

Sema3F作用在神经元上引起改变的下游因子

杨雨佳^{1*}, 赵璐^{1*}, 杨泽睿¹, 胡可鑫¹, 张顺禹¹, 杨光路^{2#}

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院儿科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年1月8日; 录用日期: 2025年2月1日; 发布日期: 2025年2月10日

摘要

信号素(Semaphorin)作为一组多功能的蛋白质, 占据神经系统功能发育的关键, 包括对调节突触形成和神经元的生长的同时, 还参与调控细胞周期、影响细胞形态的转变, 以及在肿瘤学中, 它们能够影响肿瘤细胞的生长、侵袭和转移, 以及在免疫反应中发挥作用。信号素(Semaphorin, SEMA)是一类分泌型、膜结合型或糖磷脂酰肌醇锚定的糖蛋白, 与神经发育、轴突引导、骨分化、心血管系统以及癌症等相关。Sema3F (Semaphorin 3F)是信号素家族轴突引导分子的一种分泌型, 参与神经元的发育。Sema3F及其受体神经纤毛蛋白-2在胚胎小鼠大脑区域(包括嗅球、海马体和大脑皮层)中以互斥方式表达。Sema3F作用在神经元上, 可引起下游因子的改变, 包括CREBBP、CREB、VEGF等, 能够下调P53表达、影响GABA能系统、下调RacGTP水平、促进CRMP2磷酸化等。本文通过综述的方法, 对Sema3F在神经元下游因子进行叙述, 为研究Sema3F在神经元中的功能提供帮助。

关键词

Sema3F, CREBBP, CREB, VEGF

Downstream Factors That Cause Changes in Neurons When Sema3F Acts on Them

Yujia Yang^{1*}, Lu Zhao^{1*}, Zerui Yang¹, Kexin Hu¹, Shunyu Zhang¹, Guanglu Yang^{2#}

¹The First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Pediatric Department, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jan. 8th, 2025; accepted: Feb. 1st, 2025; published: Feb. 10th, 2025

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杨雨佳, 赵璐, 杨泽睿, 胡可鑫, 张顺禹, 杨光路. Sema3F作用在神经元上引起改变的下游因子[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 54-59. DOI: 10.12677/jcpm.2025.41009

Abstract

Semaphorin, as a group of multifunctional proteins, plays a crucial role in the functional development of the nervous system. It not only regulates synapse formation and the growth of neurons but also participates in the regulation of the cell cycle, influences the transformation of cell morphology. Moreover, in oncology, it can affect the growth, invasion and metastasis of tumor cells and also plays a role in immune responses. Semaphorin (SEMA) is a type of secreted, membrane-bound or glycosylphosphatidylinositol-anchored glycoprotein, which is related to neural development, axon guidance, bone differentiation, the cardiovascular system and cancer, etc. Sema3F, a secreted form of the axon guidance molecules in the Semaphorin family, is involved in the development of neurons. Sema3F and its receptor neuropilin-2 are expressed in a mutually exclusive manner in the brain regions (including the olfactory bulb, hippocampus and cerebral cortex) of embryonic mice. When Sema3F acts on neurons, it can cause changes in downstream factors, including CREBBP, CREB, VEGF, etc. It can downregulate the expression of P53, affect the GABAergic system, downregulate the level of RacGTP and promote the phosphorylation of CRMP2, etc. Through the method of review, this article describes the downstream factors of Sema3F in neurons, aiming to provide assistance for the research on the functions of Sema3F in neurons.

Keywords

Sema3F, CREBBP, CREB, VEGF

Copyright © 2025 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. Sema3F 介绍

