



Semaforinler

Sema USLU¹ Fatih KAR^{1*}

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir

*Sorumlu Yazar:

E-posta: fkar@ogu.edu.tr

Geliş Tarihi : 17 Mayıs 2018

Kabul Tarihi: 17 Ekim 2018

Özet

Çok hücreli organizmaların hücre-hücre sinyal mekanizmaları, embriyogenez sırasında insan gelişimini düzenler ve yetişkin dokularda homeostazı kontrol eder. Bunlar insan sağlığı için yaşamsal öneme sahip mekanizmalardır. Hücre-hücre sinyalizasyonunun bozulması kanser dahil birçok patolojiye katkıda bulunur. Semaforinler, çeşitli dokularda önemli rolleri olan, salgılanan, transmembran ve membrana bağlı proteinlerdir. Semaforinler birçok organ ve dokunun gelişiminde ve korunmasında esas olan hücre dışı sinyal proteinleri olarak bilinmektedir. Semaforinlerin hücre rehberlik rolleri ve onların ortak plexin reseptörleri, hücre-hücre sinyalizasyon sisteminin mekanik prensiplere ilişkin ayrıntılarını ortaya çıkarmaktadır. Daha önceki çalışmalarda, semaforinlerin akson yönlendirici moleküller olarak işlev gördüğü gösterilmiştir. Semaforinlerin, sinir, kardiyovasküler, immün, endokrin, hepatik, renal, üreme, solunum, kas iskelet sistemlerinin yanı sıra kanser hücrelerinde ve metabolizmayı oluşturan hücreler de dahil olmak üzere birçok farklı hücre tipinde morfolojinin ve motilitenin kilit düzenleyicileri oldukları bildirilmiştir. Semaforin sinyallemesi baskın olarak plexin reseptörleri aracılığı ile oluşur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, semaforin-plexin sisteminin memeli fizyolojisindeki önemli işlevlerini ortaya çıkarmıştır. Semaforin işlev mekanizmalarında ortak nokta, sitoskeletonun, aktin filamentlerinin ve mikrotübül ağının organizasyonunu değiştirmeleridir. Yaklaşık yirmi yıllık araştırma geçmişleri olan semaforinlerin etkilerinin altında yatan mekanizmalar hakkında çok fazla bilgi öğrenilmesine rağmen, semaforin sinyallemesinin çeşitli hücreler ve fizyolojik sistemlerde spesifik sonuçlar elde etmek için farklı reseptör kompleksleri ve diğer mekanizmalar yoluyla nasıl düzenlendiğini gösteren heyecan verici çalışmalar devam etmektedir. Bu derlemede semaforinlerin moleküler yapıları, reseptörleri, hastalıklardaki ve tedavi protokollerindeki rolleri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Semaforin, Plexin, Nörofilin, Hastalıklar ve Tedavilerinde Semaforinler

Semaphorins

Abstract

Cell-cell signaling mechanisms of multicellular organisms regulate human development during embryogenesis and control homeostasis in adult tissues. These are vital mechanisms for human health. Perturbation of cell-cell signaling is involved in many pathologies, including cancer. Semaphorins are secretory, transmembrane, and GPI-associated proteins that have significant roles in various tissues. They are known as extracellular signal proteins, which are essential for the development and maintenance of many organs and tissues. Semaphorin cell guidance cues and their common plexin receptors elaborate on the mechanical principles of the cell-cell signaling system. Previous studies have shown that semaphorins act as axon directing molecules. It is understood that semaphorins are key regulators of morphology and motility in many different types of cells, including nervous, cardiovascular, immunological, endocrine, hepatic, renal, reproductive, respiratory, musculoskeletal as well as cancer cells and metabolism forming cells. Semaphorin signaling predominantly occurs via plexin receptors. Recent studies have revealed the important functions of the semaphorin-plexin system in mammalian physiology. The common feature of semaphorin functional mechanisms is that they alter the organization of cytoskeletons, actin filaments, and microtubule networks. Exciting studies continue to show how semaphorin signaling is regulated by different receptor complexes and other mechanisms to achieve specific results in various cells and physiological systems, although much information is being learned about the mechanisms behind the effects of semaphorins, which are about twenty years of research history. In this review, molecular structures of semaphorins, receptors, their role in diseases and treatment protocols are summarized.

