鼠中, 海马所有区域的 GABA 能中间神经元数目、神经突生长和推测的突触数目均显著减少[41]。在神经网络建立过程中, 轴突修剪机制——剪切掉额外的或错误的轴突分支的过程, 也同样重要。包括两种类型的修剪: 小规模轴突末端修剪及定型轴突修剪, 小规模修剪通过竞争消除目标区域的轴突末端分支, 定型修剪则消除不恰当的侧支分叉[42]。Sema3F 在轴突修剪过程中的作用同样举足轻重。苔藓纤维的正常生长和投射需要 Sema3F 等趋化因子的精确调控。Npn-2 主要在成年海马齿状回苔藓纤维和分子内层(IML)上表达; Sema3F 由海马区锥体下束内的中间神经元上调, 齿状回的细胞在此延伸其苔藓纤维分支; 实验表明, Sema3F 会减少轴突侧枝的数量和长度, 在敲除 Npn-2 的大鼠中, 随着 Sema3F/Npn-2 信号的减少甚至消失, 苔藓纤维会产生额外错误的分支并且异常延伸, 从而导致苔藓纤维相比于对照组产生更多的错误发芽, 进而与颗粒细胞的树突棘连接形成错误的突触, 并形成异常兴奋性神经回路, 导致毛果芸香碱诱导的大鼠模型癫痫发作增加[12] [32]。

## 4.2. 树突棘重塑

大脑信息的高效传递靠发育过程中建立起来的兴奋与抑制(E/I 平衡)的复杂平衡维系。哺乳动物脑中 90% 以上的兴奋性突触位于锥体神经元的树突棘上[43]。在新皮质的发育过程中, 树突棘最初过度产生, 然后在青春期经历大量消除(修剪)后最终稳定下来[44]。Sema3F 的存在会明显降低皮质锥体神经元上的树突棘密度。丘脑皮层输入的主要靶标——星形锥体神经元是最重要的一类兴奋性神经元[45]。Sema3F 的全受体复合物中的 NrCAM 主要分布于星形锥体细胞的树突上, 而 Npn-2 则大多分布在皮质神经元的顶端树突而非基底树突上[34] [46]。敲除小鼠 NrCAM 后发现位于锥体神经元的兴奋性树突棘突触数量增加、顶端树突棘密集程度也增加, 而用 Sema3F-Fc 处理野生型的神经元及 NrCAM 缺失神经元, 可以观察到与 NrCAM 缺失神经元顶端树突上的树突棘相比野生型密度明显减少, 反式杂合遗传实验表明, 在体内, Sema3F 和 NrCAM 相互作用, 从而限制顶端树突上的树突棘密度, 其机制类似于 NrCAM 通过 Npn-2 促进 Sema3F 的轴突排斥和引起生长锥塌陷[46] [47]。

## 4.3. 稳态突触可塑性

稳定的突触是神经元之间联系的基础, 是产生更高认知能力的基础, 其可塑性是一个长期动态调节的过程[48] [49]。稳态可塑性是指神经元及其回路在遭受干扰时通过一系列机制将稳定其活动于某个调定点附近的生物过程, 期间突触不断更新(消除和新形成), 但它们在确定树突上的总体密度相对稳定, 并使神经元放电速率维持在一个合理的较小波动范围, 同时使突触连接保持在相对强度上, 神经兴奋性也在这一动态过程中保持着平衡[50]。稳态可塑性的一种形式是稳态缩放, 它允许神经元在神经元活动发生变化的情况下保持其放电频率。例如: 在体外阻断神经元活性会增大突触强度, 反之提高神经元活性会降低突触强度。突触后神经递质受体的分布和功能会极大的影响突触强度的调节, 神经网络动态调节控制突触强度主要依靠突触处 AMPA 型谷氨酸受体(AMPA)数量[51]。在体外实验中, 荷包牡丹碱可提高神经元活性促进 Sema3F 分泌, 降低细胞突触后膜上 AMPAR 数量。在 Sema3F 敲除的神经元中则没有发现 AMPAR 的变化。因此, Sema3F 可能通过其全受体复合物, 减少神经元活性增加后的 AMPAR 数量, 达到降低突触强度的效果[36]。