信号素 3F (Semaphorin 3F, Sema3F) 是分泌型 Semaphorins3 亚家族的轴突导向分子[1], 可排斥轴突并破坏生长锥[2]。Sema3F 有可能到达其他邻近细胞类型, 特别是肾脏近端小管, 因为这种上皮细胞与小管周围毛细血管密切相关[3]。Sema3F 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, 作为化学排斥剂或化学吸引剂, 它们通常参与神经元网络和轴突外生长的建立, 是从人类染色体 3p21 中分离出来的, 该区域通常在小细胞肺癌中被删除, 随后被证明是一种肿瘤抑制因子。Sema3F 在上皮细胞中表达, 是神经纤蛋白-2 (Nrp2) 受体的配体, 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[4]。SEMA 家族至少包括 20 个成员, 广泛分布于神经系统, 该家族成员的异常表达与肿瘤的生长有关[5]。所有 Sema 分子以 N 端“Sema”区为突出特征, 该区有 400~500 个氨基酸并包含多个二硫键, 由 7 叶片状 β 螺旋折叠区构成, 类似 α -整合素的胞外区, 其内可见酪氨酸受体激酶 Met 和 Ron 的结合区, 是进行信号传导的分子基础[6]。Sema3F 是一个同源二聚体, NPN-2 和 PlexinA 是其高亲和性受体, 三者结合形成复合体传导胞内信号[6]。Sema3F 位于染色体短臂 3p21.3 上的等位基因, 在肿瘤的发生发展过程中经常表达缺失, 并且通过多种机制影响着肿瘤的微环境, 提示 Sema3F 在肿瘤的生物行为有负性调节作用。一项研究指出[7], 颅内动脉瘤患者血清 Sema3E 水平与病情严重程度关系密切。血清 Sema3E 水平是动脉瘤患者介入治疗的预后影响因素, 高 Sema3E 水平可作为预测动脉瘤介入治疗后不良结局的生物标记物。

2. Sema3F 对下游因子影响

1) Sema3F 对下游因子 CREBBP 的影响

CREBBP 基因全长约 155kb, 编码产生 CREB (cAMP 效应元件结合蛋白) 结合蛋白(CBP), 一种由 2441 个氨基酸组成的核蛋白, 分子量有 26531Da。CBP 是一种大的多功能转录辅激活蛋白, 在多数细胞中表达并调节各细胞过程, 还具有组蛋白乙酰胺转移酶活性[8][9]。该基因普遍表达并参与许多不同转录因子的转录共激活。据相关实验结果统计, 在大鼠海马神经元中, Sema3F 的添加导致 CREBBP 在 DNA 和 RNA 层面上的表达均有所增加, 并且在该通路中 HIG-1 α 和 VEGF 的表达也上调[8]。随着 Sema3F 作用时间的推移, CREBBP mRNA 的表达呈先下降后上升, CREBBP 蛋白的表达同样呈先下降后升高的趋势。CBP 可诱导苔藓纤维出芽, 在加入 Sema3F 后, 早期其 mRNA 表达下降, 研究表明 Sema3F 可通过抑制 CREBBP 的表达来抑制苔藓纤维出芽和癫痫的发生[9]。

2) Sema3F 对下游因子 CREB 影响

CREB, 全称为 cAMP 反应元件结合蛋白, 属于丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族的重要成员, 同时也是转录因子家族中的亮氨酸拉链类成员[10]。环腺苷酸(Cyclic Adenosine Monophosphate cAMP)反应元件结合蛋白 1 (cAMP-Response Element Binding Protein, CREB)是一种 43kDa 刺激诱导的转录因子, 可能控制了 400 多个基因, 它可以与 CRE 序列 TGACGTCA 或保守的半 CRETGACG 结合[11]。此外, CREB 可调节许多中枢神经系统功能, 包括神经发生、神经元存活和神经元激活等。组成型 CREB 活性是神经祖细胞扩增和存活是必需的[12]。相关实验研究表明, 在加入 Sema3F 后 CREB DNA 和 mRNA 均差异性表达且上调。CREB 活化介导 VEGF-A 保护神经元和脑血管内皮细胞。实验发现, 加入 Sema3F 的实验组 VEGF 基因和 mRNA 表达量以及 CREB DNA 和 mRNA 表达量都呈现上调。由此确定, CREB 可能在 Sema3F 介导的 VEGF 表达上调中发挥作用[10]。

