

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01014

• 综 述 •

# NPTX2 基因概述及其相关疾病

李 磊,张 玲,高 军,李兆申\*

第二军医大学长海医院消化内科,上海 200433

**[摘要]** Neuronal pentraxin II (NPTX2)属于神经元五聚体蛋白家族,但其分布广泛,不局限于神经系统。近来发现 NPTX2 与恶性神经胶质瘤、帕金森病、发作性睡病、药物成瘾、肺癌、胰腺癌等疾病的发生相关。本文综述了 NPTX2 及其在神经系统内外疾病中作用的研究进展。

**[关键词]** NPTX2 基因;NPTX2 蛋白;疾病

**[中图分类号]** R 74 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)09-1014-03

## Introduction of neuronal pentraxin II and related diseases

LI Lei, ZHANG Ling, GAO Jun, LI Zhao-shen\*

Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Neuronal pentraxin II (NPTX2) is a member of neuronal pentraxin family, but its distribution is not limited to the nervous system. Recent studies have shown that NPTX2 is associated with a number of diseases, including malignant gliomas, Parkinson's disease, narcolepsy, drug addiction, lung cancer, and pancreatic cancer. This article reviews the roles of NPTX2 in diseases of the nervous system and other systems.

**[Key words]** NPTX2 gene; NPTX2 protein; disease

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(9):1014-1016]

神经元五聚体蛋白是一类与 C 反应蛋白(CRP)和 SAP 具有同源性的蛋白家族,包括 NPTX1、NPTX2 和 NPTXR 等 3 个成员。它们的羧基半区与短型五聚蛋白有 50% 的一致性,大小约为短型五聚蛋白的 2 倍,三者共同定位于突触,调节突触的发生及其功能。NPTXR 是 NPTX1 和 NPTX2 的细胞膜受体,含有 49 个疏水氨基酸组成的跨膜区,将分泌出胞的 NPTX1 和 NPTX2 连接在细胞膜上。NPTX1 是一种相对分子质量为 47 000 的分泌性糖蛋白,其表达局限于小脑神经元、海马和大脑皮质。而 NPTX2 与 NPTX1 在大脑中含量不同,且分布广泛,不局限于神经元,近年来由于基因芯片技术的发展,发现其表达与许多疾病有关。下面主要就 NPTX2 和其表达蛋白的研究进展进行介绍。

### 1 NPTX2 基因概述

**1.1 NPTX2 的结构和基因定位** NPTX2 是 Hsu 和 Perin<sup>[1]</sup>于 1995 年为了分离 NPTX1 的人源性同源物,在筛选人脑 cDNA 文库时,克隆到的第 2 个神经元五聚体,其位于人染色体 7q21.3-q22.1,编码基因长 11 kb,至少有 4 个内含子。其表达的蛋白属于神经元五聚体蛋白家族,该家族其他成员有 NPTX1 和 NPTXR,它们与 CRP 和 SAP 一起同

属于五聚体家族,该家族因其有能够形成五聚体或十聚体的特性而得名,其中许多蛋白可以与多种配体结合后发挥不同的作用。NPTX2 蛋白有 1 个信号肽序列和 3 个 N 糖基化位点,推断其为一种分泌性的糖蛋白。NPTX2 和 NPTX1 高度同源(氨基酸水平 54% 一致性),在羧基端同源性达到了 69%,但与 apexin/p50 在 DNA 和氨基酸水平的同源性更高(88%),并且它们有 3 个恒定的糖基化位点和亮氨酸拉链结构的保守性(p50 158~169;NPTX2 161~172),说明它更有可能是豚鼠精子顶体蛋白的人同源物。

**1.2 NPTX2 的生化特性** NPTX2 具有五聚体家族的特性<sup>[2]</sup>:(1)由 5 个相同的非共价结合的亚单位呈放射状对称排列成五聚体或者十聚体,多聚体的形成不依赖于钙离子;(2)标志序列是 H-X-C-X-S/T-W-X-S/T(X 代表任何一种氨基酸);(3)依赖钙离子和各种配体结合,在钙离子存在的条件下,可以与太攀蛇毒素(太攀蛇毒素是一种强有力的异木防己碱毒素,作用于突触前来阻断神经肌肉传导)和腔内钙结合蛋白 TCBP49 结合<sup>[3]</sup>。它的这一特性常作为其分离纯化的一种方法。作为神经元五聚体蛋白家族的成员之一,NPTX2 蛋白可以和 NPTX1、NPTXR 结合形成异聚体。

