

Correlation of Neuropilin 2 in the Nervous System

Ting Wang, Guanglu Yang

Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia
Email: wangtingxinshiye@126.com

Received: Apr. 23rd, 2020; accepted: May 6th, 2020; published: May 13th, 2020

Abstract

This article explores the correlation studies of Neuropilin 2 in the nervous system. Through a systematic review of domestic and internationally published literature on Neuropilin 2 in the nervous system, the related knowledge of Neuropilin 2 expression and pathways in the nervous system is derived, in order to provide new research directions for related neurological diseases and new targets for treatment.

Keywords

Neuropilin 2, Semaphorin, Synapse, Nervous System

神经毡蛋白2在神经系统中的相关性研究

王 婷, 杨光路

内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特
Email: wangtingxinshiye@126.com

收稿日期: 2020年4月23日; 录用日期: 2020年5月6日; 发布日期: 2020年5月13日

摘 要

本文探讨神经毡蛋白2在神经系统中的相关性研究, 通过对国内外公开发表的关于神经毡蛋白2在神经系统相关的文献进行一个系统性综述, 得出神经毡蛋白2在神经系统中表达、作用通路等相关知识, 从而为相关的神经系统疾病提供新的研究方向并且为治疗提供新的靶点。

关键词

神经毡蛋白2, 脑信号蛋白, 突触, 神经系统

Copyright © 2020 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. 引言

神经毡蛋白 2 (Neuropilin 2, Npn2) 是跨膜糖蛋白, Npn2 与 Npn1 结构相同, 其结构域的胞外部分包括两个 CUB 结构域(a1 和 a2), 以及两个因子 V/VIII 同源结构域(b1 和 b2), 它们与 MAM 结构域相连, 单程跨膜结构域TM将细胞外部分连接到具有特征性氨基酸序列 SEA 的 C 端 PDZ 结合结构域基序, 以及在 MAM 和 TM 结构域之间插入的 5 个氨基酸(见图 1)。脑信号蛋白(Semaphorin, Sema)结合需要 a1/a2 串联结构域和 b1 结构域, 而血管内皮生长因子(VEGF)结合到 b1/b2 串联结构域。MAM 结构域介导 Npn 齐聚。Sema 家族是一类重要的轴突导向因子, 在神经系统发育过程中对神经元及胶质细胞发挥重要的导向作用, Sema3 是 Sema 家族的一个分支, Npn2 是 Sema3 家族和 VEGF 的共受体, Npn2 不仅对神经元的迁移、定位有影响, 而且还可以和 SEMA3s 以及神经丛蛋白(PlexinAs)共同构成全受体复合物, 来调节突触的发育、可塑性等, 从而对一些中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)的发育及疾病产生影响。

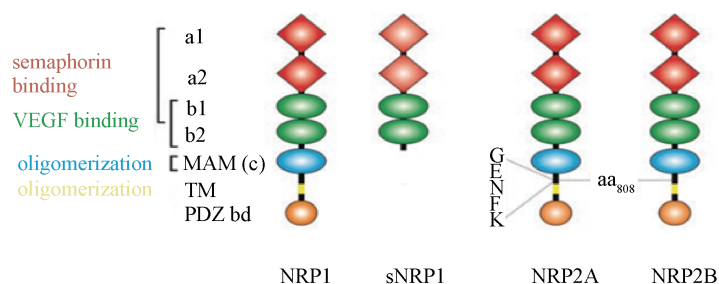


Figure 1. Schematic diagram of neuropilin 2 molecular structure
图 1. 神经毡蛋白 2 分子结构示意图