Keywords: Semaphorin, Plexin, Neuropilin, Semaphorins in diseases and treatments

GİRİŞ

Semaforinler ilk kez 1990'ların başında akson büyümesini ve rehberliğini etkileme kabiliyetleri ile karakterize edilmiş ve tanımlanmışlardır [1]. Kolodkin ve arkadaşları, çekirge embriyonik gelişimi sırasında akson rehberliğinde yer alan "Fasciclin IV" adlı bir proteini tespit ettiler [2]. Aynı zamanda Raper ve arkadaşları kültürde nöronal büyüme konilerini çökmeye neden olan embriyonik civciv beyninden bir biyokimyasal fraksiyonu izole ettiler ve bu fraksiyondaki "çöken faktör"e Kollapsin adını verdiler [3]. İlginç bir şekilde, sekans karşılaştırması, sema alanının belirgin bir protein alanı olduğu ve sırasıyla Sema3A ve Sema-la olarak bilinen Kollapsin ve Fasciclin IV, Sema ailesinden proteinlerin ilk tanımlanan üyeleriydi [1].

"Semaforin" adı sinyal iletimindeki yönetici rollerinden dolayı demiryolu ve deniz iletişiminde kullanılan bayraklar ve ışık sistemleri ile ilişkilendirilerek semafor sözcüğünden türetilmiştir, farklı sinyalleme sistemleri ile bilgi aktaran molekülleri tanımlayan büyük bir aileyi temsil etmektedirler [4].

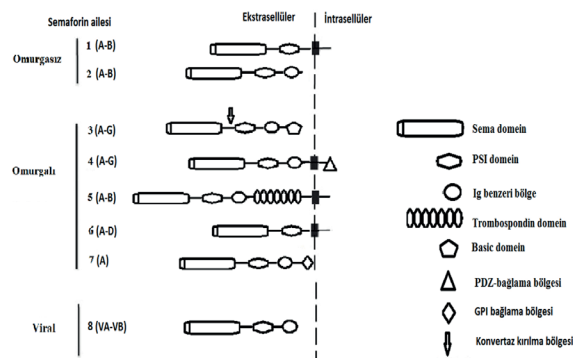
Semaforinler, birçok farklı fizyolojik sistemlerin fonksiyonları ve gelişiminde önemli rolleri olan, geniş ve çeşitli bir protein ailesidir. Sema ailesi salgılanmış, membrana bağlı ve transmembran proteinleri içerirler. Semaforinler genel olarak, sinir, kardiyovasküler, bağışıklık, endokrin, hepatik, böbrek, üreme, solunum ve kas iskelet sistemlerinin gelişimi ve fonksiyonlarının gerçekleşmesi sırasında hücrelerin şeklini ve hareketliliğini düzenleyen sinyal ligandları olarak hareket eder [5].

Semaforinlerin moleküler yapıları

Tüm semaforinlerin ortak yapısal özelliği, N-terminallerinde ~500 aminoasit kalıntısından oluşan uzun 'SEMA' domaininden meydana gelmeleridir. Semaforinlerdeki SEMA domaininin yapısal analizleri, dimerizasyon ve reseptör bağlanmasını düzenleme gibi ayrıntı detaylara sahip 7-kanatlı β -propelleri ortaya çıkarmıştır. Tüm semaforinlerin SEMA kısımları, pleksin-semaforin-integrin (PSI) domaini adı verilen, sistein açısından zengin daha küçük bir kısım ile sıkıca bağlı bulunmaktadır. SEMA domaini semaforin aktivitesi için temeldir ve reseptör bağlanma özgülüğünün belirlenmesinde rol oynar [6].

Semaforin ailesi üyeleri 8 alt sınıfa ayrılmakta, 1. ve 2. alt sınıfları omurgasız semaforinleri, 3-7. alt sınıfları 22 omurgalı semaforinleri, 8. alt sınıf ise viral semaforinleri içermektedir. 3. sınıf semaforinler sekretuar proteinlerken, 4-6 sınıfları transmembran proteinlerdir ve semaforin 7A ise, bir glikofosfatidilinositol (GPI) çapası aracılığıyla plazma zarına sıkı bir şekilde bağlanmıştır. Farklı semaforin alt grupları spesifik yapısal motifler ile karakterizedir. Omurgalı semaforinlerinden 3, 4 ve 7 immünglobulin benzeri domain, 5. sınıf semaforinler trombospondin tekrarları ve 3. sınıf semaforinler ana (basic) domain içerirler. 3. sınıf semaforinler sadece sekrete edilebilirken diğer semaforinler membrana bağlı veya transmembran glikoproteinlerdir ancak bazı membran ile ilişkili semaforinler, çözünür proteinler üretmek için proteolitik olarak bölünebilir (Şekil 1). Semaforinlerin isimlendirilmesinde SEMA domaini mutlaka yer almakta daha sonra rakamla ailesi ve aileye ait alt gruplar ise harflerle gösterilmektedir (örneğin, SEMA3A). Bütün aktif semaforinler homodimerdir, semaforinlerin SEMA domaini, homodimerizasyona aracılık eder, böylece nörofilinlere ve pleksinlere bağlanırlar [7,9].

