

## КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ, АЛЛЕРГОЛОГИЯ

УДК 612.018

DOI: 10.17072/1994-9952-2019-3-359-364.

**Ю. В. Валиева, Е. М. Куклина**

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал ФГБУН ПФИЦ УрО РАН, Пермь, Россия

### ЭФФЕКТЫ СЕМАФОРИНА 4D В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ, ОПОСРЕДУЕМЫЕ ПЛЕКСИНОВЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ

Плексины – белки, служащие рецепторами для молекул семейства семафоринов, в том числе – для семафорина IV класса Sema4D. Именно плексиновые рецепторы опосредуют ключевые эффекты Sema4D в организме, такие как аксональное наведение и стимуляция ангиогенеза. Длительное время считали, что экспрессия плексинов ограничена неиммунными тканями, тогда как в иммунной системе Sema4D реализует свои эффекты через мембранную молекулу CD72. Однако в целом ряде работ показано присутствие плексиновых рецепторов для Sema4D и на мембране иммунных клеток. Следовательно, они должны принимать участие в опосредовании иммунорегуляторных эффектов Sema4D. Настоящий обзор посвящен анализу данных по основным функциям плексиновых рецепторов для Sema4D в иммунной системе и механизмам реализации плексин-зависимых эффектов данного семафорина в иммунных клетках.

**Ключевые слова:** плексин B1; плексин B2; Sema4D; иммунная система; иммунорегуляция

**Yu. V. Valieva, E. M. Kuklina**

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch RAS, Perm, Russian Federation

### EFFECTS OF SEMAPHORIN 4D IN THE IMMUNE SYSTEM MEDIATED BY PLEXIN RECEPTORS

Plexins are proteins that serve as receptors for molecules of the semaphorin family, including IV class semaphoring Sema4D. The plexin receptors mediate the key effects of Sema4D in the body, such as axonal targeting and stimulation of angiogenesis. For a long time it was believed that the expression of plexins was limited to non-immune tissues, whereas in the immune system Sema4D implements its effects through the membrane molecule CD72. However, in a number of papers has been shown the presence of plexin receptors for Sema4D on the membrane of immune cells. Therefore, they should be involved in mediating the immunoregulatory effects of Sema4D. This review is devoted to the analysis of data on the main functions of plexin receptors for Sema4D in the immune system and the mechanisms for realizing the plexin-dependent effects of this semaphorin in immune cells.

**Key words:** plexinB1; plexinB2; Sema4D; immune system; immunoregulation.

#### Введение

Плексины – семейство белков, которые являются основными рецепторами для семафоринов, сигнальных молекул, участвующих в аксональном наведении. Взаимодействие плексинов с семафорами в нервной системе ведет к реорганизации цитоскелета нейронов и, как следствие, к регуляции роста дендритов и клеточной миграции. Однако есть целый ряд данных, свидетельствующих о присутствии плексиновых рецепторов в иммунной системе, в частности, об экспрессии плексина B1 иммунными клетками [Chabbert-de Ponnat et al., 2005; Toguchi et al., 2009; Okuno et al., 2010; Smith et al., 2011]. Высокоаффинный лиганд для плексина B1, семафорин 4 класса (Sema4D), также широко представлен в иммунной

системе, более того, он был впервые идентифицирован именно как лимфоцитарная молекула [Bougeret et al., 1992]. Следовательно, Sema4D/плексин B1-зависимые сигналы должны участвовать в регуляции функций иммунных клеток. Именно эффекты плексиновых рецепторов в иммунной системе обсуждаются в настоящем обзоре.

#### Плексины, их структура, функции, механизмы действия за пределами иммунной системы

Первоначально плексины были обнаружены в нервной системе [Ohta et al., 1992; Ohta et al., 1995], где они опосредуют различные клеточные процессы, включая направление роста аксонов, нейрогенез, клеточную миграцию, пролиферацию

и клеточную гибель. Кроме того, плексины обнаружены и в других системах органов, таких, как репродуктивная, эндокринная, мочевыделительная, пищеварительная и иммунная [Kruger et al., 2005; O'Connor, Ting 2008; Serini et al., 2009].