3) Sema3F 对 VEGF 影响

血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, 简称 VEGF), 亦称为血管通透性因子(Vascular Permeability Factor), 是一种具有高度特异性的信号蛋白, 它主要作用于血管内皮细胞, 发挥促进血管通透性增加及新血管形成的关键作用。一方面, VEGF 在体内和体外都能促进广泛的神经元功能[10], 促进肌动蛋白聚合, 促进神经细胞生长及神经再生, 具有神经保护作用, 也能促进神经血管单元的重构和脑修复[13]。相关文献阐明, VEGF 是通过促进内皮细胞的迁移和有丝分裂, 进而来促进血管的生成; Sema3F 是血管生成抑制剂, Sema3F 与 Npn-1 结合时, 与 VEGF 竞争来抑制 VEGF 与 Npn-1 的结合, 抑制血管生成[13]。VEGF 在生理上由肿瘤细胞和处于缺氧状态的肿瘤周围组织分泌[14]。有实验证明, VEGF 在中枢神经系统和周围神经系统中, 参与了神经保护和神经再生机制, 且 VEGF 不仅使神经元存活, 对其他细胞也有保护作用[15]。另一方面, Sema3F 能够抑制肿瘤, 而 VEGF 促进肿瘤生长, 二者之间的联系及作用可以存在于肿瘤方面。在正常生理情况下, 血管生成受到严格调控, VEGF 主要参与胚胎发育、伤口愈合等过程的血管生成。而在肿瘤环境中, 肿瘤细胞会产生 VEGF, 导致肿瘤血管异常增生, 这些新的血管为肿瘤生长提供营养物质, 支持肿瘤细胞的生长繁殖。根据实验得出, 当以最适浓度 Sema3F 作用于原代大鼠海马神经元时, VEGF mRNA 表达和蛋白质表达升高, 可以证明 Sema3F 和 VEGF 在神经元上具有相关性[10]。当神经元生长锥塌陷时, 最适浓度的 Sema3F 作用于原代大鼠海马神经元后, VEGF 因子浓度迅速提高。因此, Sema3F 会影响 VEGF 的分泌[13]。在原代大鼠海马神经元的实验结果总结出, 在转录水平上, Sema3F 可以抑制 VEGF mRNA 的表达和 VEGF 蛋白的合成[16]。

4) Sema3F 下调 P53 表达

P53 为肿瘤抑制蛋白, 属于最早发现的肿瘤抑制基因之一。包括转录激活结构域、脯氨酸富集结构

域、DNA 结合结构域、四聚化结构域和羧基末端结构域,能够发挥 DNA 损伤修复、细胞周期阻滞、细胞凋亡等一系列功能[17]。P53 亚型在原代海马神经元的轴突生长锥中高度特异性表达, p53 过表达使生长锥增大,而抑制剂、小干扰 RNA 或显性阴性形式抑制 p53 功能从而导致生长锥塌陷[18]。P53 缺陷的小鼠呈现出神经管闭合的缺陷和高频神经元异常, p53 与神经元特异性转录因子相互作用可能促进神经元存活,是细胞生长和分化的关键,也是多功能协调剂[18]。一系列研究表明 p53 可以促进神经元生长锥延伸,而 Sema3F 下调 p53 的表达诱导生长锥的塌陷,这一过程可能与 CREBBP 有关系。P53 的过度表达则会减弱 Sema3F 诱导的轴突生长锥塌陷[8]。

5) Sema3F 下调 RacGTP 水平

RacGTP 是一种 GTP 酶激活蛋白,是重要的生物分子,在细胞信号传导和生物过程中扮演关键角色。RacGTP 属于 Rac 家族成员,通过调节细胞形态和运动来影响细胞功能。RacGTP 酶激活蛋白 1 (Recombinant Rac-GTPase Activating Protein 1, RacGTP1)能够影响 RacGTP 活性,进而影响细胞生长、分化、和迁移等生物学过程,是 RacGTP 的重要调节因子。一项实验结果指出,使用 P21 蛋白(Rho GTPase, Cdc42/Rac)激活激酶 1 (P21-Activated Kinases, PAK1)的 P21 结合域(Platform-Based Design, PBD)对 Rac/Cdc42-GTP 进行了免疫细胞化学检测,并对照处理。当用 Sema3F 处理培养的海马神经元时,轴突中激活的 Rac/Cdc42 显著减少[19]。可见, Sema3F 负调控 RacGTP 水平,即 Sema3F 下调海马神经元中的 RacGTP 水平[20]。Sema3F 发挥作用需要 Plexins A3 相互作用, Plexins A3 具有高度保守的 GTPase 激活蛋白, GTPases 能够影响细胞黏附和肌动蛋白子(GTPases 等)进行信号传导。

