

one alphabet / A. M. Bell, London: Simpkin, Marshall & Co., 1867. 126 c.

4. Carrier rates in the midwestern United States for GJB2 mutations causing inherited deafness. / G. E. Green, D. A. Scott, J. M. McDonald [et al.] // JAMA. – 1999. – V. 281. – No. 23. – P. 2211-6.

5. Castle, W. E. The genetics of multi-nippled sheep / W. E. Castle // Journal of Heredity. – 1924. – V. 15. – No. 2. – P. 75-85. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a102421>

6. Connexin26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. / L. Zelante, P. Gasparini, X. Estivill [et al.] // Human molecular genetics. – 1997. – V. 6. – No. 9. – P. 1605-9. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.9.1605>

7. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness / D. P. Kelsell, J. Dunlop, H. P. Stevens [et al.] // Nature. – 1997. – V. 387. – No. 6628. – P. 80-83. <https://doi.org/10.1038/387080a0>

8. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. / X. Estivill, P. Fortina, S. Surrey [et al.] // Lancet (London, England). – 1998. – V. 351. – No. 9100. – P. 394-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11124-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11124-2)

9. Connexin-26 mutations in sporadic non-syndromal sensorineural deafness. / N. Lench, M. Houseman, V. Newton [et al.] // Lancet (London, England). – 1998. – V. 351. – No. 9100. – P. 415. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)24006-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)24006-2)

10. Crow, J. F. The effect of assortative mating on the genetic composition of a population. / J. F. Crow, J. Felsenstein // Eugenics quarterly. – 1968. – V. 15. – No. 2. – P. 85-97. <https://doi.org/10.1080/19485565.1968.9987760>

11. Chung, C. S. A note on deaf mutism. / C. S. Chung, O. W. Robinson, N. E. Morton // Annals of human genetics. – 1959. – V. 23. – P. 357-66. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1959.tb01479.x>

12. Deaf intermarriage has limited effect on the prevalence of recessive deafness and no effect on underlying allelic frequency / D. C. Braun, S. Jain, E. Epstein [et al.] // PLoS ONE. 2020. No. 11 November (15). P. 1–13.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241609>

13. Fay, E. A. Marriages of the deaf in America: An inquiry concerning the results of marriages of the deaf in America / E. A. Fay. – Gibson Bros., printers and bookbinders, 1898.

14. Fisher, R. A. XV.—The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance. / R. A. Fisher // Transactions of the Royal Society of Edinburgh. – 1919. – V. 52. – No. 2. – P. 399-433. <https://doi.org/10.1017/S0080456800012163>

15. Fitness Among Individuals with Early Childhood Deafness: Studies in Alumni Families from Gallaudet University / S. H. Blanton, W. E. Nance, V. W. Norris [et al.] // Annals of Human Genetics. – 2010. – V. 74. – No. 1. – P. 27-33. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2009.00553.x>

16. Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis / T. Kikuchi, R. Kimura, D. Paul, J. Adams // Anatomy and Embryology. – 1995. – V. 191. – No. 2. <https://doi.org/10.1007/BF00186783>

17. Gray, C. Reluctant Genius: Alexander Graham Bell and the Passion for Invention / C. Gray. – New York : Arcade Pub, 2006. – 466 c.

18. Greenwald, B. H. "A deaf variety of the human race": Historical memory, Alexander Graham Bell, and eugenics / B. H. Greenwald, J. V. Van Cleve // The Journal of the Gilded Age and Progressive Era. – 2015. – V. 14. – No. 1. – P. 28-48. <https://doi.org/10.1017/S1537781414000528>

19. Greenwald, B. Revisiting Memoir Upon the Formation of a Deaf Variety of the Human Race: Alexander Graham Bell and Deaf Autonomy / B. Greenwald // In Our Own Hands: Essays in Deaf History, 1780–1970 / B. Greenwald, J. Murray ред. – Washington DC : Gallaudet University Press, 2016. – P. 149-170.

20. Linkage of DFNB1 to non-syndromic neurosensory autosomal-recessive deafness in Mediterranean families. / P. Gasparini, X. Estivill, V. Volpini [et al.] // European Journal of Human Genetics: EJHG. – 1997. – V. 5. – No. 2. – P. 83-8

21. Marital Structure, Genetic Fitness, and the GJB2 Gene Mutations among Deaf People in Yakutia (Eastern Siberia, Russia) / G. P. Romanov, N. A. Barashkov, F. M. Teryutin [et al.] // Russian Journal of Genetics. 2018. No. 5 (54). C.