**1.3 NPTX2 的分布、表达调节和功能** 通过 Northern blot

**[收稿日期]** 2009-05-24 **[接受日期]** 2010-03-30

**[基金项目]** 国家科技支撑计划(2006BAI02A12)。Supported by the National Key Technology R&D Program (2006BAI02A12)。

**[作者简介]** 李 磊,博士。E-mail: lileixh\_2007@163.com

\* 通讯作者(Corresponding author)。Tel: 021-81873241, E-mail: zhsl@81890.net

分析发现,与 *NPTX1* 局限分布于神经组织不同,*NPTX2* 的分布广泛,除了在神经系统的海马、大脑皮质和小脑中表达外,在睾丸、胰腺、肝、骨骼肌和心脏中均有表达,尤其在睾丸中表达最高<sup>[1]</sup>。也有实验表明在垂体后叶处也发现 *NPTX2* 的表达<sup>[4]</sup>,*NPTX2* 蛋白和 ADH 共同定位于一个大的分泌囊泡内。

其在神经元中的表达主要受突触活性的调节。在高频电刺激后,海马中的 *NPTX2* 表达迅速上升<sup>[5]</sup>。Fukumoto 等<sup>[6]</sup>的实验表明短期大量服用脱氧麻黄碱(MAP)的大鼠,其大脑额叶皮质 *NPTX2* mRNA 表达增加,而海马 mRNA 的表达下降。最近 Reti 等<sup>[4]</sup>发现在大鼠的垂体后叶 *NPTX2* 和 ADH 共存于突触囊泡内,垂体前叶其存在于多种含有激素的细胞中,这些细胞的共同特点是表达  $\alpha$  亚单位。各种可以促进抗利尿激素分泌的刺激包括血容量减少、脱水和内毒素,也可以提高 *NPTX2* 的血浆浓度。

*NPTX2*,又称神经元活性调节蛋白(NARP),对其功能的研究主要在神经系统。研究发现,其在促进兴奋性突触的形成和发育过程中的突触可塑性发挥重要作用<sup>[7]</sup>。*NPTX2* 具有钙离子依赖的凝集素结合活性,能够促进神经元树突的生长。与其受体结合的特性有助于其黏附于细胞膜上,调节突触前物质的摄取,在突触形成和重塑过程中可以调节突触中降解物质的摄取。

GRIA1~4 是 AMPA 受体的亚单位,均可以和 AMPA 结合,对已形成的突触的 AMPA 型谷氨酸受体,*NPTX2* 形成的同聚体或者异聚体可以通过与 AMPA 受体亚单位作用,调节它们的聚集和(或)运输,是一种细胞外的 AMPA 受体聚集因子。

*NPTX2* 具有促进体外培养的神经元树突过生长和促进神经元游走的作用。这一作用在对发育过程中的视觉系统的突触形成的研究中得到证实<sup>[8]</sup>。

Reti 等<sup>[4]</sup>研究发现,*NPTX2* 和 ADH 在垂体后叶的囊泡中共存,且刺激 ADH 分泌的因素也可以引起 *NPTX2* 的分泌,一个原因可能是 *NPTX2* 通过自分泌的方式调节位于 ADH 神经元的 AMPA 受体,从而调节 ADH 的分泌,还有一种可能,两者只是简单混合,互相独立,*NPTX2* 分泌入血参与外周组织中谷氨酸受体的调节,因为有实验发现在内皮细胞和免疫细胞中也存在谷氨酸受体<sup>[9]</sup>。

*NPTX2* 的广泛定位说明其作用不仅限于神经元,还需要进一步的研究发现。

## 2 *NPTX2* 和疾病的关系

### 2.1 神经系统疾病

2.1.1 恶性神经胶质瘤 研究发现一些恶性神经胶质瘤患者在接受血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂治疗后,其水肿和肿瘤负担无明显变化。其中存在一些 VEGF 失表达的恶性胶质细胞瘤,这些细胞瘤中,*NPTX2* 在水肿型患者中的表达明显高于非水肿型患者(约 7 倍),是水肿型肿瘤的预测指标<sup>[10]</sup>。*NPTX2* 与水通道 3 的表达关系密切,可能与某些非 VEGF 依赖的水肿性恶性神经胶质瘤有关<sup>[10]</sup>。