2. Npn2 与神经元的迁移、定位

Sema3F 是 Sema3 家族的一员, 具有影响轴突生长、血管生成等作用, 参与脑部正常神经环路的形成和完善, Npn2 和 Sema3F 在脑中广泛表达。早前, Gammill 等人通过对颅神经的研究发现 Npn2/Sema3F 信号需要引导颅神经嵴细胞通过鳃弓 1 和 2 背侧的颅间充质。该受体/配体对的任何一个成员的缺失导致神经嵴细胞在鳃弓流之间交叉进入通常抑制迁移的区域。Npn2/Sema3F 信号传导是头颅神经嵴迁移的模式。Npn2 可以作为“停止”信号的一个元素参与其中, 该信号告诉三叉神经嵴细胞停止迁移并聚集成神经节[1]。近年来, 有学者通过对小鼠颅骨颅神经嵴细胞(NCCs)不同轴水平的全转录组分析发现, 在颅骨颅神经嵴细胞发育的早期阶段 Npn2 仅限于 r1~r2 迁移流中的 NCC。利用一个可诱导的 Cre/LoxP 谱系追踪系统, 进一步发现表达 Npn2 的颅神经干细胞产生 r1~r2 衍生结构, 如三叉神经节。r1~r2 衍生的 NCC 在 Npn2 基因敲除小鼠中异常迁移表明在神经干细胞迁移的初始阶段, 以及在脑神经节分化后控制轴突引导时, 需要 Npn2 来促进迁移到不同的流中, 更进一步证明了 Npn2 在神经嵴迁移中的作用[2]。简言之,

Npn2/Sema3F 具有引导神经迁移到正确的位置的作用。

Npn2 除了对神经的迁移有作用外,还对神经元的定位有影响。Teclise Ng 等人通过将编码控制 Npn2 的 shNpn2 的逆转录病毒注射入 6 周龄小鼠的海马中,并定量评估了不同时间点(5、10、14、28 dpi)成年出生鼠的神经元的细胞位置。实验表明敲除 Npn2 导致新生神经元更深入地定位在颗粒细胞层中,新生神经元在齿状回中的细胞定位首先发生在 5~10 dpi 之间,并且可能随着时间的推移继续缓慢迁移。先前的研究发现 Sema3F 刺激显著降低糖原合酶激酶 3 (GSK3 β)的丝氨酸磷酸化从而激活了 GSK3 β ,那么它的激活是否依赖 Npn2 的存在,实验证明在表达 Npn2 shRNA 的细胞中,GSK3 β 的丝氨酸磷酸化增加了,而敲除 GSK3 β 新生神经元表现为 Npn2 介导的细胞定位缺陷,证实 GSK3 β 是 Sema3F-Npn2 途径的下游分子,可能在 Npn2 下游特异性地调节细胞定位[3]。

此外,还有学者利用轴突靶向的转基因小鼠来观察背侧中间神经元 dI1 和 dI4 连合轴突,发现 Npn2 在 dI1 上有选择性的表达,而不是 dI4。利用腹连合轴突标记的抗鼠 GAD65 来评估 Sema3-Npn2 信号在不同轴突通路中的作用,发现 dI1 需要 Npn2 在腹中线的对侧导航,以及在体外通过 Sema3 介导生长锥塌陷。总之,这些发现表明 Npn2 以一种亚型特异的方式调节对侧连合投射的通路[4]。随后,针对轴突导向,有学者通过建立延时成像技术监测鸡胚脊髓中连接轴突中的受体以及通过荧光分析生长锥在时间推移序列中的位置,观察到 Npn2 从交叉前阶段暴露在连合生长锥表面,并在底板交叉上保持表达,PlexinA1 聚集在生长锥前部,Robo1 在后部,而 Robo2 在生长锥的表达是均匀的,它们在连续的导航步骤中装备连合生长锥,PlexinA1/Npn2 介导的 Sema3B 和 PlexinA1 介导的 SlitC 活性可在底板进入时启动,Robo1 介导的 SlitN 信号在中线后开始,Robo2 介导的信号在下一个交叉后选择点开始。通过这种机制,连合生长锥在脊髓导航过程中以精确的时间功能对指导信号进行功能化[5]。