На сегодняшний день у млекопитающих идентифицировано 9 плексинов, которые разделены на 4 класса: плексины A1–A4, плексины B1–B3, плексин C1, плексин D1. Все плексины – большие трансмембранные молекулы, внеклеточная часть которых содержит консервативный белковый мотив, называемый sema-домен, имеющий семипластную  $\beta$ -пропеллерную структуру [Tamagnone et al., 1999, Gherardi et al., 2004]. Аналогичный sema-домен имеется во внеклеточном регионе семафоринов, и взаимодействие плексинов с семафоринами происходит именно за счет связывания этих доменов. Наряду с этим, внеклеточные домены плексинов B1 и B2 содержат сайты расщепления конвертазами. Расщепление и связывание этих молекул друг с другом может привести к образованию гетеродимеров, что значительно повышает функциональный ответ Sema4D [Artigiani et al., 2003].

Механизмы действия плексинов в основном изучены в нервной ткани. Цитоплазматический домен плексинов состоит из ~600 аминокислот и высоко консервативен среди членов семейства. Внутриклеточные домены плексинов не обладают ферментативной активностью, но имеют сходство с белками, активирующими ГТФазы (GAP, GTPase Activating Proteins,) [Oinuma et al., 2004]. GAP-подобный мотив плексинов способен взаимодействовать с мономерным G-белком R-Ras, подавляя его активность [Oinuma et al., 2004] что в конечном счете приводит к блокаде сборки микротрубочек. Кроме того, плексины класса B в цитоплазматическом домене имеют сайты связывания с факторами обмена гуаниновых нуклеотидов (GEFs, Guanine nucleotide Exchange Factors), такими как Rac-GEF FARP2 [Toyofuku et al., 2005] и PDZ-Rho-GEF [Driessens et al., 2002; Perrot et al., 2002; Swiercz et al., 2002]. Через эти факторы плексины B активируют малую ГТФазу RhoA, что, в свою очередь, инициирует в клетке сразу 2 процесса – сокращение актомиозина и блокаду сборки микротрубочек. Соответственно, молекулярные механизмы Sema4D-зависимой реорганизации цитоскелета, приводящие к репульсивному ответу, можно разделить на два типа. Один из механизмов – индукция ингибитора аксонального роста, малой ГТФазы RhoA. Другой, наоборот, ингибирование активатора роста аксонов – ГТФаз R-Ras и M-Ras.

Наряду с этим, все плексины класса B способны взаимодействовать с рецепторными тирозинкиназами Met и ErbB-2. После связывания Sema4D с плексином-B1 киназная активность ErbB-2 и Met увеличивается, что приводит к фосфорилированию как тирозина, так и плексина-B1. Было показано, что Met-киназа опосредует Sema4D-индуцированную миграцию клеток и инвазивный рост [Swiercz et al., 2008].

Поскольку все перечисленные выше внутриклеточные факторы, участвующие в передаче сигнала с плексина B1 в нейронах, присутствуют и в лимфоцитах, логично ожидать наличия аналогичных механизмов сигнализации в лимфоидных клетках.

Помимо контроля роста нейритов и клеточной миграции, Sema4D реализует в иммунной системе эффекты, не связанные с подвижностью клеток, такие как регуляция численности олигодендроцитов в ЦНС, а также процессов синаптогенеза [Giarudon, 2004]. Эти процессы также могут опосредоваться плексином B1 и реализоваться через активацию ГТФазы RhoA [Dubreuli, 2003, Lee, 2012].

### **Плексиновые рецепторы для Sema4D в иммунной системе**

Несмотря на то, что основным рецептором для Sema4D в иммунной системе служит молекула CD72, не принадлежащая к семейству плексинов, плексиновые рецепторы для Sema4D также присутствуют в иммунных тканях, а именно, плексин B1, а также плексин B2 и C1.

Плексин B1 экспрессируется в фолликулярных дендритных клетках, стромальных клетках костного мозга и в активированных Т-клетках (где уровень его экспрессии ниже) [Ishida et al., 2003, Granziere et al., 2003]. Кроме того, выявлена экспрессия плексина B1 клетками микроглии – резидентными макрофагами ЦНС, причем сигнал именно с плексинового рецептора, а не с CD72, вызывает активирующее действие Sema4D [Okuno et al., 2010].