2.1.2 帕金森病 根据基因芯片总体基因表达谱的研

究<sup>[11]</sup>,*NPTX2* 是帕金森病中表达上调程度最高的一个基因,也是散发的帕金森病的 Lewy 小体和 Lewy 神经突的一个新的组成成分。*NPTX2* 有参与突触前物质清除的功能。在帕金森病中,突触功能的失调很明显,*NPTX2* 在 Lewy 小体中的出现可能与此有关。并且由于已经发现的 AMPA 受体是多巴胺能神经元非凋亡性细胞死亡的调节因素,且 *NPTX2* 与 AMPA 受体关系密切,所以 *NPTX2* 有可能是帕金森病通路失调中的一个重要角色。

2.1.3 发作性睡病<sup>[12]</sup> 伴随昏倒的发作性睡病与下丘脑神经肽 orexin A、B 的缺失有关。在正常脑组织 orexin 神经元中,发现有强啡肽原 mRNA 和 *NPTX2* 蛋白的表达,并且在发作性睡病患者的大脑中,强啡肽原 mRNA 和 *NPTX2* 蛋白的表达下降是和 orexin 神经元的缺失成比例的。虽然阻断 orexin 的信号传导可以制造出发作性睡病的动物模型,但不能排除强啡肽和 *NPTX2* 在疾病发生中的作用,可能它们的缺失是某些症状出现的原因,所以在对发作性睡病的治疗中,orexin 类似物合并强啡肽和 *NPTX2* 的治疗可能对疾病的恢复更有利。

2.1.4 孤独症 由于 AMPA 受体与孤独症的病理生理相关,且 *NPTX2* 参与了神经突的生长、突触的重塑、突触神经递质受体的聚集,在人类学习和大脑发育中发挥了一定的作用,考虑其可能与孤独症的发生有关,但是结果表明 *NPTX2* 基因的多态性在孤独症的发生中不起主要作用<sup>[13]</sup>。但是通过对一位有染色体平衡易位的孤独症患者染色体断裂点的生物信息学研究,发现了包括 *NPTX2* 在内的一系列候选基因。因此 *NPTX2* 和孤独症的关系还需要进一步研究证实<sup>[14]</sup>。

2.1.5 其他 由于 *NPTX2* 与 AMPA 型谷氨酸受体关系密切,所以许多与兴奋性突触有关的疾病或症状(听觉性痉挛、药物成瘾和戒断<sup>[15-17]</sup>)中,其表达均有一定的改变。Pacchioni 等<sup>[18]</sup>通过对 *NPTX2* 基因敲除小鼠的研究发现 *NPTX2* 可以通过调节 AMPA 受体的聚集参与可卡因诱导的神经适应性,在对不同抑郁症药物治疗的研究中也发现服药可以使脑部参与认知功能的海马和中枢区域的 *NPTX2* mRNA 表达大量增加<sup>[19]</sup>,说明其参与抗抑郁药物诱导的突触重塑。这些均说明其可能参与了多种神经系统疾病的发生发展。

2.2 神经系统外疾病 *NPTX2* 与神经系统外疾病的关系,大多是基因芯片提供的线索,目前的研究局限于对其表达变化的研究。

2.2.1 肺癌 在对小细胞肺癌(SCLC)的研究中发现有 *NPTXR* 的表达,由于 *NPTXR* 是 *NPTX2* 的受体,且 SCLC 有一定的神经内分泌特征,进一步研究发现 SCLC 细胞株中有 5 株可检测到 *NPTX2* mRNA 水平的表达,其中 DMS114 和 DMS273 细胞表达水平最高,但 CPH54A, DMS114 和 DMS273 都对浓度达到 200 nmol/L 的太攀蛇毒素有抵抗力,考虑可能在 SCLC 中,细胞 *NPTX2* 的表达和其对太攀蛇毒素的敏感性之间没有联系<sup>[20]</sup>。*NPTX2* 也可能通过其他机制参与了肺癌的发生发展。