众所周知,Npn2 是 Sema3 家族和 VEGF 的共受体。Sema3A 和 Sema3F 下调、Npn1 和 Npn2 的上调与周围神经损伤的再生有关,这些因子主要在损伤远端的施旺细胞中表达。有学者通过对背根切断大鼠用放射性标记的 SEMA3F 和 Npn2 反义探针标记检测发现 Sema3F 表现为下调,而 Npn2 则表现为明显上调,VEGF mRNA 也是显著上调,而且 Npn2 mRNA 的上调与 VEGF 的上调时间一致。而 Sema3A mRNA 在同一时间被迅速下调。这可能意味着 VEGF 和 Sema3A 在背根损伤模型系统中存在相互作用,并且可能与 Npn2 竞争性结合。该实验结果提示 Npn2 可能通过 VEGF 和 SEMA 家族对轴突生长有作用[6]。无独有偶,Malik 在其文章中也提到在神经损伤后 1 周神经元标志物的表达增加。在 Npn2 基因,Npn2 的表达中也观察到了相同的结果。Npn2 对 Sema 家族的成员选择性做出反应,分泌蛋白指导神经元迁移。在发育中轴突生长锥对其适当的靶组织有明显的诱导作用。在挤压部位和远端啮齿动物神经残端的雪旺细胞中,在信使核糖核酸(mRNA)水平上 Npn2 有明显的诱导作用[7]。还有一项对周围神经再生和失神经支配后 VEGF 的表达研究,他们对大鼠正中神经的神经损伤模型(挤压损伤、端到端修复和神经退行性变)进行 VEGF 生物分子和免疫组化分析发现,当退行性变时 VEGF 共受体 Npn2 显著上调,Npn2 可以结合 VEGF165,而 VEGF165 刺激增加雪旺细胞的迁移,这是促进轴突生长的主要过程。这提示 Npn2 与 VEGF165 结合在轴突生长和神经引导方面具有重要作用[8]。

Npn2 与神经的迁移、定位以及轴突导向生长有关,而学习和记忆功能可能与这些新生神经元的定位、导向有关。神经元定位、导向错误可能会导致严重的认知和情感缺陷,从而引起孤独症谱系障碍(ASD)、精神分裂症等中枢神经系统疾病。

3. Npn2 与突触的发育、可塑性

Npn2 除了对神经元的定位、轴突导向有关外,还与突触的发育和可塑性的相关。Sema3G 能够调节突触可塑性和海马依赖性记忆,与 Npn2 共同定位于齿状回、门区和 CA1 和 CA3 区的锥体层,神经丛蛋

白(PlexinAs)是 Sema3s 和 Npn 的共受体, 为明确 Sema3G 对突触的作用是否与 Npn2 和 PlexinA4 有关, 有学者通过用 shRNA 敲除 CA1 锥体神经元 Npn2, 进行大鼠原代海马神经元体外培养, 对突触前和突触后标记后进行免疫染色, 并且将 shRNA 特异性定位于 PlexinA4, 同样进行固定免疫染色, 结果显示 Sema3G 介导的突触密度减少, 表明 Sema3G 促进突触前和突触后结构的组装, 并以 Npn2 依赖的方式增加兴奋性突触密度, 通过突触后 Npn2/PlexinA4 信号调节兴奋性突触传递。既往的研究表明 Rac1 (与 Ras 相关的 C3 肉毒杆菌毒素底物 1) 在树突状脊的形成和神经元细胞骨架的重排中具有作用, 为了明确 Rac1 是否是 Sema3G-Npn2/PlexinA4 信号通路的下游分子, 研究者们将海马神经元与 Rac1 特异抑制剂共同培养, 结果显示 Sema3G 诱导的兴奋性突触密度增加的作用被阻止, 这些结果告诉我们 Sema3G 通过 Npn2/PlexinA4 信号激活 Rac1 增加兴奋性突触密度, 从而调节突触可塑性和海马依赖性记忆[9]。

我们知道, 正确的认知功能依赖于海马区精细的突触结构和突触可塑性, 而阿尔兹海默症(AD)患者 Sema3G 水平显著降低, 我们有理由提出树突棘丢失和功能障碍是导致 AD 认知能力下降和记忆丧失的原因, 此外, 锥体神经元棘丢失也常见于精神分裂症。因此, 确定刺激 Sema3G-Npn2 信号通路是否对维持正常的突触可塑性和认知行为是否具有临床意义值得更深入研究。