554–561. <https://doi.org/10.1134/S1022795418050071>

22. Mutations in the Connexin 26 Gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with Nonsyndromic Recessive Deafness / R. J. Morell, H. J. Kim, L. J. Hood [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1998. – V. 339. – No. 21. – P. 1500-1505. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811193392103>

23. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. / P. M. Kelley, D. J. Harris, B. C. Comer [et al.] // American journal of human genetics. – 1998. – V. 62. – No. 4. – P. 792-9. <https://doi.org/10.1086/301807>

24. Nance, W. E., Liu, X.-Z., Pandya, A. Relation between choice of partner and high frequency of connexin-26 deafness. / W.E. Nance // Lancet. 2000. No. 9228 (356). P. 500–501. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02565-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02565-4)

25. Nance, W. E., Kearsley, M. J. Relevance of Connexin Deafness (DFNB1) to Human Evolution **This article represents the opinions of the authors and has not been peer-reviewed. / W.E. Nance // American Journal of Human Genetics. 2004. No. 6 (74). P. 1081–1087. <https://doi.org/10.1086/420979>

26. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. / F. Denoyelle, D. Weil, M. A. Maw [et al.] // Human molecular genetics. – 1997. – V. 6. – No. 12. – P. 2173-7. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.12.2173>

27. Rose, S. P. Genetic Studies of Profound Prelingual Deafness / S. P. Rose. – Indiana University, 1975.

28. Rose, S. P. Genetic analysis of childhood deafness / S. P. Rose, P. M. Conneally, W. E. Nance // Childhood Deafness / F. Bess ред. – New York : Grune & Stratton, 1977. – P. 9-35.

29. Ruben, R. J. Sign language: its history and contribution to the understanding of the biological nature of language. / R. J. Ruben // Acta otolaryngologica. – 2005. – V. 125. – No. 5. – P. 464-7. <https://doi.org/10.1080/00016480510026287>

30. Schein J. D., Delk Jr M. T. The deaf population of the United States. – 1974.

31. Wright, S. Systems of mating. III. Assortative mating based on somatic resemblance / S. Wright // Genetics. – 1921. – V. 6. – No. 2. – P. 144-161.

В.А. Маркелов, К.В. Данилко

РОЛЬ НЕЙРОПИЛИНА-1 (NRP1) В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.26

УДК 575.164

Представлен обзор литературы о роли нейропилина-1 в развитии инфекции SARS-CoV-2 и поиск вероятных связей полиморфных вариантов гена *NRP1* с SARS-CoV-2. В данном обзоре приведены характеристики полиморфных вариантов гена *NRP1*, которые демонстрируют возможность их связи с течением инфекции SARS-CoV-2.

Ключевые слова: инфекция SARS-CoV-2, нейропилин-1, полиморфные варианты гена *NRP1*.

A review of the literature on the role of neuropilin-1 in the development of SARS-CoV-2 infection and a search for probable links between polymorphic variants of the *NRP1* gene and SARS-CoV-2 are presented. This review presents the characteristics of polymorphic variants of the *NRP1* gene, which demonstrate the possibility of their association with the course of SARS-CoV-2 infection.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, neuropilin-1, polymorphic variants of the *NRP1* gene

МАРКЕЛОВ Виталий Андреевич – магистрант ФГБОУ ВО БашГУ, ст. лаборант ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, **ДАНИЛКО Ксения Владимировна** – к.б.н., доцент ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, с.н.с. ЦНИЛ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Введение. С началом пандемии коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 необходимо было как можно раньше понять механизмы проникновения этого возбудителя в клетку и механизмы их взаимодействия. В 2020 г. было обнаружено, что расщепленный фури-

ном фрагмент S1 шиповидного белка SARS-CoV-2 напрямую связывается с нейропилином-1 клеточной поверхности [6].