Плексин B2 высоко экспрессирован на макрофагах, дендритных клетках и, в меньшем количестве, на В- и Т-лимфоцитах, а также на макрофагах селезенки [Roney et al., 2011]. Кроме того, плексин B2 представлен на мышечных В-клетках в Т-зависимой зародышевой зоне [Yu et al., 2008]. Плексин C1 экспрессируется дендритными клетками [Walzer et al., 2005]. Широкое распространение плексинов и семафоринов в иммунной системе позволяет предположить, что они играют важную роль в развитии и реакциях иммунной системы [Holl et al., 2012].

### **Иммунорегуляторные эффекты Sema4D, опосредуемые плексинами**

Работ по плексин-зависимым эффектам Sema4D в иммунной системе на настоящий момент немного, и большинство из них посвящено исследованию миграции клеток, однако данные ряда исследований свидетельствуют о том, что плексины могут опосредовать и другие функциональные ответы клеток на Sema4D, не связанные с регуляцией клеточной подвижности.

Показано, что плексин B1 необходим для нормальной миграции моноцитов и дендритных клеток, пролиферации, а также для выживания В-лимфоцитов [Roney et al., 2011].

У мышей *Sema4D*, экспрессируемый Т-лимфоцитами, стимулирует клетки микроглии, несущие на себе плексин В1, в частности, усиливает активность индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и продукцию оксида азота (II) NO микроглией – через плексин-В1-зависимые механизмы. Более того, экспрессируемый Т-лимфоцитами *Sema4D* играет решающую роль в прогрессировании экспериментальных аутоиммунных энцефаломиелитов (ЕАЕ) через взаимодействие с плексином-В1, экспрессируемым в микроглии [Okuno et al., 2010]. В то же время, *in vitro* показан и обратный эффект *Sema4D*: в культуре клеток микроглии, стимулированных бактериальным липополисахаридом (ЛПС), *Sema4D* подавляет продукцию NO и миграцию клеток микроглии, причем экспрессия плексина В1 на мембране клеток усиливалась в ответ на ЛПС [Toguchi et al., 2009]. А в модели экспериментального серповидного гломерулонефрита, в которой блокада *Sema4D* приводит к подавлению как клеточного, так и гуморального иммунного ответа, участие семафорина в развитии патологии связывают с взаимодействием плексина В1 в клубочках и лейкоцитарного *Sema4D*, облегчающих рекрутирование клубочковых лейкоцитов [Perala et al., 2012].

Luque с коллегами в своих экспериментах по адгезии блокировали *Sema4D*, плексин В1 и В2 и показали, что и *Sema4D*, и плексины действуют как молекулы адгезии, участвуя в связывании моноцитов и эндотелиальных клеток [Luque et al., 2015]. Ими было показано, что *Sema4D* экспрессируется на эндотелиальных клетках, а его рецептор плексин В2 – на моноцитах, макрофагах и пеностых клетках. *Sema4D* может быть частью широкого спектра молекул адгезии, которые способствуют межклеточному контакту при взаимодействии моноцитов с эндотелиальными клетками, а его связывание с плексинами может вызвать остановку и миграцию моноцитов крови в субэндотелиальное пространство [Luque et al., 2015].

Имеется еще ряд работ, в которых показано участие плексиновых рецепторов для *Sema4D* в регуляции функций иммунных клеток, хотя действие самого *Sema4D* в них не исследовалась, или исследовались эффекты другого семафорина *Sema4C*, который также связывается с соответствующими плексинами.

Так, Roney et al. было показано, что в макрофагах мышей плексин В2 является негативным регулятором ГТФазы Rac [Roney et al., 2011]. А исследования Holl et al. доказали, что плексин В2 на дендритных клетках влияет на развитие тимоцитов (их отсутствие приводит к ненормальным взаимодействиям Т- и дендритными клетками) [Holl et al., 2012]. Экспрессируемый при активации дендритных клеток плексин В2 является центральным звеном в активации иммунной системы [Holl et al., 2012].