除了 PlexinA4, 还有学者对 PlexinA3 与 Sema3s 和 Npn2 对突触的作用进行了研究。Sema3F 可能通过与突触后位点的全受体相互作用, 介导其在稳态可塑性中的作用, 他们的研究就是对这一推论进行了验证。已经证实了 Npn2 的表达集中在皮层神经元的树突棘上, 并与 GluA1 点共同定位, 通过其立方结构域与 GluA1 特异性相互作用。该研究结果显示, Npn2 基因敲除神经元的微小兴奋性突触后电流振幅减弱, 证实了 Npn2 在介导神经元活动性突触强度降低中的重要作用。荷包牡丹碱可以引起皮层神经元活性增加从而促进 Sema3F 分泌以及表面 AMPA 受体缩小。在 Npn2^{-/-}皮层神经元中, 荷包牡丹碱引起的表面 GluA1 的减少被消除, 这表明神经元活动引起的 AMPA 受体的缩小需要 Sema3F/Npn2/GluA1 信号。Sema3F 全受体的另一个亚单位 PlexinA3 不直接与 GluA1 相互作用, 而是由 Npn2 促进 Npn2/PlexinA3/GluA1 受体复合物的形成。这项研究的成果共同表明, 增加的神经元活性通过增强其全受体 Npn2/PlexinA3 介导的 Sema3F 的分泌发挥作用触发 AMPA 受体的缩小, 实现了稳态标度。Npn2/PlexinA3 全受体的 Sema3F 依赖性调控具有双重功能, Npn2 是调控 AMPA 受体表达的交通机械的核心组成部分, 而 PlexinA3 在 Ras 失活后促进信号级联。在中枢神经系统(CNS)中, 神经元可以通过稳态标度维持其放电速率, 允许神经元在保持突触连接相对强度的同时保持平衡、优化的放电速率, 从而控制整体神经网络稳态[10] [11]。

此后, 维什瓦·莫汉等学者通过研究发现皮层锥体神经元的神经胶质相关细胞粘附分子(NrCAM)通过 Sema3F 及其 Npn2/PlexinA3 受体复合物的信号转导通路对树突棘的密度具有调控作用。NrCAM 是免疫球蛋白类识别分子 L1 家族的一员, 在粘附、轴突生长和突触靶向中具有不同的作用。先前已经有研究证明 NrCAM 缺失小鼠表现出与孤独症相关的社交能力受损、反向学习和感觉加工行为。在分子模拟的指导下, 发现了 NrCAM 通过诱导 Sema3F 全受体复合物的膜聚簇/齐聚, 在促进棘突修剪发育中具有新的作用。受体聚集是通过 NrCAM-Ig1 和 Npn2-a1 胞外结构域之间的结合介导的, 还需要 PDZ 结合基序与未成熟的突触支架蛋白 SAP102 结合参与 Sema3F 诱导的受体聚集和棘突收缩。其结果也证明 NrCAM 和神经丛蛋白 a3 是 Sema3F 介导的 β 1 整合素失活导致棘突消除所必需的。Sema3F 诱导的 β 1 整合素失活是棘突回缩的初始步骤。NrCAM-Ig1 与 Npn2-a1 的结合, 加上胞质 PDZ 支架的相互作用, 稳定了 Npn2-PlexinA3 的结合, 使 Sema3F 二聚体更有效地形成一个活性的全受体信号复合物。出生后发育中的锥体神经元中 NrCAM 的缺失会增加锥体神经元中兴奋性突触的数量, 可能会增强大脑皮层的兴奋性。通过 NrCAM 和 Sema3F 可能与包括钙粘蛋白在内的其他粘附分子合作完成发育性棘突修剪, 调节棘突形态发生和动力学的不同方面[12]。

近来, 研究发现除了 NrCAM, L1 家族细胞粘附分子 L1 (CHL1) 通过信号蛋白 3B (Sema3B) 在发育中的皮层锥体神经元中诱导树突棘剪枝。CHL1 对皮质网络的正常发育很重要, 因为 CHL1 缺失小鼠显示工作记忆、社交能力、感觉门控和注意力的皮质功能受损。通过电镜及电生理等研究发现 CHL1 和 Sema3B 在发育中的小鼠大脑皮层消除锥体神经元上的树突棘。CHL1 与 Sema3 受体亚单位 Npn2 和从蛋白 a4 形成突触 - 神经小体复合物, 并在皮层神经元培养物的顶端树突上介导棘突清除反应, 从而来限制棘突密度。棘突的形成和收缩有助于发育和成熟大脑皮层网络的重塑和微调。已经证实了人类 CHL1/CALL 基因(3p26.3)的遗传变异与 ASD、精神分裂症和智力残疾的认知功能障碍有关[13]。因此, 该研究揭示了发育性棘突重塑的正常分子机制, 可能为某些神经发育性疾病(脑性瘫痪、先天性脑积水)的棘突发育不全提供了线索。

