

ЭКСПРЕССИЯ ПЛЕКСИНА V1 Т-ЛИМФОЦИТАМИ ЧЕЛОВЕКА: РОЛЬ В КОНТРОЛЕ АКТИВАЦИИ КЛЕТОК

© 2019 г. Ю. В. Валиева*, Е. М. Куклина

*E-mail: valieva.jul.v@gmail.com

«Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Россия

Поступила: 09.03.2019. Принята: 20.03.2019

В работе представлены новые данные, касающиеся экспрессии Т-лимфоцитами плексина V1 — высокоаффинного рецептора для семафорина IV класса Sema4D, экспрессия которого ранее приписывалась исключительно не иммунным клеткам. Обсуждается биологическое значение этого феномена и его роль в регуляции функций Т-лимфоцитов, в первую очередь — клеточной миграции.

Ключевые слова: Т-лимфоциты, Sema4D, плексин V1, миграция

DOI: 10.31857/S102872210006723-0

Адрес: 614081 Пермь, ул. Голева, д. 13, «Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, Валиева Юлия Вакифовна. Тел./факс: +7(342) 2809211.

E-mail: valieva.jul.v@gmail.com

Авторы:

Валиева Ю. В., аспирант, младший научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции «Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиала ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Россия;

Куклина Е. М., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции «Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиала ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Россия.

Плексин V1 — трансмембранная молекула семейства плексинов, которая служит высокоаффинным рецептором для семафорина Sema4D. Он интенсивно экспрессируется нейронами и играет ключевую роль в процессах аксонального наведения, опосредуя репульсивные эффекты семафорина в центральной нервной системе. Однако функции Sema4D не ограничиваются аксональным наведением: семафорин экспрессируется многими тканями организма,

в первую очередь — иммунной. При этом, согласно принятым представлениям, эффекты Sema4D в иммунной системе реализуются через низкоаффинный рецептор CD72: убедительно показано участие Sema4D/CD72-зависимого сигнала в контроле функций В-лимфоцитов и дендритных клеток, несущих на мембране этот рецептор [1]. Что касается плексина V1 — предполагается, что он опосредует эффекты семафорина исключительно в неиммунных тканях [2]. Тем не менее, в литературе имеются данные, косвенно указывающие на наличие плексиновых рецепторов на иммунocyтах, в частности, данные о способности Sema4D ингибировать инфильтрацию опухолей лимфоидными клетками [3] — ведь именно плексин V1-зависимый сигнал индуцирует перестройку цитоскелета и отвечает за клеточную подвижность [4].

Мы в недавней работе показали, что высокоаффинный семафоринный рецептор плексин V1 представлен на мембране лимфоцитов (грант РФФИ 15-04-05694) [5]. Последующие более детальные исследования *ex vivo* выявили, что плексин V1 экспрессируется как наивными Т-лимфоцитами (CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺/CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺-клетками), так и Т-клетками памяти (CD3⁺CD4⁺CD45R0⁺/CD3⁺CD8⁺CD45R0⁺-лимфоцитами), причем уровень экс-

прессии плексина этими субпопуляциями сопоставим. Более того, в исследованиях *in vitro* показано, что фракционированные CD3⁺Т-лимфоциты (система для фракционирования, R&D Systems) в ответ на поликлональную активацию (анти-CD3/CD28, Invitrogen) усиливают экспрессию плексиновых рецепторов на мембране.

Присутствие плексина В1 на мембране Т-лимфоцитов поднимает вопрос о биологическом значении этого феномена и роли данных рецепторов в контроле активности клеток. И наиболее очевидная мишень Sema4D/плексин В1-зависимого сигнала – миграция Т-лимфоцитов, поскольку в неиммунных тканях связывание этого рецептора ведет к перестройке цитоскелета.