В работе другого плана исследовалось взаимодействие плексина В2 с еще одним членом семейства семафоринов, *Sema4C*, имеющим большую

аффинность связывания с плексином В2, чем *Sema4D*. *Sema4C* экспрессируется Т<sub>ГН</sub> (фолликулярные Т-хелперы), а сам плексин высоко экспрессируется В-лимфоцитами зародышевой зоны. Взаимодействие этих двух молекул приводит к миграции Т<sub>ГН</sub> внутрь зародышевого центра. Отсутствие плексина В2 в зародышевом центре или *Sema4C* на Т<sub>ГН</sub>-клетках вызывало накопление последних вдоль границы зародышевого центра, ухудшало взаимодействие Т- и В-клеток, что нарушало развитие и созревание плазматических клеток [Yan et al., 2017].

Представленные выше факты свидетельствуют о том, что плексиновые рецепторы участвуют в регуляции функций иммунных клеток. Прежде всего – в контроле их миграции, по аналогии с плексин-зависимыми эффектами в неиммунных тканях. Но миграцией эти эффекты не ограничиваются: плексины способны опосредовать *Sema4D*-зависимую адгезию моноцитов к эндотелию, кислород-зависимые механизмы активации миелоцитов, а также выживание и пролиферацию этих клеток.

## Заключение

Основным рецептором для *Sema4D* в иммунной системе является низкоаффинный CD72, экспрессируемый преимущественно В-лимфоцитами и дендритными клетками и вовлеченный в активацию этих клеток. *Sema4D*/CD72-зависимый сигнал участвует в регуляции как гуморального, так и клеточного иммунного ответа. Что касается классических плексиновых рецепторов для *Sema4D*, длительное время считалось, что они опосредуют эффекты семафоринов исключительно в неиммунных тканях. Тем не менее, в литературе немало работ, свидетельствующих о присутствии плексиновых рецепторов для *Sema4D* в иммунной системе и об их участии в опосредовании иммунорегуляторных эффектов семафорина. Поскольку аффинность плексиновых рецепторов к семафорину почти на два порядка выше, чем у основного рецептора для *Sema4D* в иммунной системе, CD72, плексины первыми будут реагировать на семафорин, и это важно учитывать при оценке иммунорегулирующей активности *Sema4D*, а также при использовании его в качестве мишени для терапевтического воздействия при различных патологиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-015-00367 и в рамках государственного задания № 01201353248.

## Библиографический список

- Artigiani S. et al. Functional regulation of semaphoring receptors by proprotein convertases // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. P. 10094–10101.
- Bougeret C. et al. Increased surface expression of a newly identified 150-kDa dimer early after human T lymphocyte activation // J. Immunol. 1992. Vol. 148. P. 318–323.