6) Sema3F 缺失与 GABA 能神经元减少有关

在神经发育的早期阶段,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,造成神经系统兴奋性与抑制性失衡。已被发现与细胞特异性的 GABA 能标志物在中间神经元及其神经突和 mRNA 水平上的减少有关。这种减少可能导致抑制性神经传递的不足,进而增加了癫痫发作的风险和自闭症样行为的出现[21]。经研究表明,缺乏 Sema3F 信号传导可能导致神经炎症和氧化应激[21]。

3. 总结

Sema3F 与多种疾病关系密切,例如自闭症[22]、癫痫[23]、结直肠癌[24]、肝细胞癌[25]、卵巢癌[26]等,同时,又与神经系统相关联,在神经系统的发育过程中起着关键作用。Sema3F 对神经元及其受体和下游因子有很大影响,通过全受体复合物,介导发育中的神经系统轴突导向。另外, SEMA3F 不仅可以作为生物标记物,还可以指导治疗决策。在结直肠癌模型中发现 Sema3F 是影响化疗敏感性的一个因素[24]。对 Sema3F 进行更深程度的研究,会让我们更清楚地认识到 Sema3F 在神经系统中的功能和作用机理。探寻 Sema3F 与其他信号通路之间的相互作用,可能发现 Sema3F 与相关其他疾病的联系,通过对 Sema3F 靶向药物的研发,也一定对癌症及其他疾病的治疗有所帮助。

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。综上所述, Sema3F 作用在神经元上,能够影响 CREBBP、CREB、VEGF、P53、RacGTP 以及 GABA 能神经元一系列下游因子,从而影响神经系统的发育及功能。

资金项目

1. 《癫痫大鼠模型中 Sema3F 与 VEGF 相关性研究》,国家自然科学基金项目,项目编号:8226050455;

2. 《蒙药朝伦雄胡-5 对难治性癫痫大鼠模型干预作用机制研究》，内蒙古医科大学面上项目，项目编号：YKD2022MS032；
3. 《周细胞调控血脑屏障通透性参与细菌性脑膜炎的机制研究》项目编号：2024SGGZ076；
4. 《原代大鼠海马神经元中 Sema3F 通过 Npn-2 受体介导 CREBBP 改变的研究》，大学生创新训练计划国家级创新训练项目，项目编号：202410132006。

