

· 综述 ·

信号素 3 家族与糖尿病及其微血管并发症

毕会利 张慧娟

【摘要】 信号素最初被定义为神经系统发展中重要的轴突导向分子。近年来,研究发现,信号素 3 家族可通过影响胰岛素抵抗、炎性反应、病理性血管生成等过程参与糖尿病及糖尿病微血管病变,如糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病的发生、发展,并有望为糖尿病并发症提供新的治疗靶点。

【关键词】 信号素 3;糖尿病;糖尿病肾病;糖尿病视网膜病变

基金项目:黑龙江省自然科学基金(H2016040)

Class 3 semaphorins in diabetes mellitus and its microvascular complications Bi Huili, Zhang Huijuan. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Correspond author: Zhang Huijuan, Email: hydzhj@126.com

【Abstract】 Semaphorins are initially identified as axon guidance molecules crucial for the development of the nervous system. Afterward, numerous studies have shown that they regulate other physiological and pathological processes other than the nervous system. In recent years, the researchers found that the class 3 semaphorins can affect the occurrence and development of diabetes mellitus and its microvascular complications such as diabetic retinopathy, diabetic nephropathy by influencing the process of insulin resistance, inflammatory reaction and pathological angiogenesis, and are expected to provide new therapeutic targets for diabetic complications.

【Key words】 Semaphorin3; Diabetes mellitus; Diabetic retinopathy; Diabetic nephropathy

Fund program: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province of China(H2016040)

信号素(Semaphorin, Sema)家族有 30 多个成员,其主要包括分泌蛋白、跨膜蛋白及糖基磷脂酰肌醇交联蛋白,分为 8 个亚科:信号素 1A、信号素 1B 和信号素 2A 构成的第 1~2 家族,主要存在于无脊椎动物中;第 3~7 家族存在于脊椎动物中(除信号素 5C),第 8 家族和信号素 5C 主要是由病毒基因编码。由于其在神经系统的发育中起重要作用,它们最初被认为是一类经典的轴突导向分子^[1]。而越来越多的研究发现,信号素在许多器官及组织中发挥重要作用,如心血管发育、内分泌、肿瘤血管生成、免疫系统、骨形态、肾脏、呼吸系统等^[2-8]。信号素 3 家族是一种分泌的可溶性蛋白。研究证明,信号素 3 家族与糖尿病并发症密切相关,因此,本文就此作一综述。

1 信号素 3 家族及其受体

信号素的结构错综复杂,唯一共有结构是位于

N 末端长约 500 个氨基酸的信号素结构域,由七叶的 β -螺旋桨折叠而成,这对于信号素信号转导是必需的。信号素 3 家族由 7 个相对分子质量 >100 000 的可溶性分子(Sema3A~3G)组成,它们是由多种细胞分泌的蛋白质产生的,包括内皮细胞、上皮细胞、神经元细胞和特异性肿瘤细胞等。在信号素 3 家族中,N 末端结构域之后是 PSI(plexin-semaphorin-integrin)结构域、免疫球蛋白(Ig)样结构域和 C 末端碱基结构域,这些结构也是信号素 3 家族的特征所在。

神经丛蛋白(Plexins)和神经毡蛋白(neuropilins, Nrps)是信号素 3 家族最主要的受体^[9]。Plexins 是一类跨膜蛋白家族,可分为 A、B、C、D 4 个亚类,plexins 的细胞外区域由几个不同的部分组成,其中起中心作用的是信号素结构域,还有 3 个 PSI 和 4 个 IPT(immunoglobulin-like fold shared by plexins and transcription factors)组成的一系列结构域。而它们的细胞内区域则包含 GTP 酶激活蛋白(GTPase-activating protein),即 GAP 结构^[10]。Nrps 包括 Nrp-1 和 Nrp-2, Nrps 的胞外结构域含有 2 个补

体结合结构域(称为 a1、a2), 2 个凝血因子 V/VIII 同源结构域(b1、b2)和 MAM(meprin/A5-antigen/ptp-Mu)结构域(c)。a1、a2 与信号素 3 家族的信号素结构域相互作用,而 b1、b2 与 PSI 结构域及 Ig 样结构域相互作用。