- Chabbert-de Ponnat I.* et al. Soluble CD100 functions on human monocytes and immature dendritic cells require plexin C1 and plexin B1, respectively // *Int. Immunol.* 2005. Vol. 17. P. 439–447.
- Driessens M.H.* et al. B plexins activate Rho through PDZ-RhoGEF // *FEBS Lett.* 2002. Vol. 529. P. 168–172.
- Dubreuil C.I., Winton M.J., McKerracher L.* Rho activation patterns after spinal cord injury and the role of activated Rho in apoptosis in the central nervous system // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 233–243.
- Fujisawa H.* et al. Function of a cell adhesion molecule, plexin, in neuron network formation // *Dev. Neurosci.* 1997. Vol. 19, № 1. P. 101–105.
- Gherardi E.* et al. The sema domain // *Curr Opin Struct. Biol.* 2004. Vol. 14. P. 669–678.
- Giraudon P.* et al. Semaphorin CD100 from activated T lymphocytes induces process extension collapse in oligodendrocytes and death of immature neural cells // *J. Immunol.* 2004. Vol. 172. P. 1246–1255.
- Granziero L.* et al. CD100/Plexin-B1 interactions sustain proliferation and survival of normal and leukemic CD5 $\beta$ B lymphocytes // *Blood.* 2003. Vol. 101. P. 1962–1969.
- Holl E.K.* et al. Plexin-B2 and Plexin-D1 in dendritic cells: expression and IL-12/IL-23p40 production // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, № 8. P. 1–9.
- Ishida I.* et al. Involvement of CD100, a lymphocyte semaphorin, in the activation of the human immune system via CD72: implications for the regulation of immune and inflammatory responses // *International Immunology.* 2003. Vol. 15. P. 1027–1034.
- Jin Z., Strittmatter S.M.* Rac1 mediates collapsin-1-induced growth cone collapse // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. P. 6256–6263.
- Kruger R.P., Aurandt J., Guan K.L.* Semaphorins command cells to move // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2005. Vol. 6. P. 789–800.
- Kuhn T.B.* et al. Regulating actin dynamics in neuronal growth cones by ADF/cofilin and rho family GTPases // *J. Neurobiol.* 2000. Vol. 44. P. 126–144.
- Lee J.Y.* et al. 17 $\beta$ -Estradiol inhibits apoptotic cell death of oligodendrocytes by inhibiting RhoA-JNK3 activation after spinal cord injury // *Endocrinology.* 2012. Vol. 153. P. 3815–3827.
- Luque M.C.* et al. CD100 and plexins B2 and B1 mediate monocyte-endothelial cell adhesion and might take part in atherogenesis // *Mol. Immunol.* 2015. Vol. 67. P. 559–567.
- Nakamura F., Kalb R.G., Strittmatter S.M.* Molecular basis of semaphorin-mediated axon guidance // *J. Neurobiol.* 2000. Vol. 44. P. 219–229.
- O'Connor B.P., Ting J.P.* The evolving role of semaphorins and plexins in the immune system: Plexin-A1 regulation of dendritic cell function // *Immunol. Res.* 2008. Vol. 41. P. 217–222.
- Ohta K.* et al. Involvement of neuronal cell surface molecule B2 in the formation of retinal plexiform layers // *Neuron.* 1992. Vol. 9. P. 151–161.
- Ohta K.* et al. Plexin: a novel neuronal cell surface molecule that mediates cell adhesion via a homophilic binding mechanism in the presence of calcium ions // *Neuron.* 1995. Vol. 14. P. 1189–1199.
- Oinuma I.* et al. The Semaphorin 4D receptor Plexin-B1 is a GTPase activating protein for R-Ras // *Science.* 2004. Vol. 305. P. 862–865.
- Okuno T.* et al. Roles of Sema4D-plexin-B1 interactions in the central nervous system for pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. P. 1499–1506.
- Peral N., Sariola H., Immonen T.* More than nervous: The emerging roles of plexins // *Differentiation.* 2012. Vol. 83. P. 77–91.
- Rohm B.* et al. Plexin/neuropilin complexes mediate repulsion by the axonal guidance signal semaphorin 3A // *Mech. Dev.* 2000. Vol. 93. P. 95–104.
- Roney K.* et al. Plexin-B2 negatively regulates macrophage motility, Rac, and Cdc42 activation // *PLoS One.* 2011. Vol. 6. P. 1–14.
- Serini G.* et al. Semaphorins and tumor angiogenesis // *Angiogenesis.* 2009. Vol. 12. P. 187–193.
- Smith P.* et al. Expression of neuroimmune semaphorins 4A and 4D and their receptors in the lung is enhanced by allergen and vascular endothelial growth factor // *BMC Immunol.* 2011. Vol. 19. P. 12–30.
- Swiercz J.M.* et al. Plexin-B1 directly interacts with PDZ-RhoGEF/LARG to regulate RhoA and growth cone morphology // *Neuron.* 2002. Vol. 35. P. 51–63.
- Swiercz J.M., Worzfeld T., Offermanns S.* ErbB-2 and met reciprocally regulate cellular signaling via plexin-B1 // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. P. 1893–1901.
- Takahashi T.* et al. Plexin-neuropilin-1 complexes form functional semaphorin-3A receptors // *Cell.* 1999. Vol. 99. P. 59–69.
- Tamagnone L.* et al. Plexins are a large family of receptors for transmembrane, secreted, and GPI-anchored semaphorins in vertebrates // *Cell.* 1999. Vol. 99. P. 71–80.
- Tamagnone L., Comoglio P.M.* Signalling by semaphorin receptors // *Trends Cell Biol.* 2000. Vol. 10. P. 377–383.
- Toguchi M.* et al. Involvement of Sema4D in the control of microglia activation // *Neurochem. Int.* 2009. Vol. 55. P. 573–580.
- Toyofuku T.* et al. FARP2 triggers signals for Sema3A-mediated axonal repulsion // *Nat. Neurosci.* 2005. Vol. 8. P. 1712–1719.
- Walzer T., Galibert L., De Smedt T.* Dendritic cell function in mice lacking Plexin C1 // *Int. Immunol.* 2005. Vol. 17. P. 943–950.
- Yan H.* et al. Plexin B2 and Semaphorin 4C Guide T