## 5. Sema3F 同中枢神经系统疾病关系密切

小儿神经系统疾病的病因包括离子通道、遗传代谢、感染及免疫等。鉴于 Sema3F 在神经元连接的形成和维持过程中的许多作用, Sema3F 被认为与许多以神经网络功能失调为特征的神经系统疾病有关。越来越多的证据表明, Sema3F 及其全受体复合物与癫痫和一些神经发育异常疾病有关。虽然这些疾病的

病因不尽相同，但一系列相似的病理改变在这些疾病均有发生，包括但不限于 Sema3F 异常表达引起的突触重组、突触丢失或突触功能改变等。

### 5.1. Sema3F 与儿童自闭症谱系障碍

自闭症谱系障碍(ASD)是一系列高度遗传的，但遗传异质的神经发育疾病，其特征是语言缺陷，社交障碍和重复行为。该病通常表现为获得性语言和行为技能的退化，除了核心症状外，ASD 患者还表现出一系列合并症，包括癫痫、智力残疾、焦虑和抑郁等[52]。研究表明，在 ASD 病例中发生的罕见的新生拷贝数变异(CNV)主要与突触发育，轴突靶向和神经元运动相关的基因有关[53]。研究证明，包括 Sema3F 在内的多种信号素与 ASD 相关。Sema3F 及其受体 Npn-2 缺失的小鼠都表现出运动活动减少、异常的焦虑、小鼠的情境记忆增强和恐惧感增多等自闭症行为[54]，中间神经元 Sema3F 特异性敲除小鼠也表现出社交行为减少及重复行为增加[41]。

### 5.2. Sema3F 与癫痫

癫痫是一种最常见的慢性神经系统疾病之一，其特征是由于大脑神经元群的异常放电引起的不可预测的反复的自发性癫痫发作。癫痫发作有两种类型，其中局灶性发作只影响大脑的部分区域；全面性癫痫发作则广泛累及两个大脑半球。这是一种无法治愈且易致残的疾病，目前的药物治疗只能针对症状控制惊厥发作，无法有效的针对病因治疗或者抑制疾病的进展，探究其病因意义重大。

癫痫发生的基础是分子和细胞层面发生改变后引起一系列解剖学改变，包括苔藓纤维异常发芽、神经网络重组以及海马胶质增生等[55]。临床试验和数据表明，海马在癫痫发作中起重要作用，苔藓纤维的错误发芽被认为会引起海马的异常兴奋。在内侧颞叶癫痫模型中，海马 CA1 区的锥体细胞以及位于齿状回的颗粒细胞均存在过度兴奋性突触。癫痫模型中的癫痫发作可能由轴突、突触重塑引起，由于 Sema3F 参与轴突修剪过程、抑制轴突异常发芽，因此这一系列改变可能与观察到癫痫模型 CA1 区 Sema3F 水平降低有关。此外，在锂 - 毛果芸香碱诱导的癫痫持续状态小鼠模型中，检测到齿状回中 Sema3F 水平随着苔藓纤维的异常发芽逐渐降低，表明 Sema3F 表达下降可能促进苔藓纤维的异常生长[56]。体内实验证实，将海人酸注入 FVB/NJ 大鼠(致病敏感大鼠)后出现癫痫发作，同时发现 Sema3F 在海马 CA1 和 CA3 区的表达均下降，但向 C57Bl/6J 小鼠(具有致病性抵抗性)注射海人酸，Sema3F 则没有明显变化，也没有引起癫痫发作[57] [58]。尽管 Sema3F 在癫痫发生中直接作用还不十分清楚，但研究发现，无论是缺乏 Sema3F 还是其受体 Npn-2 的小鼠都更容易发生癫痫，海马依赖性的记忆任务和运动能力也受损，甚至产生焦虑恐惧等[54] [59] [60]。近年研究发现，癫痫发作可能与 GABA 能神经元异常发育有关。中间神经源性 Sema3F 表达影响皮质和海马 GABA 能回路的正常发育。在 DLX5/6<sup>Cre</sup>-Sema3F<sup>FF</sup> 小鼠中，海马所有区域的 GABA 能中间神经元数目、突触数目均明显下降，中间神经元兴奋性增加且有自发性癫痫发作[41]。