Нейропилин-1 (NRP1) представляет собой трансмембранный гликопротеин. Рецептор нейропилина-1 играет

ключевую роль для развития нервной и сосудистой систем, так как нейропилина опосредуют зависимый от VEGF (фактор роста эндотелия сосудов; англ. Vascular endothelial growth factor) ангиогенез и семафорин-зависимое направление роста аксонов. Кроме того, было изучено участие нейропилинов в самых разнообразных сигнальных и адгезивных функциях, что свидетельствует об их высокой роли как плейотропных корецепторов [12]. NRP1 состоит из 923 аминокислот и имеет массивную внеклеточную часть, включающую два tandemных домена CUB (a1/a2), два tandemных домена, гомологичных факторам свертывания V/VIII (b1/b2), линкерную последовательность и один домен MAM (C), который поддерживает димеризацию и мультимеризацию молекул нейропилинов и способствует образованию комплексов сигнальных рецепторов [27]. Цитоплазматический домен, включающий 44 аминокислотных остатка, содержит последовательность из трех С-концевых аминокислотных остатков (SEA-COOH) и демонстрирует высокий филогенетический консерватизм [30].

Нейропилин-1 способствует расщеплению спайкового белка. При расщеплении S-белка SARS-CoV-2 в сайте S1-S2 образуется С-концевая последовательность TQTNSPRRAR-OH. Наночастицы AgNP, покрытые пептидной последовательностью TQTNSPRRAR-OH, эффективно поглощаются нейропилин-положительной культурой клеток. Также показано интенсивное поглощение AgNP-TQTNSPRRAR-OH обонятельным эпителием, нейронами и кровеносными сосудами коры головного мозга [6]. NRP1 способен модулировать инфекцию SARS-CoV-2, стимулируя разделение субъединиц S1 и S2. Значительную роль демонстрируют добавочные сайты взаимодействия нейропилина-1 и спайкового белка, которые выполняют функцию дополнительных точек соединения с липидным бислоем инфицируемой клетки [21]. В свою очередь, результаты изотермической титрационной калориметрии демонстрируют прямую связь b1 домена NRP1 и синтетического S1 пептида (679-NSPRRAR-685) с аффинностью 20,3 мкМ при pH 7,5, а данная кристаллическая структура показала значительное сходство [7] с кристаллической структурой домена b1 NRP1 в комплексе с его эндогенным лигандом VEGF-A [28].

Функциональное и структурное разнообразие сайтов связывания нейропилина-1 и спайкового белка.

Особого внимания заслуживает анализ сайтов взаимодействия S-белка SARS-CoV-2 и нейропилина-1 человека: аминокислотные остатки GLN280, ASP289, TYR322, ARG323, TRP325, GLN327, ASP329, LYS359, ASP361 идентифицированы как потенциальные сайты связывания в домене b1 NRP1. Также наблюдаются связи между GLN3, ILE8, PHE29, ALA30 RBD домена S-белка SARS-CoV-2 и ARG402, ARG405, LYS407 домена b1 NRP1 [2]. Подтверждается перекрытие контрольных точек RBD SARS-CoV-2 с VEGF-ассоциированным сайтом NRP1 и примером может послужить взаимодействие с GLN280 [18]. В свою очередь, аминокислотные остатки: TYR322, ARG323, TRP325, GLN327, ASP329, LYS359, ASP361, структурно близки к VEGF-связывающему сайту NRP1, более того, TYR297, ASP320, SER346, THR349, TYR353 играют ведущую роль в его структуре [33]. Всё это указывает на то, что связывание S-белка SARS-CoV-2 с доменом b1 NRP1 подавляет связывание VEGF с нейропилином-1, что было показано путем блокирования VEGF-опосредованного увеличения активации кальциевых и натриевых каналов [24]. Интересно, что RBD-домен (рецептор-связывающий домен; англ. Receptor binding domain) S-белка SARS-CoV-2 связывается с LYS359 и ASP361 [2], расположенными в последовательности сайта адгезии нейропилина-1 (347–364) [33]. Следует отметить, что рецептор-связывающий домен S-белка SARS-CoV-2 связывается с положительно заряженной консервативной аминокислотой LYS/ARG359 [2], которая необходима для связывания NRP1 и гепарина [33], играющего значительную роль в течении и терапии COVID-19 [15]. Аминокислотные остатки THR316, PRO317 и ASP320, а также SER346, THR349 и TYR353 NRP1 образуют относительно прочные Н-связи с положительно заряженной гуанидиновой группой и отрицательно заряженной карбоксильной частью S1 белка SARS-CoV-2. Гуанидиновая группа ARG685 образует электростатическую связь с отрицательно заряженной ASP320 и формирует водородные связи с остатками THR316, PRO317 и ASP320 нейропилина-1, а его С-концевая карбоксильная группа формирует водородные связи с SER346, THR349 и TYR353 NRP1 [20].