- Cell Recruitment and Function in the Germinal Center // *Cell Rep.* 2017. Vol. 19. P. 995–1007.
- Yu D. et al. Axon growth and guidance genes identify T-dependent germinal centre B cells // *Immunol. Cell. Biol.* 2008. Vol. 86. P. 3–14.
- ### References
- Artigiani S., Barberis D., Fazzari P., Longati P., Angelini P., van de Loo J.W., Comoglio P.M., Tamagnone L. Functional regulation of semaphorin receptors by proprotein convertases. *J. Biol. Chem.* V. 278 (2003): pp. 10094–10101.
- Bougeret C., Mansur I.G., Dastot H., Schmid M., Mahouy G., Bensussan A., Boumsell L. Increased surface expression of a newly identified 150-kDa dimer early after human T lymphocyte activation. *J. Immunol.* V. 148 (1992): pp. 318–323.
- Chabbert-de Ponnat I., Marie-Cardine A., Pasterkamp J., Schiavon V., Tamagnone L., Thomasset N., Bensussan A., Boumsell L. Soluble CD100 functions on human monocytes and immature dendritic cells require plexin C1 and plexin B1, respectively. *Int. Immunol.* V. 17 (2005): pp. 439–447.
- Driessens M.H., Olivo C., Nagata K., Inagaki M., Collard J.G. B plexins activate Rho through PDZ-RhoGEF. *FEBS Lett.* V. 529 (2002): pp. 168–172.
- Dubreuil C.I., Winton M.J., McKerracher L. Rho activation patterns after spinal cord injury and the role of activated Rho in apoptosis in the central nervous system. *J. Biol. Chem.* V. 278 (2003): pp. 233–243.
- Fujisawa H., Ohta K., Kameyama T., Murakami Y. Function of a cell adhesion molecule, plexin, in neuron network formation. *Dev. Neurosci.* V. 19, N 1 (1997): pp. 101–105.
- Gherardi E., Love C.A., Esnouf R.M., Jones E.Y. The sema domain. *Curr Opin Struct Biol.* V. 14 (2004): pp. 669–678.
- Giraudon P., Vincent P., Vuaillet C., Verlaeten O., Cartier L., Marie-Cardine A., Mutin M., Bensussan A., Belin F., Boumsell L. Semaphorin CD100 from activated T lymphocytes induces process extension collapse in oligodendrocytes and death of immature neural cells. *J. Immunol.* V. 172 (2004): pp. 1246–1255.
- Granziero L., Circosta P., Scielzo C., Frisaldi E., Stella S., Geuna M., Giordano S., Ghia P., Caligaris-Cappio F. CD100/Plexin-B1 interactions sustain proliferation and survival of normal and leukemic CD5 $\beta$ B lymphocytes. *Blood.* V. 101 (2003): pp. 1962–1969.
- Holl E.K., Roney K.E., Allen I.C., Steinbach E., Arthur J.C., Buntzman A., Plevy S., Frelinger J., Ting J.P. Plexin-B2 and Plexin-D1 in dendritic cells: expression and IL-12/IL-23p40 production. *PLoS One.* V. 7, N 8 (2012): pp. 1–9.
- Ishida I., Kumanogoh A., Suzuki K., Akahani S., Noda K., Kikutani H. Involvement of CD100, a lymphocyte semaphorin, in the activation of the human immune system via CD72: implications for the regulation of immune and inflammatory responses. *International Immunology.* V. 15 (2003): pp. 1027–1034.
- Jin Z., Strittmatter S.M. Rac1 mediates collapsin-1-induced growth cone collapse. *J. Neurosci.* V. 17 (1997): pp. 6256–6263.
- Kruger R.P., Aurandt J., Guan K.L. Semaphorins command cells to move. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* V. 6 (2005): pp. 789–800.
- Kuhn T.B., Meberg P.J., Brown M.D., Bernstein B.W., Minamide L.S., Jensen J.R., Okada K., Soda E.A., Bamberg J.R. Regulating actin dynamics in neuronal growth cones by ADF/cofilin and rho family GTPases. *J. Neurobiol.* V. 44 (2000): pp. 126–144.
- Lee J.Y., Choi S.Y., Oh T.H., Yune T.Y. 17 $\beta$ -Estradiol inhibits apoptotic cell death of oligodendrocytes by inhibiting RhoA-JNK3 activation after spinal cord injury. *Endocrinology.* V. 153 (2012): pp. 3815–3827.
- Luque M.C., Gutierrez P.S., Debbas V., Kalil J., Stolf B.S. CD100 and plexins B2 and B1 mediate monocyte-endothelial cell adhesion and might take part in atherogenesis. *Mol. Immunol.* V. 67 (2015) pp. 559–567.
- Nakamura F., Kalb R.G., Strittmatter S.M. Molecular basis of semaphorin-mediated axon guidance. *J. Neurobiol.* V. 44 (2000): pp. 219–229.
- O'Connor B.P., Ting J.P. The evolving role of semaphorins and plexins in the immune system: Plexin-A1 regulation of dendritic cell function. *Immunol. Res.* V. 41 (2008): pp. 217–222.
- Ohta K., Mizutani A., Kawakami A., Murakami Y., Kasuya Y., Takagi S., Tanaka H., Fujisawa H. Plexin: a novel neuronal cell surface molecule that mediates cell adhesion via a homophilic binding mechanism in the presence of calcium ions. *Neuron.* V. 14 (1995): pp. 1189–1199.
- Ohta K., Takagi S., Asou H., Fujisawa H. Involvement of neuronal cell surface molecule B2 in the formation of retinal plexiform layers. *Neuron.* V. 9 (1992): pp. 151–161.
- Oinuma I., Ishikawa Y., Katoh H., Negishi M. The Semaphorin 4D receptor Plexin-B1 is a GTPase activating protein for R-Ras. *Science.* V. 305 (2004): pp. 862–865.
- Okuno T., Nakatsuji Y., Moriya M., Takamatsu H., Nojima S., Takegahara N., Toyofuku T., Nakagawa Y., Kang S., Friedel H., Sakoda S., Kikutani H., Kumanogoh A. Roles of Sema4D-plexin-B1 interactions in the central nervous system for pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* V. 184 (2010): pp. 1499–1506.
- Peral N., Sariola H., Immonen T. More than nervous: The emerging roles of plexins. *Differentiation.* V. 83 (2012): pp. 77–91.
- Rohm B., Ottemeyer A., Lohrum M., Puschel A.W. Plexin/neuropilin complexes mediate repulsion by

