

# Npn2与其细胞因子VEGF、Sema3F的相关性

吕 婷, 杨光路\*

内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2022年7月15日; 录用日期: 2022年8月10日; 发布日期: 2022年8月17日

## 摘 要

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一个家族, 包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E和胎盘生长因子。神经毡蛋白(Neuropilin, Npn)是一类分子量为120~140 KD的I型跨膜蛋白, 可参与机体的一系列生理和病理过程。信号素蛋白(Semaphorin Proteins, SIMAs)最初被认为是神经发育过程中排斥和吸引的神经引导线索。Npn2与其细胞因子VEGF、Sema3F参与多种中枢神经系统疾病, 本文主要探讨其三者各自的功能及其关系。

## 关键词

血管内皮生长因子, VEGF, Npn2, Sema3F

# Correlation between Npn2 and Its Cytokines VEGF and Sema3F

Ting Lv, Guanglu Yang\*

Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jul. 15<sup>th</sup>, 2022; accepted: Aug. 10<sup>th</sup>, 2022; published: Aug. 17<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Vascular endothelial growth factor (vascular endothelial growth factor, VEGF) is a family that includes VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, and placental growth factor. Neurofelt protein (Neuropilin, Npn) is a type I transmembrane protein with molecular weight of 120~140 KD, which can participate in a series of physiological and pathological processes. The signaling proteins (Semaphorin Proteins, SIMAs) were originally thought to be neuro-guiding cues of rejection and attraction during neural development. Npn2 and its cytokines VEGF and Sema3F are involved in a variety of central nervous system diseases.

\*通讯作者。

## Keywords

Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF, Npn2, Semaphorin 3F

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. 引言

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)由星形胶质细胞分泌, 与内皮受体结合, 激活下游通路从而调节血管生成。在人类中, 至少存在五种不同的 VEGF 亚型, 包括 VEGF-121/145/165/189/206, 每种亚型都有不同的氨基酸长度[1]。神经毡蛋白(Neuropilin, Npn)是神经毛细胞蛋白受体家族的一员; Npn2 也称为 Nr2, 是一种非酪氨酸激酶受体, 分泌型引导线索信号素 3F (semaphorin 3F, Semaphorin 3F)及其神经粘连蛋白-2(Npn-2)全受体介导皮层神经元的稳态可塑性, Semaphorin 3F/Npn-2 信号对细胞表面 AMPA 受体在神经元活性增加时的动态平衡下调至关重要, Npn2 与 AMPAR 相关, Semaphorin 3F 调节这种相互作用。因此, Semaphorin 3F/Npn2 信号既控制突触的发育, 又控制突触的可塑性[2] [3]。

## 2. 血管内皮生长因子及其功能

血管内皮生长因子(VEGF)是一个家族, 包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子(PGF)。通常 VEGF 即 VEGF-A。人类 VEGFA 基因由 8 个外显子组成, 由 7 个内含子 30、31 分隔。选择性外显子剪接最初被证明在信号序列切割 30、31 之后产生四种不同的异构体(VEGF121、VEGF165、VEGF189、VEGF206), 分别含有 121、165、189 和 206 个氨基酸。天然 VEGF 是一种 45 kDa 的肝素结合的同源二聚体糖蛋白, 其性质与 VEGF165 的性质非常一致。VEGF-A 可促进新生血管形成和使血管通透性增加, VEGF-B 在非新生血管形成的肿瘤中起作用, VEGF-C 和 VEGF-D 在癌组织的新生血管和新生淋巴管的形成过程中起作用, VEGF-E 也是一种潜在的新生血管形成因子, PGF 促新生血管形成, 使血管通透性增加, 在实验性脉络膜新生血管中 PGF 的表达明显增高[2] [3] [4]。