2.2.2 胰腺癌 近几年的研究发现,除了经典遗传学的基因突变,不改变 DNA 序列的表现遗传学表达调控机制也在疾病发生发展中发挥作用,启动子 CpG 岛甲基化就可以在不改变 DNA 序列的情况下引起基因沉默。Sato 等<sup>[21]</sup>比较去甲基化

药物 5Aza-dC 处理前后 4 种胰腺癌细胞株和胰腺癌组织和正常胰腺组织基因甲基化谱后发现,在药物处理后 NPTX2 基因表达量上调,并且在胰腺癌组织中异常甲基化发生率较高,而正常组织中则很少发生甲基化。提示 NPTX2 基因表达的抑制可能与胰腺癌的发生有关。对胰腺癌早期病变各阶段的研究发现,在从 PanIN-1 到 PanIN-2 的发展过程中 NPTX2 甲基化率明显升高<sup>[22]</sup>,进一步说明 NPTX2 可能在胰腺癌发病早期发挥一定的作用,它在癌前病变就发生甲基化,一些研究利用这一特性对胰液和胰腺刷检样本中 NPTX2 基因甲基化进行了检测,发现该检测可以提高胰腺良恶性疾病的鉴别诊断的敏感性<sup>[23-25]</sup>。又有研究发现胰腺癌患者外周血 DNA 的 NPTX2 基因的甲基化水平高于健康人群<sup>[26]</sup>,为 NPTX2 成为胰腺癌早期诊断新指标和化疗新靶点提供了可能性。

### 3 结语与展望

总之, NPTX2 基因及其表达蛋白分布的广泛性说明其功能不只局限于神经系统。基因芯片技术的广泛应用,发现其可能参与了多种疾病的发生发展,从基因芯片我们只是发现其在基因水平表达的改变,而在蛋白质水平的改变及其改变机制和调控靶点及其在疾病中的作用还需要进一步研究。