- the axonal guidance signal semaphorin 3A. *Mech. Dev.* V. 93 (2000): pp. 95-104.
- Roney K., O'Connor B., Wen H., Holl E., Guthrie E., Davis B., Jones S., Jha S., Sharek L., Garcia-Mata R., Bear J., Ting J. Plexin-B2 negatively regulates macrophage motility, Rac, and Cdc42 activation. *PLoS One.* V. 6 (2011): pp. 1-14.
- Serini G., Maione F., Giraudo E., Bussolino F. Semaphorins and tumor angiogenesis. *Angiogenesis.* V. 12 (2009): pp. 187-193.
- Smith P., Shanks K., Lipsky M., DeTolla J., Keegan D., Chapoval P. Expression of neuroimmune semaphorins 4A and 4D and their receptors in the lung is enhanced by allergen and vascular endothelial growth factor. *BMC Immunol.* V. 19 (2011): pp. 12-30.
- Swiercz J.M., Kuner R., Behrens J., Offermanns S. Plexin-B1 directly interacts with PDZ-RhoGEF/LARG to regulate RhoA and growth cone morphology. *Neuron.* V. 35 (2002): pp. 51-63
- Swiercz J.M., Worzfeld T., Offermanns S. ErbB-2 and met reciprocally regulate cellular signaling via plexin-B1. *J. Biol. Chem.* V. 283 (2008) pp. 1893-1901.
- Takahashi T., Fournier A., Nakamura F., Wang L.H., Murakami Y., Kalb R.G., Fujisawa H., Strittmatter S.M. Plexin-neuropilin-1 complexes form functional semaphorin-3A receptors. *Cell.* V. 99 (1999): pp. 59-69.
- Tamagnone L., Artigiani S., Chen H., He Z., Ming G.I., Song H., Chedotal A., Winberg M.L., Goodman C.S., Poo M., Tessier-Lavigne M., Comoglio P.M. Plexins are a large family of receptors for transmembrane, secreted, and GPI-anchored semaphorins in vertebrates. *Cell.* V. 99 (1999): pp. 71-80.
- Tamagnone L., Comoglio P.M. Signalling by semaphorin receptors. *Trends Cell Biol.* V. 10 (2000): pp. 377-383.
- Toguchi M., Gonzalez D., Furukawa S., Inagaki S. Involvement of Semaphorin 4D in the control of microglia activation. *Neurochem. Int.* V. 55 (2009): pp. 573-580.
- Toyofuku T., Yoshida J., Sugimoto T., Zhang H., Kumanogoh A., Hori M., Kikutani H. FARP2 triggers signals for Semaphorin 3A-mediated axonal repulsion. *Nat. Neurosci.* V. 8 (2005): pp. 1712-1719.
- Walzer T., Galibert L., De Smedt T. Dendritic cell function in mice lacking Plexin C1. *Int. Immunol.* Vol. 17 (2005): pp. 943-950.
- Yan H., Wu L., Shih C., Hou S., Shi J., Mao T., Chen W., Melvin B., Rigby R.J., Chen Y., Jiang H., Friedel R.H., Vinuesa C.G., Qi H. Plexin B2 and Semaphorin 4C Guide T Cell Recruitment and Function in the Germinal Center. *Cell Rep.* V. 19 (2017): pp. 995-1007.
- Yu D., Cook M.C., Shin D.M., Silva D.G., Marshall J., Toellner K.M., Havran W.L., Caroni P., Cooke M.P., Morse H.C., MacLennan I.C., Goodnow C.C., Vinuesa C.G. Axon growth and guidance genes identify T-dependent germinal centre B cells. *Immunol. Cell. Biol.* V. 86 (2008): pp. 3-14.