## 3. 神经毡蛋白及其功能

神经毡蛋白(Neuropilin, Npn)是一类分子量为 120~140 KD 的 I 型跨膜蛋白, 可参与机体的一系列生理和病理过程[4]。可溶性的 Neuropilin 在 CSF 中释放, 并与 Semaphorin 3s 形成复合物, 与顶端祖细胞的丛蛋白结合。首先利用原位杂交和免疫标记技术在胚胎脑切片上研究 Neuropilin 受体 Npn1 和 Npn2 的表达, 再用这两种方法, 在端脑背侧皮质板观察到 Npn1 和 Npn2, 这表明 Npn 在分化的神经元中表达[5]。Neuropilins 招募信号辅助受体, 如 A 型神经丛蛋白(PLXNA1-4)和血管内皮生长因子受体(VEGFR1-R2)来控制轴突引导、血管生长和运动神经元迁移[6]。

## 4. 分泌型引导线索信号素 3F (Semaphorin 3F)

信号素, 也被称为塌陷素, 最初被认为是一个基因家族, 编码神经系统胚胎发育的指导分子。信号素 3 类由 7 种可溶性蛋白组成, 分子量为 1~100 kDa (字母 a~g), 由多种细胞分泌, 包括上皮细胞、神经元和特定的肿瘤细胞[7]。信号素蛋白(Semaphorin Proteins, SIMAs)最初被认为是神经发育过程中排斥和吸引的神经引导线索。大多数脊椎动物分泌的 SIMA 并不直接与丛蛋白结合, 而是与神经粘连蛋白(Npn)

共受体结合, 与 A 类从蛋白受体一起构成分泌的 Sema 全受体。例如, 在神经发育期间, 分泌的信号素 Sema3F 通过由 Npn2 和 PlexA3 组成的全感受器复合体发出排斥引导事件信号, 这对轴突模式的形成至关重要。在哺乳动物神经发育后期, 信号素也起着调节树突形态、兴奋性和抑制性突触发生以及突触功能的作用。Sema3F 限制皮质锥体神经元顶端树突上的树突棘数量, 并调节这些神经元中兴奋性突触的形成和功能。此外, Sema3F 调节海马齿状回颗粒和 CA1 神经元的突触传递, Sema3F 联合受体 Npn2 富含成年小鼠前脑的突触后密度部分。此外, 相关的分泌性信号素 Sema3A 在体外调节海马神经元兴奋性突触传递, 5 类跨膜 SIMA 负性调节树突发育和海马齿状颗粒细胞突触发生, 4 类 SIMA 影响抑制性和兴奋性突触发生。SIMAS 及其受体在成人神经系统的表达增加了它们也可能影响成熟突触的突触功能和可塑性的可能性。Sema3F 及其 Npn2/PlexA3 受体复合物对细胞表面 AMPAR 水平的活性调节是必需的, 这揭示了分泌的信号素及其受体在响应神经活性变化的动态平衡突触可塑性中的新作用[8]。

## 5. 在神经系统中的应用

### 1) 与癫痫持续状态

癫痫持续状态癫痫持续状态(status epilepticus, SE)或称癫痫状态, 是癫痫连续发作之间意识未完全恢复又频繁再发, 或发作持续 30 分钟以上不自行停止。长时间癫痫发作, 若不及时治疗, 可因高热、循环衰竭或神经元兴奋毒性损伤导致不可逆的脑损伤, 致残率和病死率很高, 各种癫痫发作均可发生持续状态, 但临床以强直一阵挛持续状态最常见。全身性发作的癫痫持续状态常伴有不同程度的意识、运动功能障碍, 严重者更有脑水肿和颅压增高表现。血脑屏障功能受损会引起血管源性水肿, 从而升高颅内压并导致危及生命的情况。此外, 血管源性水肿的形成导致了患者和慢性癫痫大鼠出现耐药癫痫的恶化后果, 因为血管源性水肿增加了脑组织中一种药物外流转运体的活性。在 SE 诱导的血管源性水肿形成过程中, 各种血管活性物质对血管通透性产生影响。VEGF 是一种调节新生血管的生长因子, 通过解偶联内皮细胞-细胞连接导致血管通透性和水肿, 通过破坏血脑屏障完整性而引起血管源性水肿, VEGF 过度表达损害了血脑屏障的完整性, 导致血管通透性增加, 这可能导致癫痫持续状态后血管源性水肿的形成[9][10]。