早前已经证明 Npn2 对神经元的定位、锥体细胞突触后 GABA 能突触装置的发育有影响。采用免疫细胞化学和 Nissl 染色方法来标记和计数敲除 Sema3F 的海马内不同的兴奋性和抑制性神经元群, 发现海马各区域的 GABA 能中间神经元数量、轴突生长和突触数量都显著减少, 表明 Sema3F 调节锥体神经元中超氧化物合成/降解速率可能间接或直接调节 GABA 能突触的蛋白质含量。同时, Sema3F 特异性基因敲除小鼠还表现出社交行为的减少和重复行为/限制性兴趣的增加。Sema3F-Npn2 信号通路的改变导致功能性突触连接性、癫痫/反复发作以及自闭症样行为的改变等共病倾向的改变, 增加了癫痫易感性和孤独症行为。此外, 该研究还提出, Sema3F-Npn2 除了对 GABA 能神经元有作用外, 可能还具有其他细胞内靶点, 如酪氨酸受体激酶或其下游信号通路(mTOR 通路、PI3 激酶信号通路), 这些通路在神经系统中也有表达, 所以 Sema3F-Npn2 信号通路对癫痫和孤独症是否是通过 GABA 能神经元和这些通路共同作用值得更深入研究[14]。

通过使用 Npn2 敲除小鼠研究发现 Npn2 信号通路在活体中对皮质神经元棘突密度、皮质传递和功能的发育和维持是必需的, Npn2 的丢失扰乱了皮质传递, 增加了单核苷酸多态性(SPNs)的兴奋性和棘突的密度, 并损害了目标导向行为。此外, 在成年动物第五层皮质神经元中 Npn2 的选择性缺失增加了这些神经元顶端树突的棘突密度, 改变了皮质 - 纹状体的可塑性, 并损害了运动技能的学习[15]。总的来说, 该研究为更好地理解神经发育疾病包括孤独症谱系障碍、精神分裂症、脆性 X 综合征和智力低下等的机制提供了新的见解。

突触形成和稳定过程的紊乱是 ASDs 病因学的一个基本特征。而 Npn2 在中枢神经系统中具有引导轴突和控制神经元迁移的作用。国外的学者通过病例对照分析研究发现编码 Npn2 的人类基因组 2q34 区的单核苷酸多态性与自闭症有关, Npn2 基因多态性等位基因与孤独症相关[16]。

还有学者使用 Npn2 敲除小鼠模型来评估 Npn2 的缺陷对行为性惊厥、海马兴奋性、神经元细胞类型/数目、超微结构形态(突起长度和复杂性以及树突棘型和数目)和突触蛋白含量的结果。其结果强烈地表明, 发育过程中 Npn2 的缺失严重影响海马神经元间的迁移和分化, 并有下游影响, Npn2 缺陷小鼠的癫痫发作阈值降低, 对癫痫易感性和海马神经网络兴奋性产生负面影响[17]。该研究结果进一步证明了 Npn2 通过突触对中枢神经系统疾病的影响。

除了研究 Npn2 对孤独症和癫痫的影响外, 有学者通过对 360 名注意力缺陷多动障碍(ADHD)先证者、21 名受影响的兄弟姐妹和 17 名未受影响的兄弟姐妹共 398 名青年的血管生成、神经营养等 SNP 调节出生体重和 ADHD 的关系进行研究发现, Npn2 和 Npn1 的单核苷酸多态性与出生体重百分位数相关, 可以预测多发性冲动症状的严重程度。原因是 Npn1 和 Npn2 在中枢神经系统和内皮细胞中表达, 并在血管发育和轴突引导中发挥重要作用。当脑缺血缺氧后, NRP1、2 破坏了缺血区附近的轴突引导, 而神经元的迁移和轴突引导与 ADHD 的发展和外化行为问题有关[18]。