Поступила в редакцию 03.09.2019

#### Об авторах

Валиева Юлия Вакифовна, младший научный сотрудник  
Институт экологии и генетики микроорганизмов  
– филиал ФГБУН ПФИЦ УрО РАН  
**ORCID:** 0000-0002-8365-2906  
614081, г. Пермь, ул. Голева, 13;  
valieva.jul.v@gmail.com; (342)2808431

Куклина Елена Михайловна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции  
Институт экологии и генетики микроорганизмов  
– филиал ФГБУН ПФИЦ УрО РАН  
**ORCID:** 0000-0002-2173-2724  
614081, г. Пермь, ул. Голева, 13;  
ibis\_07@mail.ru

#### Информация для цитирования:

Валиева Ю.В., Куклина Е.М. Эффекты семафорина 4D в иммунной системе, опосредуемые плексиновыми рецепторами // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2019. Вып. 3. С. 359–364. DOI: 10.17072/1994-9952-2019-3-359-364.

Valieva Yu.V., Kuklina E.M. [Effects of semaphorin 4D in the immune system mediated by plexin receptors]. *Vestnik Permskogo universiteta. Biologija.* Iss. 3 (2019): pp. 359-364. (In Russ.). DOI: 10.17072/1994-9952-2019-3-359-364.

#### About the authors

Valieva Yuliya Vakifovna, junior researcher  
Institute of Ecology and Genetics of  
Microorganisms of the Ural Branch RAS.  
**ORCID:** 0000-0002-8365-2906  
13, Goleva str., Perm, Russia, 614081;  
valieva.jul.v@gmail.com; (342)2808431

Kuklina Elena Michajlovna, doctor of biology,  
leading researcher of laboratory immunoregulation  
Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch RAS.  
**ORCID:** 0000-0002-2173-2724  
13, Goleva str., Perm, Russia, 614081;  
ibis\_07@mail.ru