## 6. 讨论与展望

越来越多的数据表明，Sema3F 是神经系统发育过程中神经通路结构形成和正常功能产生的关键调节因子。笔者总结了现有的证据，说明 Sema3F 通过其全受体复合物对神经元及其周围细胞具有多方面影响，从神经发生到神经网络的建立及维持稳定都离不开 Sema3F。Sema3F 及其受体是监测神经系统疾病进展的重要生物标志物，也是治疗神经系统疾病的靶点之一。Sema3F 在神经系统中作用的了解尚处于初级阶段，与癫痫、自闭症谱系障碍、免疫性疾病乃至许多恶性肿瘤的发生均相关。对神经系统的研究已经进入基因领域，这有助于我们在不久的将来阐明 Sema3F 在神经发育中详细作用，我们有理由相信

Sema3F 影响神经系统疾病发生的分子机制及病理生理即将被彻底揭露, 指导我们更好地治疗小儿神经系统疾病。

## 参考文献

- [1] Luo, Y., Raible, D. and Raper, J.A. (1993) Collapsin: A Protein in Brain That Induces the Collapse and Paralysis of Neuronal Growth Cones. *Cell*, **75**, 217-227. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)80064-L](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)80064-L)
- [2] Goodman, C.S., Kolodkin, A.L., Luo, Y., Püschel, A.W. and Raper, J.A. (1999) Unified Nomenclature for the Semaphorins/Collapsins. Semaphorin Nomenclature Committee. *Cell*, **97**, 551-552. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80766-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80766-7)
- [3] Gaur, P., Bielenberg, D.R., Samuel, S., Bose, D., Zhou, Y., Gray, M.J., Dallas, N.A., Fan, F., Xia, L., Lu, J. and Ellis, L.M. (2009) Role of Class 3 Semaphorins and Their Receptors in Tumor Growth and Angiogenesis. *Clinical Cancer Research*, **15**, 6763-6770. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1810>
- [4] Bachelder, R.E., Lipscomb, E.A., Lin, X., Wendt, M.A., Chadborn, N.H., Eickholt, B.J., and Mercurio, A.M. (2003) Competing Autocrine Pathways Involving Alternative Neuropilin-1 Ligands Regulate Chemotaxis of Carcinoma Cells. *Cancer Research*, **63**, 5230-5233.
- [5] Chen, H., He, Z., Bagri, A. and Tessier-Lavigne, M. (1998) Semaphorin-Neuropilin Interactions Underlying Sympathetic Axon Responses to Class III Semaphorins. *Neuron*, **21**, 1283-1290. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80648-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80648-0)
- [6] Chédotal, A., Del Rio, J.A., Ruiz, M., He, Z., Borrell, V., de Castro, F., Ezan, F., Goodman, C.S., Tessier-Lavigne, M., Sotelo, C. and Soriano, E. (1998) Semaphorins III and IV Repel Hippocampal Axons via Two Distinct Receptors. *Development*, **125**, 4313-4323. <https://doi.org/10.1242/dev.125.21.4313>
- [7] Doçi, C.L., Mikelis, C.M., Lionakis, M.S., Molinolo, A.A. and Gutkind, J.S. (2015) Genetic Identification of *SEMA3F* as an Antilymphangiogenic Metastasis Suppressor Gene in Head and Neck Squamous Carcinoma. *Cancer Research*, **75**, 2937-2948. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3121>
- [8] Koppel, A.M. and Raper, J.A. (1998) Collapsin-1 Covalently Dimerizes, and Dimerization Is Necessary for Collapsing Activity. *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 15708-15713. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.25.15708>