2 信号素 3 家族与糖尿病

肥胖已经成为全球性、流行性疾病,而肥胖导致的胰岛素抵抗是代谢综合征的中心环节,后者会引发 β 细胞功能减退,最终导致 2 型糖尿病^[11]。在肥胖发生期间,内脏脂肪组织被大量的免疫细胞特别是巨噬细胞所浸润,引起代谢紊乱。初期,膨胀的脂肪组织会被广泛的重塑,而巨噬细胞浸润也可能有助于维持组织的稳态^[12]。然而,这些脂肪组织中的巨噬细胞可分泌一系列促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6,可促进全身胰岛素抵抗的发生和发展。

研究表明,信号素家族可通过对白细胞迁移、黏附和炎症反应产生不同的影响来参与免疫系统的调节^[13]。Shimizu 等^[14]的研究观察到高脂喂养小鼠的内脏脂肪组织中,信号素 3E 的表达选择性增加及血清信号素 3E 水平升高。该研究表明,信号素 3E 的表达定位于脂肪细胞,而其受体 PlexinD1 也在脂肪细胞和浸润的巨噬细胞上被发现。此外,信号素 3E 可通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶来上调巨噬细胞中促炎细胞因子的表达,并可通过阻断蛋白激酶 B 磷酸化来抑制脂肪细胞中的胰岛素信号转导。这些研究结果表明,信号素 3E 通过诱导巨噬细胞并直接影响脂肪细胞和浸润细胞的细胞内信号通路,诱导脂肪组织炎症反应,促进胰岛素抵抗的发生。另外,信号素 3E 过表达可诱导小鼠脂肪组织巨噬细胞的积累、胰岛素抵抗及葡萄糖耐量下降,而信号素 3E 缺失则改善了饮食诱导的脂肪组织炎症反应和代谢功能障碍。

3 信号素 3 家族与糖尿病微血管并发症

3.1 信号素 3 家族与糖尿病肾病 糖尿病肾病是糖尿病最重要的并发症之一,也是终末期肾病的重要原因。糖尿病肾病的发病涉及肾小球滤过功能的降低和形态学异常,即微量白蛋白尿、超滤过、肾小球基底膜增厚及肾小球硬化^[15]。信号素 3A 是信号素 3 家族的主要成员,在肾脏中,足细胞和输尿管芽细胞及肾小管细胞合成信号素 3A。信号素 3A 是肾小球过滤屏障和足细胞分化正常发育所必需的^[5]。但信号素 3A 功能增强可破坏狭缝隔膜,造成足突融合和白蛋白尿^[16]。另一方面,在信号素 3A 基因突变的糖尿病小鼠和注射了信号素 3A 抑制肽的糖

尿病小鼠中,都可以观察到其白蛋白尿减少、肾小球硬化和间质性纤维化也相应减轻,并且巨噬细胞浸润减少、肾脏促炎及促纤维化基因的表达减少,从而肾功能得到改善^[17]。有研究表明,信号素 3A 可促进晚期糖尿病结节性肾小球硬化,并导致大量白蛋白尿和肾功能衰竭^[18]。而最近 Kwon 等^[19]则通过检测血清信号素 3A 的表达,进一步表明血清信号素 3A 水平升高与糖尿病肾病患者的白蛋白尿密切相关,可能成为糖尿病肾病的潜在标志物。