### 2) 与阿尔兹海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)是影响老龄化人群的最常见的神经退行性疾病之一, 临床表现为记忆障碍、认知障碍和行为问题。一个可能参与 AD 血管改变的推定因素是血管内皮生长因子(VEGF)。在中枢神经系统中, VEGF 参与神经发育、血管生成和血管细胞通透性。许多研究人员已报道, 血管内皮细胞生长因子(VEGF)在低氧条件下上调, 在血管性痴呆和阿尔茨海默病(AD)的低灌注区皮质和白质中升高。VEGF 及其主要受体 VEGF 受体 1 (VEGFR1)和 2 (VEGFR2)在发育中的中枢神经系统均有表达[1]。

### 3) 与脆性 X 综合征

脆性 X 综合征(fragile X syndrome, FXS)是自闭症谱系障碍最常见的单基因病因, 也是最常见的遗传性智力低下形式。FXS 患者有各种生理、行为和认知异常, 包括语言混乱、多动、癫痫易感性增加和认知要求高的任务困难。在成人 FXS 脑中, 其中一种在 mTORC1 下游高表达的蛋白是 VEGF-A (血管内皮生长因子 A)。VEGF-A 是脑血管生长最重要的调节剂之一, 除了在血管内皮细胞上发现的显著的 VEGF-A 受体(VEGFR2)外, 在突触后的神经元密度上也发现了显著的 VEGF-A 受体(VEGFR2), 这些密度在基因上被移除后会阻碍恐惧条件反射的获得。这些研究表明, 除了在血管生长中发挥重要作用外, VEGF-A 还可以改变神经元的特性, 调节学习和记忆。为了支持神经元的作用, VEGF-A 刺激也被证明改变了 FXS 中被破坏的许多神经元特性。例如, 增加 VEGF-A 诱导轴突和树突的生长, 与 FXS 中观察到的树突棘和轴突物质的增加一致。此外, 长期的 VEGF-A 刺激会导致长期的抑郁状态, 这是一种分子形式的学习, 在 FXS 中是升高的[11]。

#### 4) 与癌症的关系

Npn2 参与了细胞内转运、抗凋亡信号和自噬, 并作为丛蛋白的共同受体, 介导信号素信号。除了丛状蛋白, Npn2 也是一种辅助受体, 可以增强对几种生长因子和各种介质(如 PDGF 和 VEGF)的反应。Npn2 沉默导致了持续的抗肿瘤效应, 部分原因是 VEGFR2 下调。血管内皮生长因子是由刺激血管生成和血管生成的细胞产生的。当血液循环不足时, VEGF 的过度表达可能导致疾病。肿瘤在没有足够的血液供应的情况下不可能超过有限的体积, 而 VEGF 可以促进血管内皮细胞的增殖, 在肿瘤血管生成和生长中发挥重要作用。相反, 在多种致癌信号通路激活的驱动下, 其异位表达带来了侵袭性的增强[2] [12] [13] [14]。

## 6. 总结与展望

VEGF 基因的偶数 1 个等位基因缺失会导致内皮细胞分化不足、血管形成不足和早期胚胎死亡。胚胎中 VEGF 的过度表达也是灾难性的, 这表明血管发育需要精确控制 VEGF 的表达。Npn1 和 Npn2 被鉴定为信号素的受体, 信号素是一种细胞外蛋白家族, 在轴突引导中起作用[15]。纹状体是基底神经节的主要输入结构, 接受皮层和丘脑的大量兴奋性输入。纹状体皮质输入的发育和维持对所有纹状体功能至关重要, 包括多种形式的感觉运动整合、学习和动作控制。引导线索 Sema3F 及其受体 Npn2, 在纹状体内含量丰富[16]。综上所述, Sema3F 及其受体 VEGF/Npn2 参与多种中枢神经系统疾病, 且在大脑皮层内含量丰富, 故需进一步了解深入研究 Sema3F 及其受体 VEGF/Npn2 与神经系统疾病的关系及其作用机制, 以此为切入点, 为各种中枢神经系统疾病提供更为广阔的诊治前景。