Важно отметить, что условная граница между доменами S1 и S2 проходит между 685 (S1) и 686 (S2) аминокислотными остатками спайкового

белка SARS-CoV-2 [21], вместе с тем основной сайт взаимодействия S1 белка с нейропилином-1 начинается в 678/682 [7, 24] положении и заканчивается в положении 685 [7]. Более того, именно аргинин в положении 685 имеет решающее значение для ассоциации S1 SARS-CoV-2 с нейропилином-1 посредством электростатических взаимодействий с отрицательно заряженной аспарагиновой кислотой в 320 положении и образует водородные связи с THR316, PRO317 и ASP320 аминокислотами [20]. Это дестабилизирует ряд основных взаимодействий между S1 и S2. Дестабилизация связи между доменом RBD S1-белка и последовательностью 686-1146 S2-белка опосредовано взаимодействием RBD с ACE2. Тем не менее, сайт расщепления в позиции 685/686 всё ещё обеспечивается связывание S1 и S2. Однако связывание 682-RRAR-685 мотива с NRP1 в сайте расщепления обеспечивает ускоренное отделение S2, увеличивая инфекционность вируса [21].

Особенности экспрессии NRP1 при инфекции SARS-CoV-2. Хотя NRP1 сам по себе не опосредует инфицирование в культуре клеток, его коэкспрессия с ACE2 и TMPRSS2 заметно усиливает инфекционность. При изолированной экспрессии NRP1 наблюдались более низкие уровни симптоматической нагрузки инфекции [6].

Посмертное исследование 2 пациентов с анэмией показало очаговую атрофию обонятельного эпителия, лейкоцитарную инфильтрацию *lamina propria* и признаки аксонального повреждения волокон обонятельного нерва [19]. Таким образом, обширная роль NRP1 в иммуносупрессивной функции регуляторных Т-клеток [5], обширное повреждение легких, клеток обонятельного эпителия и обонятельных сенсорных нейронов могут быть связаны [13].

Легкие пациентов с COVID-19 демонстрируют характерные сосудистые особенности. Гистологический анализ легочных сосудов у пациентов с COVID-19 показал выраженный тромбоз с микроангиопатией. Например, микротромбы альвеолярных капилляров встречались в 9 раз чаще у больных COVID-19, чем у больных гриппом, а в легких больных COVID-19 количество новых сосудов, растущих преимущественно посредством инвагационного ангиогенеза, было в 2,7 раза выше, чем в легких больных гриппом [1]. Контролируя адгезию и проницаемость эндотелия, NRP1 может участвовать в патологической коагуляции.

Связывая домен b1 NRP1 и тем самым блокируя традиционные ангиогенные лиганды, SARS-CoV-2 может способствовать сосудистой дисфункции и коагуляции во всем организме [25].

Следует подчеркнуть, что ACE2 и TMPRSS2 имеют относительно более низкий уровень экспрессии в ЦНС [14], в связи с этим большинство симптомов COVID-19 со стороны ЦНС принято относить к следствиям поражения периферических систем организма [3]. Однако были представлены убедительные доказательства того, что вирус может инфицировать клетки через нейропептин-1 [6, 7]. Несколько исследований показали, что инфицированные эндотелиальные клетки сосудов опосредуют распространение SARS-CoV-2 на глиальные клетки центральной нервной системы. Таким образом, нейропептин-1 был предложен в качестве ключевого фактора широкого спектра неврологических проявлений COVID-19 за счет увеличения проникновения SARS-CoV-2 в мозг [4].

Значение нейропептина-1 для иммунного ответа на SARS-CoV-2. Нейропептин-1 оказывает сильное влияние на вирус-индуцированную продукцию INF- α дендритными клетками [31], в частности показана вдвое более низкая вирус-индуцированная продукция IFN- α в дендритных клетках, обработанных анти-NRP1, по сравнению с необработанными дендритными клетками [11]. Таким образом, NRP1 может повышать восприимчивость дендритных клеток к инфекции SARS-CoV-2, опосредуя интернализацию вируса в неинфицированные клетки с последующей выработкой и секрецией цитокинов, что может приводить к цитокиновому шторму и повышенному риску осложнений [31].