- [9] Janssen, B.J., Malinauskas, T., Weir, G.A., Cader, M.Z., Siebold, C. and Jones, E.Y. (2012) Neuropilins Lock Secreted Semaphorins onto Plexins in a Ternary Signaling Complex. *Nature Structural & Molecular Biology*, **19**, 1293-1299. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2416>
- [10] Kiseleva, E.P. and Rutto, K.V. (2022) Semaphorin 3A in the Immune System: Twenty Years of Study. *Biochemistry (Moscow)*, **87**, 640-657. <https://doi.org/10.1134/S0006297922070069>
- [11] Toledano, S., Nir-Zvi, I., Engelman, R., Kessler, O. and Neufeld, G. (2019) Class-3 Semaphorins and Their Receptors: Potent Multifunctional Modulators of Tumor Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 556. <https://doi.org/10.3390/ijms20030556>
- [12] Li, Y., Tong, F., Zhang, Y., Cai, Y., Ding, J., Wang, Q. and Wang, X. (2022) Neuropilin-2 Signaling Modulates Mossy Fiber Sprouting by Regulating Axon Collateral Formation through CRMP2 in a Rat Model of Epilepsy. *Molecular Neurobiology*, **59**, 6817-6833. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02995-0>
- [13] Mohan, V., Sullivan, C.S., Guo, J., Wade, S.D., Majumder, S., Agarwal, A., Anton, E.S., Temple, B.S. and Maness, P.F. (2019) Temporal Regulation of Dendritic Spines through NrCAM-Semaphorin3F Receptor Signaling in Developing Cortical Pyramidal Neurons. *Cerebral Cortex*, **29**, 963-977. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy004>
- [14] Gu, C., Limberg, B.J., Whitaker, G.B., Perman, B., Leahy, D.J., Rosenbaum, J.S., Ginty, D.D. and Kolodkin, A.L. (2002) Characterization of Neuropilin-1 Structural Features That Confer Binding to Semaphorin 3A and Vascular Endothelial Growth Factor 165. *The Journal of Biological Chemistry*, **277**, 18069-18076. <https://doi.org/10.1074/jbc.M201681200>
- [15] Duncan, B.W., Mohan, V., Wade, S.D., Truong, Y., Kampov-Polevoi, A., Temple, B.R. and Maness, P.F. (2021) Semaphorin3F Drives Dendritic Spine Pruning through Rho-GTPase Signaling. *Molecular Neurobiology*, **58**, 3817-3834. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02373-2>
- [16] Geretti, E., Shimizu, A. and Klagsbrun, M. (2008) Neuropilin Structure Governs VEGF and Semaphorin Binding and Regulates Angiogenesis. *Angiogenesis*, **11**, 31-39. <https://doi.org/10.1007/s10456-008-9097-1>
- [17] Kong, Y., Janssen, B.J., Malinauskas, T., Vangoor, V.R., Coles, C.H., Kaufmann, R., Ni, T., Gilbert, R.J., Padilla-Parra, S., Pasterkamp, R.J. and Jones, E.Y. (2016) Structural Basis for Plexin Activation and Regulation. *Neuron*, **91**, 548-560. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.06.018>
- [18] Perälä, N., Sariola, H. and Immonen, T. (2012) More Than Nervous: The Emerging Roles of Plexins. *Differentiation*,