Şekil 1. Semaforin ailesinin yapısal özellikleri. Semaforinlerin yapıtaşları farklı geometrik şekillerde gösterilmiştir, kısaltılarak verilen domainler: Sema; semaforin, PSI pleksin-semaforin-integrin, GPI: glikofosfatidilinositol.



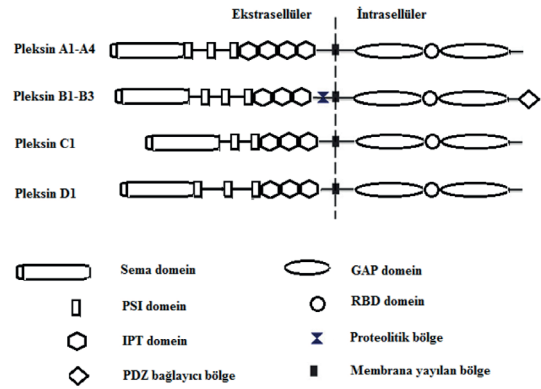
Semaforinlerin reseptörleri:

Pleksinler

Semaforinlerin etkilerinin çoğu, dört alt sınıfa ayrılan (A-D) transmembran reseptör grubu olan pleksinler aracılığı ile gerçekleşir. Pleksinlerin omurgasızlarda iki (pleksin-A, pleksin-B), omurgalılarda pleksin-A1-4, pleksin-B1-3, pleksin-C1 ve pleksin-D1 olmak üzere dokuz alt grubu bulunmaktadır. Pleksinler tek geçişli membran reseptörlerdir, ligantları semaforinlere benzer şekilde ekstrasellüler bölgelerinde bir SEMA domaini, ilaveten tekrarlayan PSI domaini ve üç glisin ve proline zengin immünglobulin

benzeri pleksinler ve transkripsiyon faktörleri (IPT/G-P) domainleri içerirler. Pleksinlerin intrasellüler (sitoplazmik) kısımları RHO-GTPaz-bağlayıcı (RBD) domaini ile iki segmente ayrılmış olan GTPaz-aktif eden protein domaini içerirler. Semaforin homodimerinin iki pleksin molekülüne bağlanmasının ardından, pleksinlerin sitoplazmik kısımlarının inaktif durumda monomerik-pleksin GAP domaininin aktif olduğu ve fonksiyonel dimer oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca, B tipi pleksinler diğer pleksinlerde bulunmayan pro-protein konvertazlar ve C-terminallerinde PDZ domaini içerirler (Şekil 2).

Şekil 2. Pleksinlerin moleküler yapıları. Pleksinlerin yapıtaşları farklı geometrik şekillerde gösterilmiştir, kısaltılarak verilen domainler: Sema; semaforin, PSI; pleksin-semaforin-integrin, IPT; immünglobulin-pleksin-transkripsiyon faktör, GAP; GTRaz-aktif eden protein, RBD; RHO-GTPaz-bağlayıcı domain.



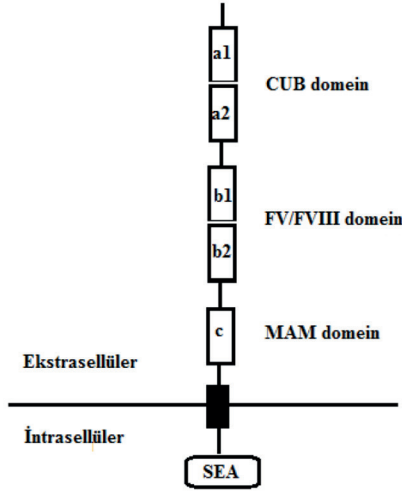
Yardımcı reseptörleri:

Nörofilinler

Birçok transmembran reseptörler, semaforinler için yardımcı-reseptör (ko-reseptör) olarak görev yaparlar veya semaforin sinyalizasyonuna katılırlar. En iyi araştırılan pleksin ko-reseptörleri, ~900 amino asitlik transmembran proteinler olan nörofilinlerdir.