参考文献

- [1] 时周云, 陈红晶, 钱琳玉, 等. SEMA3F 通过 CXCR4/JAK2/STAT3 通路抑制子宫内膜癌细胞增殖、侵袭、迁移及血管生成[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(7): 1218-1225.
- [2] Li, Q., Ma, N., Li, X., Yang, C., Zhang, W., et al. (2023) Reverse Effect of Semaphorin-3F on Rituximab Resistance in Diffuse Large B-Cell Lymphoma via the Hippo Pathway. *Chinese Medical Journal (England)*, **136**, 1448-1458.
- [3] Caceres, P. (2022) Endothelial Cell-Secreted Semaphorin 3F Promotes Proximal Tubule Cell Maturation and Polarization. *The FASEB Journal*, **36**. <https://doi.org/10.1096/fasebj.2022.36.s1.r4368>
- [4] Omari, J., Almazyad, A., Alfari, S., Balasubramanian, D., Colombo, D., Gao, Y., et al. (2022) Semaphorin-3F Deletion Prevents Oral Carcinogenesis. *The FASEB Journal*, **36**. <https://doi.org/10.1096/fasebj.2022.36.s1.r4052>
- [5] 高萌, 彭艳艳, 杭卫红, 等. 信号素在乳腺癌中的研究进展[J]. 癌症进展, 2024, 22(10): 1045-1048+1074.
- [6] 杨景, 吴峰, 卞修武, 等. SEMA3F 在肿瘤中的作用及其机制研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28(12): 1371-1374.
- [7] 谢昌纪, 杨辰龙, 周志宇, 等. 神经轴突导向因子 3E 与颅内动脉瘤介入栓塞术后 1 个月不良预后的关系[J]. 中国微创外科杂志, 2024, 24(3): 167-172.
- [8] 王婷. 原代大鼠海马神经元中 Sema3F 对 CREBBP 基因及转录水平影响的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2021.
- [9] 吕婷. Sema3F 在原代大鼠海马神经元中对 CREBBP 转录及蛋白表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2023.
- [10] 赵晶晶. 原代大鼠海马神经元中 Sema3F 与 CREB 在基因和转录水平的相关性[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2021.
- [11] Steven, A., Friedrich, M., Jank, P., Heimer, N., Budczies, J., Denkert, C., et al. (2020) What Turns CREB on? And off? And Why Does It Matter? *Cellular and Molecular Life Sciences*, **77**, 4049-4067. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03525-8>
- [12] Dinevska, M., Widodo, S.S., Cook, L., Styli, S.S., Ramsay, R.G. and Mantamadiotis, T. (2024) CREB: A Multifaceted Transcriptional Regulator of Neural and Immune Function in CNS Tumors. *Brain, Behavior, and Immunity*, **116**, 140-149. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.12.002>
- [13] 李彩霞. Sema3F 诱导原代大鼠海马神经元生长锥塌陷机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2019.
- [14] Dakowicz, D., Zajkowska, M. and Mroczko, B. (2022) Relationship between VEGF Family Members, Their Receptors and Cell Death in the Neoplastic Transformation of Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 3375. <https://doi.org/10.3390/ijms23063375>
- [15] Hecking, I., Stegemann, L.N., Theis, V., Vorgerd, M., Matschke, V., Stahlke, S., et al. (2022) Neuroprotective Effects of VEGF in the Enteric Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 6756. <https://doi.org/10.3390/ijms23126756>
- [16] 额日和木其其格. 原代大鼠海马神经元中 Sema3F 对 VEGFmRNA 及蛋白表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2019.
- [17] 吴德轩, 吴臻, 王冬来. 突变体 p53 的翻译后修饰与“功能获得” [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2024, 40(8): 1043-1056.
- [18] Yang, G., Qu, X., Zhang, J., et al. (2012) Sema3F Downregulates p53 Expression Leading to Axonal Growth Cone Collapse in Primary Hippocampal Neurons. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **5**, 634-641.
- [19] Harrington, A.W., et al. (2011) Recruitment of Actin Modifiers to TrkA Endosomes Governs Retrograde NGF Signaling and Survival. *Cell*, **146**, 421-434.

-
- [20] Riccomagno, M.M., Hurtado, A., Wang, H., Macopson, J.G.J., Griner, E.M., Betz, A., *et al.* (2012) The RacGAP β 2-Chimaerin Selectively Mediates Axonal Pruning in the Hippocampus. *Cell*, **149**, 1594-1606. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.018>
- [21] 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>
- [22] Zhao, T., Huang, C., Zhang, Y., Zhu, Y., Chen, X., Wang, T., *et al.* (2024) Prenatal 1-Nitropyrene Exposure Causes Autism-Like Behavior Partially by Altering DNA Hydroxymethylation in Developing Brain. *Advanced Science*, **11**, e2306294. <https://doi.org/10.1002/advs.202306294>
- [23] Li, Y., Tong, F., Zhang, Y., Cai, Y., Ding, J., Wang, Q., *et al.* (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>
- [24] Tao, M., Ma, H., Fu, X., Wang, C., Li, Y., Hu, X., *et al.* (2022) Semaphorin 3F Induces Colorectal Cancer Cell Chemosensitivity by Promoting P27 Nuclear Export. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 899927. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.899927>
- [25] Ye, K., Ouyang, X., Wang, Z., Yao, L. and Zhang, G. (2020) SEMA3F Promotes Liver Hepatocellular Carcinoma Metastasis by Activating Focal Adhesion Pathway. *DNA and Cell Biology*, **39**, 474-483. <https://doi.org/10.1089/dna.2019.4904>
- [26] Joseph, D., Ho, S. and Syed, V. (2010) Hormonal Regulation and Distinct Functions of Semaphorin-3b and Semaphorin-3f in Ovarian Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, **9**, 499-509. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-09-0664>