- 83, 77-91. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2011.08.001>
- [19] Gil, V. and Del Río, J.A. (2019) Functions of Plexins/Neuropilins and Their Ligands during Hippocampal Development and Neurodegeneration. *Cells*, **8**, Article No. 206. <https://doi.org/10.3390/cells8030206>
- [20] Duncan, B.W., Murphy, K.E. and Maness, P.F. (2021) Molecular Mechanisms of L1 and NCAM Adhesion Molecules in Synaptic Pruning, Plasticity, and Stabilization. *Frontiers in Cell and Development Biology*, **9**, Article 625340. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.625340>
- [21] Mohan, V., Wyatt, E.V., Gotthard, I., Phend, K.D., Diestel, S., Duncan, B.W., Weinberg, R.J., Tripathy, A. and Maness, P.F. (2018) Neurocan Inhibits Semaphorin 3F Induced Dendritic Spine Remodeling through NrCAM in Cortical Neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **12**, Article 346. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00346>
- [22] Yamagata, M. and Sanes, J.R. (2010) Synaptic Localization and Function of Sidekick Recognition Molecules Require MAGI Scaffolding Proteins. *Journal of Neuroscience*, **30**, 3579-3588. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6319-09.2010>
- [23] Wang, L., Zeng, H., Wang, P., Soker, S. and Mukhopadhyay, D. (2003) Neuropilin-1-Mediated Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor-Dependent Endothelial Cell Migration. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 48848-48860. <https://doi.org/10.1074/jbc.M310047200>
- [24] Jongbloets, B.C. and Pasterkamp, R.J. (2014) Semaphorin Signalling during Development. *Development*, **41**, 3292-3297. <https://doi.org/10.1242/dev.105544>.
- [25] Alto, L.T. and Terman, J.R. (2017) Semaphorins and Their Signaling Mechanisms. In: Terman, J., Eds., *Semaphorin Signaling. Methods in Molecular Biology*, Vol. 1493, Humana Press, New York, 1-25. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6448-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6448-2_1)
- [26] Hota, P.K. and Buck, M. (2012) Plexin Structures Are Coming: Opportunities for Multilevel Investigations of Semaphorin Guidance Receptors, Their Cell Signaling Mechanisms, and Functions. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **69**, 3765-3805. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1019-0>
- [27] Fan, J., Mansfield, S.G., Redmond, T., Gordon-Weeks, P.R. and Raper, J.A. (1993) The Organization of F-Actin and Microtubules in Growth Cones Exposed to a Brain-Derived Collapsing Factor. *Journal of Cell Biology*, **121**, 867-878. <https://doi.org/10.1083/jcb.121.4.867>
- [28] Etienne-Manneville, S. and Hall, A. (2002) Rho GTPases in Cell Biology. *Nature*, **420**, 629-635. <https://doi.org/10.1038/nature01148>
- [29] Jackson, R.E. and Eickholt, B.J. (2009) Semaphorin Signalling. *Current Biology*, **19**, R504-R507. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.04.055>
- [30] Oinuma, I., Katoh, H. and Negishi, M. (2006) Semaphorin 4D/Plexin-B1-Mediated R-Ras GAP Activity Inhibits Cell Migration by Regulating  $\beta_1$  Integrin Activity. *Journal of Cell Biology*, **173**, 601-613. <https://doi.org/10.1083/jcb.200508204>
- [31] Kolodkin, A.L., Matthes, D.J. and Goodman, C.S. (1993) The Semaphorin Genes Encode a Family of Transmembrane and Secreted Growth Cone Guidance Molecules. *Cell*, **75**, 1389-1399. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90625-Z](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90625-Z)
- [32] Sahay, A., Molliver, M.E., Ginty, D.D. and Kolodkin, A.L. (2003) Semaphorin 3F Is Critical for Development of Limbic system circuitry and Is Required in Neurons for Selective CNS Axon Guidance Events. *Journal of Neuroscience*, **23**, 6671-6680. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-17-06671.2003>
- [33] Bagri, A., Cheng, H.J., Yaron, A., Pleasure, S.J. and Tessier-Lavigne, M. (2003) Stereotyped Pruning of Long Hippocampal Axon Branches Triggered by Retraction Inducers of the Semaphorin Family. *Cell*, **113**, 285-299. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00267-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00267-8)
- [34] Tran, T.S., Rubio, M.E., Clem, R.L., Johnson, D., Case, L., Tessier-Lavigne, M., Huganir, R.L., Ginty, D.D., Kolodkin, A.L. (2009) Secreted Semaphorins Control Spine Distribution and Morphogenesis in the Postnatal CNS. *Nature*, **462**, 1065-1069. <https://doi.org/10.1038/nature08628>
- [35] Gant, J.C., Thibault, O., Blalock, E.M., Yang, J., Bachstetter, A., Kotick, J., Schauwecker, P.E., Hauser, K.F., Smith, G.M., Mervis, R., Li, Y. and Barnes, G.N. (2009) Decreased Number of Interneurons and Increased Seizures in Neuropilin 2 Deficient Mice: Implications for Autism and Epilepsy. *Epilepsia*, **50**, 629-645. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01725.x>
- [36] Wang, Q., Chiu, S.L., Koropouli, E., Hong, I., Mitchell, S., Easwaran, T.P., Hamilton, N.R., Gustina, A.S., Zhu, Q., Ginty, D.D., Huganir, R.L. and Kolodkin, A.L. (2017) Neuropilin-2/PlexinA3 Receptors Associate with GluA1 and Mediate Sema3F-Dependent Homeostatic Scaling in Cortical Neurons. *Neuron*, **96**, 1084-1098. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.10.029>
- [37] Koropouli, E. and Kolodkin, A.L. (2014) Semaphorins and the Dynamic Regulation of Synapse Assembly, Refinement, and Function. *Current Opinion in Neurobiology*, **27**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.02.005>