Механизмы реализации семафорин/плексин В1-зависимого сигнала наиболее детально изучены в нейронах. Они предполагают регуляцию активности малых ГТФаз семейств Ras и Rho, способных связываться с соответствующими доменами в цитоплазматическом регионе молекулы плексина [6]. Действие ГТФазы Rho напрямую связано с реорганизацией цитоскелета, причем реализуется оно двумя путями – регуляцией актомиозина и сборки микротрубочек – последний эффект опосредуется белком, служащим медиатором коллапсинового ответа (Collapsin Response Mediator Protein 2, CRMP2). Основная функция белка Ras, инициируемая при связывании семафорина с плексином – регуляция сборки микротрубочек [6]. Важно отметить, что для всех ключевых элементов упомянутой выше сигнальной цепочки показано участие в Sema4D/плексин В1-зависимом ингибировании аксонального роста [6]. А поскольку все перечисленные выше внутриклеточные факторы, участвующие в передаче сигнала с плексина В1 в нейронах, присутствуют и в лимфоцитах, логично ожидать наличия аналогичных механизмов сигнализации в лимфоидных клетках.

Необходимость исследования роли Sema4D в контроле миграции Т-клеток диктуется также показанным недавно участием семафорина в развитии широкого спектра опухолевых заболеваний. Он секретируется рядом опухолей, концентрируется на границе опухоли и препятствует ее инфильтрации иммунными клетками, в том числе – Т-лимфоцитами [3]. Поэтому результаты работы будут иметь большую практическую значимость.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00367.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kumanogoh A., Kikutani H. Semaphorins and their receptors: novel features of neural guidance molecules. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010, 86, 611–620.
2. Zhang Y., Liu B., Ma Y., Jin B. Sema 4D/CD100-plexin B is a multifunctional counter-receptor. *Cell Mol Immunol.* 2013, 10, 97–98.
3. Evans E., Jonason S., Bussler H., Torno S., Veeraraghavan J., Reilly C., Doherty A., Seils J., Winter A., Mallow C., Kirk R., Howell A., Giralico S., Scrivens M., Klimatcheva K., Fisher L., Bowers J., Paris M., Smith S., and Zauderer M. Antibody Blockade of Semaphorin 4D Promotes Immune Infiltration into Tumor and Enhances Response to Other Immunomodulatory Therapies. *Cancer Immunol.* 2015, 3, 689–701.
4. Hung R., Terman J. Extracellular inhibitors, repellents, and semaphorin/plexin/MICAL-mediated actin filament disassembly. *Cytoskeleton (Hoboken).* 2011, 68, 415–433.
5. Куклина Е. М., Некрасова И. В. Новые аспекты Sema4D-зависимого контроля активации лимфоцитов. Доклады Академии наук. 2017, 473, 1–5. [Kuklina E. M., Nekrasova I. V. New aspects of Sema4D-dependent lymphocyte activation control. *Doklady biological sciences.* 2017, 473, 1–5].
6. Oinuma I., Ishikawa Y., Katoh H., and Negishi M. The Semaphorin 4D receptor Plexin-B1 is a GTPase activating protein for R-Ras. *Science.* 2004, 305, 862–865.

**EXPRESSION OF PLEXIN B1 BY HUMAN T LYMPHOCYTES: ROLE
IN THE CONTROL OF CELL ACTIVATION**

© 2019 Yu. V. Valieva*, E. M. Kuklina

*E-mail: valieva.jul.v@gmail.com

«Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch,
Russian Academy of Sciences», Perm, Russia

Received: 09.03.2019. **Accepted:** 20.03.2019

The paper presents new data on T-lymphocyte expression of plexin B1, a high-affinity receptor for class IV semaphorin Sema4D, which expression was previously attributed exclusively to non-immune cells. The biological significance of this phenomenon, as well as its role in the regulation of T-lymphocyte functions are discussed, primarily of cell migration.

Key words: T-lymphocytes, Sema4D, plexin B1, migration

Authors:

Valieva Yu.V., ☒ post graduate student, junior researcher, Laboratory of Immunoregulation, «Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences», Perm, Russia. **E-mail:** valieva.jul.v@gmail.com;

Kuklina E.M., Doctor of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Immunoregulation, «Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences», Perm, Russia.