### [参考文献]

- [1] Hsu Y C, Perin M S. Human neuronal pentraxin II (NPTX2): conservation, genomic structure, and chromosomal localization [J]. *Genomics*, 1995, 28: 220-227.
- [2] Goodman A R, Cardozo T, Abagyan R, Altmeyer A, Wisniewski H G, Vilcek J. Long pentraxins: an emerging group of proteins with diverse functions [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 1996, 7: 191-202.
- [3] Krikpatrick L L, Matzuk M M, Dodds D C, Perin M S. Biochemical interactions of the neuronal pentraxins. Neuronal pentraxin (NP) receptor binds to taipoxin and taipoxin-associated calcium-binding protein 49 *via* NP1 and NP2 [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 17786-17792.
- [4] Reti I M, Miskimon M, Dickson M, Petralia R S, Takamiya K, Bland R, et al. Activity-dependent secretion of neuronal activity regulated pentraxin from vasopressin neurons into the systemic circulation [J]. *Neuroscience*, 2008, 151: 352-360.
- [5] Tsui C C, Copeland N G, Gilbert D J, Jenkins N A, Barnes C, Worley P F. Narp, a novel member of the pentraxin family, promotes neurite outgrowth and is dynamically regulated by neuronal activity [J]. *J Neurosci*, 1996, 16: 2463-2478.
- [6] Fukumoto M, Iwata M, Shinbori C, Hazama G I, Shirayama Y, Kawahara R. Effects of acute administration of methamphetamine on Narp mRNA in rat brain [J]. *Addict Biol*, 2005, 10: 257-259.
- [7] O'Brien R J, Xu D, Petralia R S, Steward O, Haganir R L, Worley P. Synaptic clustering of AMPA receptors by the extracellular immediate-early gene product Narp [J]. *Neuron*, 1999, 23: 309-323.
- [8] Bjartmar L, Huberman A D, Ullian E M, Renteria R C, Liu X, Xu W, et al. Neuronal pentraxins mediate synaptic refinement in the developing visual system [J]. *J Neurosci*, 2006, 26: 6269-6281.
- [9] Boldyrev A A, Carpenter D O, Johnson P. Emerging evidence for a similar role of glutamate receptors in the nervous and immune systems [J]. *J Neurochem*, 2005, 95: 913-918.
- [10] Carlson M R, Pope W B, Horvath S, Braunstein J G, Nghiemphu P, Tso C L, et al. Relationship between survival and edema in malignant gliomas: role of vascular endothelial growth factor and neuronal pentraxin 2 [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 2592-2598.
- [11] Moran L B, Hickey L, Michael G J, Derkacs M, Christian L M, Kalaitzakis M E, et al. Neuronal pentraxin II is highly upregulated in Parkinson's disease and a novel component of Lewy bodies [J]. *Acta Neuropathol*, 2008, 115: 471-478.
- [12] Crocker A, Espana R A, Papadopoulou M, Saper C B, Faraco J, Sakurai T, et al. Concomitant loss of dynorphin, NARP, and orexin in narcolepsy [J]. *Neurology*, 2005, 65: 1184-1188.
- [13] Marui T, Koishi S, Funatogawa I, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, et al. No association between the neuronal pentraxin II gene polymorphism and autism [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31: 940-943.
- [14] Vincent J B, Choufani S, Horike S, Stachowiak B, Li M, Dill F J, et al. A translocation t(6;7)(p11-p12;q22) associated with autism and mental retardation: localization and identification of candidate genes at the breakpoints [J]. *Psychiatr Genet*, 2008, 18: 101-109.
- [15] Reti I M, Baraban J M. Opiate withdrawal induces Narp in the extended amygdala [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28: 1606-1613.
- [16] Reti I M, Crombag H S, Takamiya K, Sutton J M, Guo N, Dinenna M L, et al. Narp regulates long-term aversive effects of morphine withdrawal [J]. *Behav Neurosci*, 2008, 122: 760-768.
- [17] Crombag H S, Dickson M, Dinenna M, Johnson A W, Perin M S, Holland P C, et al. Narp deletion blocks extinction of morphine place preference conditioning [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34: 857-866.
- [18] Pacchioni A M, Kalivas P W. The role of AMPAR trafficking mediated by neuronal pentraxins in cocaine-induced neuroadaptations [J]. *Mol Cell Pharmacol*, 2009, 1: 183-192.
- [19] Bjartmar L, Alkhorri L, Ruud J, Mohammed A H, Marcusson J, Hallbeck M. Long-term treatment with antidepressants, but not environmental stimulation, induces expression of NP2 mRNA in hippocampus and medial habenula [J]. *Brain Res*, 2010, 1328: 25-33.
- [20] Poulsen T T, Pedersen N, Perin M S, Hansen C K, Poulsen H S. Specific sensitivity of small cell lung cancer cell lines to the snake venom toxin taipoxin [J]. *Lung Cancer*, 2005, 50: 329-337.
- [21] Sato N, Fukushima N, Chang R, Matsubayashi H, Goggins M. Differential and epigenetic gene expression profiling identifies frequent disruption of the RELN pathway in pancreatic cancers [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130: 548-565.
- [22] Sato N, Fukushima N, Hruban R H, Goggins M. CpG island methylation profile of pancreatic intraepithelial neoplasia [J]. *Mod Pathol*, 2008, 21: 238-244.
- [23] Matsubayashi H, Canto M, Sato N, Klein A, Abe T, Yamashita K, et al. DNA methylation alterations in the pancreatic juice of patients with suspected pancreatic disease [J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 1208-1217.
- [24] Park J K, Ryu J K, Lee K H, Lee J K, Yoon W J, Lee S H, et al. Quantitative analysis of NPTX2 hypermethylation is a promising molecular diagnostic marker for pancreatic cancer [J]. *Pancreas*, 2007, 35: e9-e15.
- [25] Parsi M A, Li A, Li C P, Goggins M. DNA methylation alterations in endoscopic retrograde cholangiopancreatography brush samples of patients with suspected pancreaticobiliary disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6: 1270-1278.
- [26] 曹佳, 高军, 杜奕奇, 李兆申, 龚燕芳, 林寒, 等. NPTX2 甲基化在胰腺癌中的定量检测及诊断应用 [J]. *第二军医大学学报*, 2008, 29: 1279-1283.
- Cao J, Gao J, Du Y Q, Li Z S, Gong Y F, Lin H, et al. Quantitative analysis of NPTX2 hypermethylation in pancreatic cancer and its application in diagnosis of pancreatic cancer [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2008, 29: 1279-1283.