- [38] Yoshida, Y. (2012) Semaphorin Signaling in Vertebrate Neural Circuit Assembly. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **5**, Article 71. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2012.00071>
- [39] Pascual, M., Pozas, E., Barallobre, M.J., Tessier-Lavigne, M. and Soriano, E. (2004) Coordinated Functions of Netrin-1 and Class 3 Secreted Semaphorins in the Guidance of Reciprocal Septohippocampal Connections. *Molecular and Cellular Neuroscience*, **26**, 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2003.12.008>
- [40] Pascual, M., Pozas, E. and Soriano, E. (2005) Role of Class 3 Semaphorins in the Development and Maturation of the Septohippocampal Pathway. *Hippocampus*, **15**, 184-202. <https://doi.org/10.1002/hipo.20040>
- [41] Li, Z., Jagadapillai, R., Gozal, E. and Barnes, G. (2019) Deletion of Semaphorin 3F in Interneurons Is Associated with Decreased GABAergic Neurons, Autism-Like Behavior, and Increased Oxidative Stress Cascades. *Molecular Neurobiology*, **56**, 5520-5538. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1450-9>
- [42] Vanderhaeghen, P. and Cheng, H.J. (2010) Guidance Molecules in Axon Pruning and Cell Death. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **2**, Article ID: a001859. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001859>
- [43] Shen, K. and Cowan, C.W. (2010) Guidance molecules in Synapse Formation and Plasticity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **2**, Article ID: a001842. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001842>
- [44] Petanjek, Z., Judaš, M., Šimic, G., Rasin, M.R., Uylings, H.B., Rakic, P. and Kostovic, I. (2011) Extraordinary Neoteny of Synaptic Spines in the Human Prefrontal Cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 13281-13286. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105108108>
- [45] Maffei, A., Nataraj, K., Nelson, S.B. and Turrigiano, G.G. (2006) Potentiation of Cortical Inhibition by Visual Deprivation. *Nature*, **443**, 81-84. <https://doi.org/10.1038/nature05079>
- [46] Demyanenko, G.P., Mohan, V., Zhang, X., Brennaman, L.H., Dharbal, K.E., Tran, T.S., Manis, P.B. and Maness, P.F. (2014) Neural Cell Adhesion Molecule NrCAM Regulates Semaphorin 3F-Induced Dendritic Spine Remodeling. *Journal of Neuroscience*, **34**, 11274-11287. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1774-14.2014>
- [47] Demyanenko, G.P., Riday, T.T., Tran, T.S., Dalal, J., Darnell, E.P., Brennaman, L.H., Sakurai, T., Grumet, M., Philpot, B.D. and Maness, P.F. (2011) NrCAM Deletion Causes Topographic Mistargeting of Thalamocortical Axons to the Visual Cortex and Disrupts Visual Acuity. *Journal of Neuroscience*, **31**, 1545-1558. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4467-10.2011>
- [48] Tang, X., Jaenisch, R. and Sur, M. (2021) The Role of GABAergic Signalling in Neurodevelopmental Disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, **22**, 290-307. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00443-x>
- [49] Rao-Ruiz, P., Visser, E., Mitrić, M., Smit, A.B. and van den Oever, M.C. (2021) A Synaptic Framework for the Persistence of Memory Engrams. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, **13**, Article 661476. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2021.661476>