Исследователи подчеркивают способность CD25⁺ CD4⁺ Foxp3⁺ субпопуляции Т-регуляторных клеток значительно влиять на иммунологический баланс при COVID-19. Инфекция SARS-CoV-2 индуцирует транскрипцию IL-2, который связывается с растворимым CD25 в крови, что приводит к CD28⁺ CD4⁺ опосредованному высвобождению провоспалительных цитокинов [9].

Ассоциация полиморфных вариантов гена NRP с многофакторными заболеваниями: поиск вероятных связей с SARS-CoV-2. Опираясь на вышеизложенные данные, можно предполагать функциональную значимость полиморфных вариантов гена NRP1 для развития, течения и исхода инфекции SARS-CoV-2 у человека.

Так, например, сообщалось, что полиморфизм *rs10080 G>A* ассоциирован с пониженной экспрессией NRP1, а люди, несущие аллель G, могут экспрессировать более низкие уровни нейропептина-1 в клетках-мишенях, что может влиять на нейропатогенез, связанный с болезнью COVID-19 [16].

Продемонстрирована ассоциация полиморфного варианта *rs2506142* (минорный аллель G) гена NRP1 с риском развития стандартной и менструальной мигрени [29]. При развитии мигрени особую важность имеет регуляция концентрации цитозольных ионов кальция [35], а VEGF-A опосредованное влияние NRP1 на ноцицептивную активацию выражается именно в увеличении общего количества натриевых и кальциевых каналов в нейронах спинномозговых ганглиев. В свою очередь, S-белок SARS-CoV-2 ингибирует проноцицептивную передачу сигналов VEGF-A/NRP-1 и оказывает обезболивающее действие при хронической нейропатической боли у крыс [24].

Целый ряд исследований раскрывает значительную роль нейропептина-1 в патогенезе злокачественных новообразований. Относительно высокие уровни экспрессии NRP1 наблюдались при плоскоклеточном раке почки, гепа-тоцеллюлярном раке печени, раке щитовидной железы и аденокарциноме желудка, вместе с тем в качестве ведущего механизма патогенеза исследователи отмечают участие нейропептина-1 в патологическом ангиогенезе [22]. В данном контексте важно напомнить, что в легких больных COVID-19 происходит активный рост новых сосудов преимущественно по механизму инвагинационного ангиогенеза [1].

Полиморфный вариант *rs2228638* вызывает интерес в контексте влияния на связь нейропептина-1 и SARS-CoV-2, так как S-белок SARS-CoV-2 конкурирует с VEGF-A за взаимодействие с нейропептином-1 [17, 24]. Было показано, что данный полиморфный вариант ассоциирован с рядом сердечно-сосудистых аномалий, а в качестве основной причины указанной связи выделяется снижение активности NRP1 как корцептора в межмолекулярной передаче сигналов VEGF [8].

Генотипы GA и AA полиморфного локуса *rs2070296* ассоциированы с более слабым ответом на антиангиогенную терапию посредством блокады VEGF-A ранибизумабом [23]. Также важно сообщить о способности полиморфного варианта *rs3750733 C/T* гена

NRP1 модулировать VEGF-зависимый ангиогенез [10].

Для группы полиморфных вариантов гена NRP1: *rs750880625 c.676C>T* p.R226C; *rs180868035 c.A418C* p.I140L; *rs1178713109 c.A1274T* p.K425M; *rs117525057 c.C1571T* p.S524L; *rs143124682 c.C1676T* p.T559M; *rs767902777 c.2200G>A* p.G734S; *rs548175518 c.2596G>A* p.A866T и *rs566437913 c.T2633C* p.V878A показана ассоциация с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом (IHH; англ. Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism), связанным с нарушением обоняния (синдром Каллмана) [26]. Также было показано, что нейропептин-1 экспрессируется значительно больше, чем ACE2, в обонятельном эпителии [6] и может играть центральную роль в обонятельной дисфункции во время инфекции SARS-CoV-2 [13]. NRP1 экспрессируется вдоль пути обонятельного/терминального нерва и участвует в миграции нейронов, высвобождающих гонадотропин (GnRH-нейронов) [26].