研究表明,信号素 3G 可由肾脏足细胞分泌,信号素 3G 基因敲除糖尿病小鼠白蛋白尿增加,信号素 3G 缺乏也增强了包括趋化因子配体 2 和白细胞介素-6 在内的多种炎症细胞因子的表达^[20]。肾小球内的这些“慢性炎症反应”可能引起足细胞结构变化,而信号素 3E 也可促进炎症因子的表达^[14,20]。3.2 信号素 3 家族与糖尿病视网膜病变 研究者建立了视网膜病变模型,证明了在白细胞介素-1 β 的诱导下,视网膜中的缺氧的神经元可以特异性地分泌信号素 3A,导致新生血管从中心区向玻璃体转向,形成病理性血管丛^[21]。而此之前的研究则显示,信号素 3A 具有抗血管生成的特性,所以上述实验结果可能是由于视网膜神经元为了应对缺氧,分泌化学屏障(即信号素 3A)以消除新生血管,从而防止缺血性视网膜组织血运重建。这也就提出了神经元代谢与血管生成相耦联的直观证据。而另一项研究则证实,在缺血性视网膜病变的小鼠模型中,神经元衍生的信号素 3E 与其受体 PlexinD1 结合可以使血管生成方向正常化,避免形成病理性新生血管,并可抵消血管内皮生长因子诱导的血管生成作用。玻璃体内注射信号素 3E 蛋白可选择性地抑制视网膜外血管的异常生长,促进缺血视网膜血管正常再生^[22]。研究发现,糖尿病视网膜病变患者玻璃体液中信号素 3E 水平较正常人群降低^[23]。对链脲佐菌素诱导糖尿病小鼠的实验研究表明,糖尿病早期的视网膜神经元可诱导产生信号素 3A,并分布于视网膜的生理无血管区域。且其参与了内皮细胞屏障功能的减退,进而引发病理性血管通透性增加,视网膜血管屏障功能的降低导致血管性水肿和病理性视网膜增厚^[24]。血浆信号素 3A 水平可以作为糖尿病视网膜病变严重程度生物标志物^[19]。

早期的实验发现,信号素 3 家族除了参与神经系统的调节外,还参与视觉神经系统发育的调节,在新生儿和成年大鼠视网膜中存在信号素 3 家族的成员(3A、3B、3C、3E、3F)及其受体(Nrp-1、-2 及 plexins A1、A2)^[25]。信号素 3 可以影响视网膜神经节细胞

的凋亡。Buehler 等^[26]研究发现,信号素 3F 可在视网膜中表达,对视网膜和脉络膜血管具有抗血管生成作用。

综上所述,信号素家族可通过影响胰岛素抵抗、炎症反应、病理性血管生成等来参与糖尿病及其微血管并发症。但是,信号素 3 家族成员较多,尚有更多成员在糖尿病及其微血管并发症中的作用需要被发掘。信号素家族参与免疫反应,影响白细胞行为的同时,是否会影响其他的细胞因子,信号素 3 家族是否可通过影响视网膜神经节细胞的凋亡来参与糖尿病视网膜病变,肾脏是否可产生其他的家族成员,其他的家族成员又是否会影响糖尿病肾病的进展?因此,信号素 3 家族在糖尿病及微血管并发症中扮演着重要的角色,可能会成为糖尿病微血管并发症治疗中的一颗新星。