- [50] Gray, N.W., Weimer, R.M., Bureau, I. and Svoboda, K. (2006) Rapid Redistribution of Synaptic PSD-95 in the Neocortex in Vivo. *PLOS Biology*, **4**, e370. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040370>
- [51] Huganir, R.L. and Nicoll, R.A. (2013) AMPARs and Synaptic Plasticity: The Last 25 Years. *Neuron*, **80**, 704-717. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.025>
- [52] Voineagu, I. and Eapen, V. (2013) Converging Pathways in Autism Spectrum Disorders: Interplay between Synaptic Dysfunction and Immune Responses. *Frontiers in Human Neuroscience*, **7**, Article 738. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00738>
- [53] Talkowski, M.E., Maussion, G., Crapper, L., Rosenfeld, J.A., Blumenthal, I., Hanscom, C., Chiang, C., Lindgren, A., Pereira, S., Ruderfer, D., Diallo, A.B., Lopez, J.P., Turecki, G., Chen, E.S., Gigeck, C., Harris, D.J., Lip, V., An, Y., Biagioli, M., Macdonald, M.E., Lin, M., Haggarty, S.J., Sklar, P., Purcell, S., Kellis, M., Schwartz, S., Shaffer, L.G., Natowicz, M.R., Shen, Y., Morton, C.C., Gusella, J.F. and Ernst, C. (2012) Disruption of a Large Intergenic Noncoding RNA in Subjects with Neurodevelopmental Disabilities. *American Journal of Human Genetics*, **91**, 1128-1134. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.10.016>
- [54] Matsuda, I., Shoji, H., Yamasaki, N., Miyakawa, T. and Aiba, A. (2016) Comprehensive Behavioral Phenotyping of a New Semaphorin 3 F Mutant Mouse. *Molecular Brain*, **9**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s13041-016-0196-4>
- [55] Rakhade, S.N. and Jensen, F.E. (2009) Epileptogenesis in the Immature Brain: Emerging Mechanisms. *Nature Reviews Neurology*, **5**, 380-391. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.80>
- [56] Cai, X., Long, L., Yang, L., Chen, Z., Ni, G., Qin, J., Zhou, J. and Zhou, L. (2016) Association between Mossy Fiber Sprouting and Expression of Semaphorin-3f Protein in Dentate Gyrus of Hippocampus in Lithium-Pilocarpine-Induced Status Epilepticus Mouse Model. *Neurological Research*, **38**, 1035-1040. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1243639>
- [57] Barnes, G., Puranam, R.S., Luo, Y. and McNamara, J.O. (2003) Temporal Specific Patterns of Semaphorin Gene Expression in Rat Brain after Kainic Acid-Induced Status Epilepticus. *Hippocampus*, **13**, 1-20. <https://doi.org/10.1002/hipo.10041>

- 
- [58] Yang, S., Cacquevel, M., Saksida, L.M., Bussey, T.J., Schneider, B.L., Aebischer, P., Melani, R., Pizzorusso, T., Fawcett, J.W. and Spillantini, M.G. (2014) Perineuronal Net Digestion with Chondroitinase Restores Memory in Mice with Tau Pathology. *Experimental Neurology*, **265**, 48-58. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.11.013>
- [59] Sahay, A., Kim, C.H., Sepkuty, J.P., Cho, E., Hugarir, R.L., Ginty, D.D. and Kolodkin, A.L. (2005) Secreted Semaphorins Modulate Synaptic Transmission in the Adult Hippocampus. *Journal of Neuroscience*, **25**, 3613-3620. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5255-04.2005>
- [60] Shiflett, M.W., Gavin, M. and Tran, T.S. (2015) Altered Hippocampal-Dependent Memory and Motor Function in Neuropilin 2-Deficient Mice. *Translational Psychiatry*, **5**, e521. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.17>