Эти данные представляют чрезвычайно высокий интерес в контексте влияния инфекции SARS-CoV-2 на репродуктивную способность мужчин. Например, показано значительное патологическое влияние коронавирусной инфекции на репродуктивную способность, опосредованное развитием орхита. Однако в яичках не было обнаружено никаких следов присутствия вируса [34]. Также были показаны изменения параметров спермы и уровня половых гормонов, в свою очередь, нарушения гомеостаза гормонов гипоталамико-гипофизарно-тестикулярной оси выделяют в качестве одного из возможных патологических механизмов нарушения фертильности при инфекции SARS-CoV-2 [32].

Заключение. Показана способность нейропептина-1 модулировать инфекцию SARS-CoV-2, играя ведущую роль при разделении S1 и S2 субъединиц спайкового белка. Ряд исследований демонстрирует значительную роль нейропептина-1 при иммунном ответе. Исследователи отмечают его значительную роль в патологических явлениях со стороны сосудистой системы и центральной нервной системы. Всё это указывает на необходимость дальнейших исследований роли NRP1 в развитии инфекции SARS-CoV-2.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030».

Литература

- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9; 383(2):120-128. doi: 10.1056 / NEJMoa2015432.
- Alnomasy SF. Virus-receptor interactions of SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain and human neuropilin-1 b1 domain. *Saudi J Biol Sci*. 2021 Jul; 28(7):3926-3928. doi: 10.1016 / j.sjbs.2021.03.074.
- Burks SM, Rosas-Hernandez H, Alejandro Ramirez-Lee M, et al. Can SARS-CoV-2 infect the central nervous system via the olfactory bulb or the blood-brain barrier? *Brain Behav Immun*. 2021 Jul;95:7-14. doi: 10.1016 / j.bbi.2020.12.031.
- Buzhdygan TP, DeOre BJ, Baldwin-Leclair A, et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*. 2020 Dec;146:105131. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105131.
- Bruder D, Probst-Kepper M, Westendorf AM, et al. Neuropilin-1: a surface marker of regulatory T cells. *Eur J Immunol*. 2004 Mar;34(3):623-630. doi: 10.1002/eji.200324799.
- Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*. 2020 Nov 13;370(6518):856-860. doi: 10.1126/science. abd2985.
- Daly JL, Simonetti B, Klein K, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2020 Nov 13;370(6518):861-865. doi: 10.1126/science.abd3072.
- Duran I, Tenney J, Warren CM, et al. NRP1 haploinsufficiency predisposes to the development of Tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet A*. 2018 Mar;176(3):649-656. doi: 10.1002/ajmg.a.38600.
- Girija ASS. Fox3+ CD25+ CD4+ T-regulatory cells may transform the nCoV's final destiny to CNS! *J Med Virol*. 2021 Oct;93(10):5673-5675. doi: 10.1002/jmv.26482.
- Gerger A, El-Khoueiry A, Zhang W, et al. Pharmacogenetic angiogenesis profiling for first-line Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2011 Sep 1;17(17):5783-92. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1115.
- Grage-Griebenow E, Löseke S, Kauth M, et al. Anti-BDCA-4 (neuropilin-1) antibody can suppress virus-induced IFN- α production of plasmacytoid dendritic cells. *Immunol Cell Biol*. 2007 Jul;85(5):383-90. doi: 10.1038 / sj.icb.7100048.
- Guo HF, Vander Kooi CW. Neuropilin Functions as an Essential Cell Surface Receptor. *J Biol Chem*. 2015 Dec 4; 290(49):29120-6. doi: 10.1074/jbc.R115.687327.
- Hopkins C, Lechien JR, Saussez S. More than ACE2? NRP1 may play a central role in the underlying pathophysiological mechanism of olfactory dysfunction in COVID-19 and its association with enhanced survival. *Med Hypotheses*. 2021 Jan;146:110406. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110406.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631-7. doi: 10.1002 / path.1570.
- Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, et al. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020 Aug 1;319(2):L211-L217. doi: 10.1152 / ajplung.00199.2020.
- Hashemi SMA, Thijssen M, Hosseini SY, et al. Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. *Arch Virol*. 2021 Aug;166(8):2089-2108. doi: 10.1007/s00705-021-05070-6.