有学者通过对帕金森患者行 DBS 手术后对其血浆生物标志物的蛋白质组学和生物信息学研究发现, 在行 DBS 术后, Npn2 表达上调, 而 DHH 的表达下调, 该研究发现新的有高度特异性和敏感性的帕金森病的生物标志物, 有助于早期诊断和治疗帕金森病[19]。

除此之外, 还有一项比较有趣的研究。先前的研究已经告诉我们 Npn2 介导嗅觉神经元(初级神经元)靶向小鼠后腹侧主嗅球(PV-MOB)。对于有吸引力的社会反应, 在 OB 的后腹侧(PV)部分发现有反应的神经纤维球。内侧杏仁核(MeA)对气味输入做出有吸引力的反应。在这一研究中, 研究者提出一种僧帽细胞(MCs), 它是一个二级神经元。他们通过使用荧光标签, 发现 Npn2⁺ MC 将其轴突发送到 MeA 的前部。利用逆行病毒追踪显示 PV-MOB 中的 Npn2⁺ MC 确实与 MeA 神经元形成了突触。证明, Npn2 对于 MOB 和 MeA 之间的电路形成有指导作用, 将有吸引力的社会信号 MOB 传递到 MeA, 从而产生有吸引力的社会反应, 而在 MC 特异性 Npn2 基因敲除小鼠中, Npn2-MCs 的电路形成和气味诱导的吸引力社会反应受损。而且实验中他们惊喜地发现单个 Npn2 基因的激活就足以指导其神经回路的形成。更进一步向我们证明了对于吸引人的社会反应, Npn2 是一个关键的决定因素[20]。

现已证明, Wnt/ β -连环蛋白通路通过参与调节神经的发生和死亡等来参与癫痫发作的进展[21]。上文我们已经提到 Npn2 在癫痫发生中的作用, 那么 Npn2 和 Wnt 通路在癫痫中是否有联合作用, 斯蒂芬研究的关于 Npn2 在肿瘤中的作用或许能够给我们一些提示。这篇文章中指出, Npn2 是 Hedgehog (HH)信号通路的重要阳性调节因子, 对血管生成有重要作用。此外, Npn2 还通过 HH 信号影响其他信号通路的活性, 如 Wnt/ β -catenin、Notch 和 TGF- β 。目前针对 Npn2 的研究主要集中在肿瘤方面。多位学者通过实验证明突变型 p53 蛋白、miR-331-3p、miR-15b、miR-486-5p 等通过对 Npn2 表达的调控从而影响肿瘤的生长、转移[22] [23] [24]。而针对 TGF- β 与 Npn2 的关系, 研究发现 TGF- β 诱导的内皮-间质转化与 miRNA27 介导的 Sema 受体(Npn2、丛蛋白 A2 及丛蛋白 D1)活性改变有关[25]。有学者研究发现, 在乳腺癌细胞中 VEGF-Npn2 信号通过 YAP/TAZ 介导调节 Rad51, 这一发现将侵袭性乳腺肿瘤对 VEGF-Npn2 信号的依赖性、YAP/TAZ 的过度激活和高 Rad51 表达整合到一个统一的机制中, 解释了该病治疗抵抗的可能机制, 从而为乳腺癌化疗药物如顺铂的药物抵抗提供新的解决方法[26]。通过对血液恶性肿瘤及小肠神经内分泌肿瘤患者的生物标志物检测发现, Npn2 呈现高表达水平, 提示在这些肿瘤中, Npn2 可能是有价值的生物标志物或潜在的治疗靶点[27] [28]。Npn2 除了参与肿瘤的侵袭和转移外, 还可能是肿瘤特异性死亡的独立预后标志物[29]。对于免疫性疾病, Npn2 主要通过减少淋巴管生成 VEGFR-3/Npn2 受体信号传导阻碍淋巴管生成而发挥作用[30]。那么, Npn2 在肿瘤、免疫系统中的作用及涉及的相关通路等是否在神经系统疾病中也有类似的作用值得更深入的研究。

4. 结论

神经系统疾病的病因涉及遗传、基因突变、感染、肿瘤、免疫等诸多因素, Npn2 作为 Sema 家族的受体, 在海马主要神经元发育过程中神经元的定位、迁移、控制树突和棘突发育、兴奋性突触形成、和兴奋性神经传递具有重要作用, 其基因多态性与孤独症、注意力缺陷多动障碍、癫痫、智力发育障碍、脑性瘫痪、周围神经退行性变等神经系统疾病相关。相信经过不断研究, Npn2 与神经系统疾病相关的病理生理学、基因机制、分子机制的神秘面纱将被逐渐揭开, 从而为神经系统疾病的诊断及治疗的研究提供新的思路 and 方向, 最终为患者带来福音。