## 参考文献

- [1] Wang, P., Sui, H.-J., Li, Xi.-J., Bai, L.-N., Bi, J. and Lai, H. (2021) Melatonin Ameliorates Microvessel Abnormalities in the Cerebral Cortex and Hippocampus in a Rat Model of Alzheimer's Disease. *Neural Regeneration Research*, **16**, 787-794. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.295349>
- [2] 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>
- [3] Mitchell, S., Chiu, S.-L., Ginty, D.D., et al. (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>
- [4] 文思思. 神经纤毛蛋白及其配体的免疫调节机制[J]. 国际输血及血液学杂志, 2015, 38(2): 178-181. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2015.02.021>
- [5] Gerstmann, K., Kindbeiter, K., Telley, L., Bozon, M., Charoy, C., Jabaudon, D., Moret, F. and Castellani, V. (2020) An Unconventional Cerebrospinal Fluid-Derived Semaphorin-Signalling Regulates Apical Progenitor Dynamics in the Developing Neocortex.
- [6] 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**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s12861-017-0147-z>
- [7] Sun, Y., Liegl, R., Gong, Y., et al. (2017) Sema3f Protects against Subretinal Neovascularization *in Vivo*. *EBioMedicine*, **18**, 281-287. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.026>
- [8] Wang, Q., Chiu, S.-L., Koropouli, E., et al. (2017) Neuropilin-2/PlexinA3 Receptors Associate with GluA1 and Mediate Sema3F-Dependent Homeostatic Scaling in Cortical Neurons. *Neuron*, **96**, 1084-1098.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.10.029>
- [9] Kim, J.-E. and Kang, T.-C. (2017) TRPC3- and ET(B) Receptor-Mediated PI3K/AKT Activation Induces Vasogenic Edema Formation Following Status Epilepticus. *Brain Research*, **1672**, 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.07.020>
- [10] Weis, S.M. and Chesh, D.A. (2005) Pathophysiological Consequences of VEGF-Induced Vascular Permeability. *Nature*, **437**, 497-504. <https://doi.org/10.1038/nature03987>
- [11] Belagodu, A.P., Fleming, S. and Galvez, R. (2017) Neocortical Developmental Analysis of Vasculature and Their

- 
- Growth Factors Offer New Insight into Fragile X Syndrome Abnormalities. *Developmental Neurobiology*, **77**, 1321-1333. <https://doi.org/10.1002/dneu.22514>
- [12] 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>
- [13] Bollard, J., Patte, C., Radkova, K., Massoma, P., Chardon, L., Valantin, J., Roche, C., *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>
- [14] Yang, J.-Y., Li, Y., Wang, Q., *et al.* (2020) MicroRNA-145 Suppresses Uveal Melanoma Angiogenesis and Growth by Targeting Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog and Vascular Endothelial Growth Factor. *Chinese Medical Journal*, **133**, 1922-1929. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000875>
- [15] Shen, J.K., Samul, R., Zimmer, J., *et al.* (2004) Deficiency of Neuropilin 2 Suppresses VEGF-Induced Retinal Neovascularization. *Molecular Medicine*, **10**, 12-18. <https://doi.org/10.2119/2004-00017.Campochiaro>
- [16] Maxime, A., Edward, M., Carol, E., *et al.* (2019) Neuropilin 2 Signaling Mediates Corticostriatal Transmission, Spine Maintenance, and Goal-Directed Learning in Mice. *The Journal of Neuroscience*, **39**, 8845-8859. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1006-19.2019>