- Hancock JT, Rouse RC, Stone E, Greenhough A. Interacting Proteins, Polymorphisms and the Susceptibility of Animals to SARS-CoV-2. *Animals (Basel)*. 2021 Mar 12;11(3):797. doi: 10.3390/ani11030797.
- Jobe A, Vijayan R. Characterization of peptide binding to the SARS-CoV-2 host factor neuropilin. *Heliyon*. 2021 Oct;7(10):e08251. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08251.
- Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, et al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *Lancet*. 2020 Jul 18;396(10245):166. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31525-7.
- Klaewkila M, Charoenwongpaiboon T, Mahalapbutr P. Molecular basis of the new COVID-19 target neuropilin-1 in complex with SARS-CoV-2 S1 C-end rule peptide and small-molecule antagonists. *J Mol Liq*. 2021 Aug 1;335:116537. doi: 10.1016/j.molliq.2021.116537.
- Li ZL, Buck M. Neuropilin-1 assists SARS-CoV-2 infection by stimulating the separation of spike protein domains S1 and S2. *bioRxiv [Preprint]*. 2021 Jan 19:2021.01.06.425627. doi: 10.1101/2021.01.06.425627. Update in: *Biophys J*. 2021 Jul 20;120(14):2828-2837.
- Lyu Z, Jin H, Yan Z, et al. Effects of NRP1 on angiogenesis and vascular maturity in endothelial cells are dependent on the expression of SEMA4D. *Int J Mol Med*. 2020 Oct;46(4):1321-1334. doi: 10.3892/ijmm.2020.4692.
- Lorés-Motta L, van Asten F, Muether PS, et al. A genetic variant in NRP1 is associated with worse response to ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Pharmacogenet Genomics*. 2016 Jan;26(1):20-7. doi: 10.1097/FPC.0000000000000180.
- Moutal A, Martin LF, Boinon L, et al. SARS-CoV-2 spike protein co-opts VEGF-A/neuropilin-1 receptor signaling to induce analgesia. *Pain*. 2021 Jan;162(1):243-252. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002097.
- Mayi BS, Leibowitz JA, Woods AT, et al. The role of Neuropilin-1 in COVID-19. *PLoS Pathog*. 2021 Jan 4;17(1):e1009153. doi: 10.1371/journal.ppat.1009153.
- Men M, Chen DN, Li JD, et al. Analysis of PLXNA1, NRP1, and NRP2 variants in a cohort of patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Mol Genet Genomic Med*. 2021 Nov;9(11):e1816. doi: 10.1002/mgg3.1816.
- Nakamura F, Tanaka M, et al. Neuropilin-1 extracellular domains mediate semaphorin D/III-induced growth cone collapse. *Neuron*. 1998 Nov;21(5):1093-100. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80626-1.
- Parker MW, Xu P, Li X, Vander Kooi CW. Structural basis for selective vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) binding to neuropilin-1. *J Biol Chem*. 2012 Mar 30;287(14):11082-9. doi: 10.1074/jbc.M111.331140.
- Pollock CE, Sutherland HG, Maher BH, et al. The NRP1 migraine risk variant shows evidence of association with menstrual migraine. *J Headache Pain*. 2018 Apr 18;19(1):31. doi: 10.1186/s10194-018-0857-z.
- Pellet-Many C, Frankel P, et al. Neuropilins: structure, function and role in disease. *Biochem J*. 2008 Apr 15;411(2):211-26. doi: 10.1042/BJ20071639.
- Siri M, Dastghaib S, Zamani M, et al. Autophagy, unfolded protein response, and neuropilin-1 cross-talk in SARS-CoV-2 infection: what can be learned from other coronaviruses. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 1;22(11):5992. doi: 10.3390/ijms22115992.
- Sun B, Wu XY, Nie M. [SARS-CoV-2 damages male fertility: How and why]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2021 Aug;27(8):738-741. Chinese. PMID: 34914248.
- Vander Kooi CW, Jusino MA, Perman B, et al. Structural basis for ligand and heparin binding to neuropilin B domains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Apr 10;104(15):6152-7. doi: 10.1073/pnas.0700043104.
- Xu J, Qi L, Chi X, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod*. 2006 Feb;74(2):410-6. doi: 10.1095/biolreprod.105.044776.
- Zhao Y, Zhu R, Xiao T, Liu X. Genetic variants in migraine: a field synopsis and systematic re-analysis of meta-analyses. *J Headache Pain*. 2020 Feb 11;21(1):13. doi: 10.1186/s10194-020-01087-5.