参考文献

- [1] Gammill, L.S., Gonzalez, C. and Bronner-Fraser, M. (2007) Neuropilin 2/Semaphorin 3F Signaling Is Essential for Cranial Neural Crest Migration and Trigeminal Ganglion Condensation. *Developmental Neurobiology*, 67, 47-56. <https://doi.org/10.1002/dneu.20326>

- [2] Lumb, R., Buckberry, S., Secker, G., *et al.* (2017) Transcriptome Profiling Reveals Expression Signatures of Cranial Neural Crest Cells Arising from Different Axial Levels. *BMC Developmental Biology*, **17**, 5. <https://doi.org/10.1186/s12861-017-0147-z>
- [3] Ng, T., Hor, C.H.H., Chew, B., *et al.* (2016) Neuropilin 2 Signaling Is Involved in Cell Positioning of Adult-Born Neurons through Glycogen Synthase Kinase-3 Beta (GSK3 beta). *The Journal of Biological Chemistry*, **291**, 25088-25095. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.755215>
- [4] Tran, T.S., Carlin, E., Lin, R., *et al.* (2013) Neuropilin2 Regulates the Guidance of Post-Crossing Spinal Commissural Axons in a Subtype-Specific Manner. *Neural Development*, **8**, 15. <https://doi.org/10.1186/1749-8104-8-15>
- [5] Pignata, A., Ducuing, H., Boubakar, L., *et al.* (2019) A Spatiotemporal Sequence of Sensitization to Slits and Semaphorins Orchestrates Commissural Axon Navigation. *Cell Reports*, **29**, 347-362.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.098>
- [6] Tomas, L., Mårten, R., Thomas, C., *et al.* (2017) Expression of Semaphorins, Neuropilins, VEGF, and Tenascins in Rat and Human Primary Sensory Neurons after a Dorsal Root Injury. *Frontiers in Neurology*, **8**, 49. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00049>
- [7] Rafee, M.A., Amarpal, P.K., *et al.* (2017) Guinea Pigs as an Animal Model for Sciatic Nerve Injury. *Neural Regeneration Research*, **12**, 452-457. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.202929>
- [8] Luisa, M., Sara, G., Fregnan, F., *et al.* (2018) Evaluation of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Family Member Expression after Peripheral Nerve Regeneration and Denervation. *Anatomical Record*, **301**, 1646-1656. <https://doi.org/10.1002/ar.23842>
- [9] Tan, C., Lu, N.-N., Wang, C.-K., *et al.* (2019) Endothelium-Derived Semaphorin 3G Regulates Hippocampal Synaptic Structure and Plasticity via Neuropilin-2/PlexinA4. *Neuron*, **101**, 920-937.e13. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.12.036>
- [10] Wang, Q., Chiu, S.-L., Koropouli, E., *et al.* (2017) Neuropilin-2/PlexinA3 Receptors Associate with GluA1 and Mediate Semaphorin 3F-Dependent Homeostatic Scaling in Cortical Neurons. *Neuron*, **96**, 1084-1098.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.10.029>
- [11] Amy, K.Y. and Ip, N.Y. (2017) Homeostatic Scaling of AMPA Receptors by Semaphorin. *Neuron*, **96**, 955-958. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.025>
- [12] Mohan, V., Sullivan Chelsea, S., Guo, J.M., *et al.* (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>
- [13] Mohan, V., Wade Sarah, D., Sullivan, C.S., *et al.* (2019) Close Homolog of L1 Regulates Dendritic Spine Density in the Mouse Cerebral Cortex Through Semaphorin 3B. *Journal of Neuroscience*, **39**, 6233-6250. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2984-18.2019>
- [14] Li, Z., Jagadapillai, R., Gozal, E., *et al.* (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>
- [15] Maxime, A., Edward, M., Carol, E., *et al.* (2019) Neuropilin 2 Signaling Mediates Corticostriatal Transmission, Spine Maintenance, and Goal-Directed Learning in Mice. *Journal of Neuroscience*, **39**, 8845-8859. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1006-19.2019>
- [16] Marziyeh, H., Farhad, M., Elham, B., *et al.* (2017) Neuropilin-2 rs849563 Gene Variations and Susceptibility to Autism in Iranian Population: A Case-Control Study. *Metabolic Brain Disease*, **32**, 1471-1474. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0024-2>
- [17] Gant John, C., Oliver, T., Blalock Eric, M., *et al.* (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>
- [18] Smith Taylor, F., Anastopoulos, A.D., Garrett, M.E., *et al.* (2014) Angiogenic, Neurotrophic, and Inflammatory System SNPs Moderate the Association between Birth Weight and ADHD Symptom Severity. *Neuropsychiatric Genetics, Part B of the American Journal of Medical Genetics*, **165**, 691-704. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32275>
- [19] Dong, W.W., Qiu, C., Gong, D.W., *et al.* (2019) Proteomics and Bioinformatics Approaches for the Identification of Plasma Biomarkers to Detect Parkinson's Disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **18**, 2833-2842. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7888>
- [20] Kasumi, I., Fumiaki, I., Haruki, T., *et al.* (2017) Nrp2 Is Sufficient to Instruct Circuit Formation of Mitral-Cells to Mediate Odour-Induced Attractive Social Responses. *Nature Communications*, **8**, 15977. <https://doi.org/10.1038/ncomms15977>
- [21] 王柯默, 刘学伍. 癫痫发作诱导 Wnt/ β -连环蛋白信号通路的变化——新型抗癫痫治疗的潜在靶点[J]. 癫痫杂志,