参 考 文 献

- [1] Nogi T, Yasui N, Mihara E, et al. Structural basis for semaphorin signalling through the plexin receptor [J]. *Nature*, 2010, 467 (7319): 1123-1127. DOI: 10. 1038/nature09473.
- [2] Liang Y, Wang W, Huang J, et al. Potential role of semaphorin 3A and its receptors in regulating aberrant sympathetic innervation in peritoneal and deep infiltrating endometriosis [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (12): e0146027. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0146027.
- [3] Hayashi M, Nakashima T, Taniguchi M, et al. Osteoprotection by semaphorin 3A [J]. *Nature*, 2012, 485 (7396): 69-74. DOI: 10. 1038/nature11000.
- [4] Movassagh H, Tatari N, Shan L, et al. Human airway smooth muscle cell proliferation from asthmatics is negatively regulated by semaphorin3A [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (49): 80238-80251. DOI: 10. 18632/oncotarget. 12884.
- [5] Tufro A. Semaphorin3a signaling, podocyte shape, and glomerular disease [J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29 (4): 751-755. DOI: 10. 1007/s00467-013-2743-x.
- [6] Neufeld G, Mumblat Y, Smolkin T, et al. The semaphorins and their receptors as modulators of tumor progression [J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 29: 1-12. DOI: 10. 1016/j. drup. 2016. 08. 001.
- [7] Plein A, Calmont A, Fantin A, et al. Neural crest-derived SEMA3C activates endothelial NRP1 for cardiac outflow tract septation [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125 (7): 2661-2676. DOI: 10. 1172/JCI79668.
- [8] Valdembrì D, Regano D, Maione F, et al. Class 3 semaphorins in cardiovascular development [J]. *Cell Adh Migr*, 2016, 10 (6): 641-651. DOI: 10. 1080/19336918. 2016. 1212805.
- [9] Janssen BJ, Malinauskas T, Weir GA, et al. Neuropilins lock secreted semaphorins onto plexins in a ternary signaling complex [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2012, 19 (12): 1293-1299. DOI: 10. 1038/nsmb. 2416.
- [10] Worzfeld T, Swiercz JM, Sentürk A, et al. Genetic dissection of plexin signaling *in vivo* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (6): 2194-2199. DOI: 10. 1073/pnas. 1308418111.
- [11] Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance [J]. *Cell*, 2013, 152 (4): 673-684. DOI: 10. 1016/j. cell. 2013. 01. 041.
- [12] Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2012, 15 (5): 635-645. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2012. 04. 001.
- [13] Takamatsu H, Kumanogoh A. Diverse roles for semaphorin-plexin signaling in the immune system [J]. *Trends Immunol*, 2012, 33 (3): 127-135. DOI: 10. 1016/j. it. 2012. 01. 008.
- [14] Shimizu I, Yoshida Y, Moriya J, et al. Semaphorin3E-induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity [J]. *Cell Metab*, 2013, 18 (4): 491-504. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2013. 09. 001.
- [15] Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93 (1): 137-188. DOI: 10. 1152/physrev. 00045. 2011.
- [16] Reidy KJ, Aggarwal PK, Jimenez JJ, et al. Excess podocyte semaphorin-3A leads to glomerular disease involving plexinA1-nephrin interaction [J]. *Am J Pathol*, 2013, 183 (4): 1156-1168. DOI: 10. 1016/j. ajpath. 2013. 06. 022.
- [17] Mohamed R, Ranganathan P, Jayakumar C, et al. Urinary semaphorin 3A correlates with diabetic proteinuria and mediates diabetic nephropathy and associated inflammation in mice [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92 (12): 1245-1256. DOI: 10. 1007/s00109-014-1209-3.
- [18] Aggarwal PK, Veron D, Thomas DB, et al. Semaphorin3a promotes advanced diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2015, 64 (5): 1743-1759. DOI: 10. 2337/db14-0719.
- [19] Kwon SH, Shin JP, Kim IT, et al. Association of plasma semaphorin 3A with phenotypes of diabetic retinopathy and nephropathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57 (7): 2983-2989. DOI: 10. 1167/iovs. 16-19468.
- [20] Ishibashi R, Takemoto M, Akimoto Y, et al. A novel podocyte gene, semaphorin 3G, protects glomerular podocyte from lipopolysaccharide-induced inflammation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25955. DOI: 10. 1038/srep25955.
- [21] Joyal JS, Sitaras N, Binet F, et al. Ischemic neurons prevent vascular regeneration of neural tissue by secreting semaphorin 3A [J]. *Blood*, 2011, 117 (22): 6024-6035. DOI: 10. 1182/blood-2010-10-311589.
- [22] Fukushima Y, Okada M, Kataoka H, et al. Sema3E-PlexinD1 signaling selectively suppresses disoriented angiogenesis in ischemic retinopathy in mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121 (5): 1974-1985. DOI: 10. 1172/JCI44900.
- [23] Kwon SH, Shin JP, Kim IT, et al. Aqueous levels of angiopoietin-like 4 and semaphorin 3E correlate with nonperfusion area and macular volume in diabetic retinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (5): 968-975. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2015. 01. 007.
- [24] Cerani A, Tetreault N, Menard C, et al. Neuron-derived semaphorin 3A is an early inducer of vascular permeability in diabetic retinopathy via neuropilin-1 [J]. *Cell Metab*, 2013, 18 (4): 505-518. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2013. 09. 003.
- [25] Sharma A, LeVaillant CJ, Plant GW, et al. Changes in expression of class 3 semaphorins and their receptors during development of the rat retina and superior colliculus [J]. *BMC Dev Biol*, 2014, 14: 34. DOI: 10. 1186/s12861-014-0034-9.
- [26] Buehler A, Sitaras N, Favret S, et al. Semaphorin 3F forms an anti-angiogenic barrier in outer retina [J]. *FEBS Lett*, 2013, 587 (11): 1650-1655. DOI: 10. 1016/j. febslet. 2013. 04. 008.

(收稿日期: 2017-06-27)