2019, 5(4): 285-288.

- [22] Stephan, N. and Eble Johannes, A. (2020) Neuropilin: Handyman and Power Broker in the Tumor Microenvironment. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1223**, 31-67. https://doi.org/10.1007/978-3-030-35582-1_3
- [23] Zhang, H.Y., Wang, R.Y. and Wang, M.X. (2019) miR-331-3p Suppresses Cell Invasion and Migration in Colorectal Carcinoma by Directly Targeting NRP2. *Oncology Letters*, **18**, 6501-6508. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11029>
- [24] Lv, T., Wu, X.Q., Sun, L.J., et al. (2017) p53-R273H Upregulates Neuropilin-2 to Promote Cell Mobility and Tumor Metastasis. *Cell Death & Disease*, **8**, e2995. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.376>
- [25] Suzuki, H.I., Katsura, A., Mihira, H., et al. (2017) Regulation of TGF- β -Mediated Endothelial-Mesenchymal Transition by microRNA-27. *Journal of Biochemistry*, **161**, 417-420. <https://doi.org/10.1093/jb/mvx017>
- [26] Elaimy Ameer, L., Amante John, J., Zhu, L.J., et al. (2019) The VEGF Receptor Neuropilin 2 Promotes Homologous Recombination by Stimulating YAP/TAZ-Mediated Rad51 Expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 14174-14180. <https://doi.org/10.1073/pnas.1821194116>
- [27] Wei, L., Li, H., Tamagnone, L., et al. (2019) Semaphorins and Their Receptors in Hematological Malignancies. *Frontiers in Oncology*, **9**, 382. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00382>
- [28] Bollard, J., Patte, C., Radkova, K., et al. (2019) Neuropilin-2 Contributes to Tumor Progression in Preclinical Models of Small Intestinal Neuroendocrine Tumors. *The Journal of Pathology*, **249**, 343-355. <https://doi.org/10.1002/path.5321>
- [29] Angelika, B., Michael, F., Martina, R., et al. (2019) Neuropilin-2 Is an Independent Prognostic Factor for Shorter Cancer-Specific Survival in Patients with Acinar Adenocarcinoma of the Prostate. *International Journal of Cancer*, **146**, 2619-2627. <https://doi.org/10.1002/ijc.32679>
- [30] Mirko, M., Eloisa, R., Irene, R., et al. (2019) Systemic Sclerosis Serum Significantly Impairs the Multi-Step Lymphangiogenic Process: *In Vitro* Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 6189. <https://doi.org/10.3390/ijms20246189>