Nörofilinlerin iki tipi, nörofilin 1 (NRP1) ve nörofilin 2 (NRP2) dir. Nörofilinlerin hücre dışı kısımları, a1 ve a2 alanı olarak bilinen iki kompleman bağlayıcı domain (CUB) ve b1, b2 alanları olarak bilinen iki koagülasyon faktör domaini (FV/FVIII) ve bir MAM (Meprin, A-5 proteini ve reseptörü protein-tirozin fosfatase mu) alanı içerirler. Nörofilinlerin sitoplazmik bölgelerinde PDZ bağlayan bir Serin-glutamik asit-alanin motifi (SEA) bulunmaktadır (Şekil 3). b1 ve b2 domainleri, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesi proteinleri de dahil olmak üzere çeşitli ligandları bağlarken, a1 ve a2 domainleri, 3. sınıf semaforin mekanizmasına dahil olarak pleksin aktivasyonunu sağlar. MAM domainlerinin nörofilinlerin dimerizasyonuna aracılık ettiği düşünülmektedir. SEMA3A-NRP1-pleksin-A2 kompleksinin kristal yapısının yeni bir analizi, nörofilinin a1 domaininin 3. sınıf semaforinler ve sınıf A pleksinler arasındaki etkileşimi sağladığını göstermiştir [10]. Semaforin-reseptör komplekslerinde tanımlanan diğer transmembran proteinler arasında, nörofilin ile etkileşen nöral hücre adezyon molekülü L1 (LICAM) [11] ve sınıf B pleksinler ve pleksin D1 ile etkileşime giren reseptör tirozin kinazlar, ERBB2 ve MET yer alır [12,14].

Şekil 3. Nörofilinlerin moleküler yapıları. Nörofilinlerin yapısında kısaltılarak verilen domeinler: kompleman bağlayıcı domein (CUB), koagülasyon faktör domein (FV/FVIII), Meprin, A-5 proteini ve reseptörü protein-tirozin fosfataz mu (MAM), Serin, glutamik asit, alanin tripeptidi (SEA).



Semaforinlerin ilişkili olduğu hastalıklar Fizyolojik fonksiyonlar

Semaforinlerin yapıları, çeşitliliği, farklı reseptörleri ve ko-reseptörleri bağlama ve aktive etme yetenekleri nedeniyle, semaforin sinyalleşmesinin sürekli büyüyen fizyolojik süreçler listesinde yer alması şaşırtıcı değildir. Semaforinler, sinir sistemi, dolaşım sistemi ve bağışıklık sisteminde yaygın bir şekilde çalışılmıştır. Ayrıca kemik, böbrek, akciğer ve diğer dokulardaki rolleri için aktif olarak araştırılmaktadır. Ek olarak son çalışmalar, semaforinlerin kanser progresyonu üzerinde büyük bir etkisi olduğunu göstermiştir. Bu sistemlerin her birinde semaforinlerin temel görevi, altta yatan hücre iskeletini modüle eden, hücre yapışmayı, şeklini, farklılaşmasını, hareketliliğini ve sağkalımını etkileyen sinyalleşme ağlarını başlatmaktır.

Sinir sistemi

Semaforinleri aksonlar için tanımlayan en erken gelişmelerden beri bu sinyal moleküllerinin, gelişme ve sonrasında sinir sistemini şekillendiren birçok işleme dahil olduğu gösterilmiştir. Semaforinler, nöronal çoğalmayı ve göçü düzenler, nöronal polariteyi belirlemeye yardımcı olur, akson ve dendritler için itici ve çekici ileti gibi davranır, sinaps oluşumunu ve fonksiyonunu düzenler ve dendrit morfolojisini etkilerler [9,15,16]. Belki de şaşırtıcı olmayan bir şekilde, semaforinler ve ilgili reseptörleri gelişim ve fonksiyonda birçok rolleri göz önüne alındığında, Charge Sendromu, Epilepsi, Şizofreni ve Anksiyete Bozuklukları, Otizm, Alzheimer, Parkinson, Amyotrofik Lateral Skleroz, Multiple Skleroz gibi gelişimsel ve erişkin başlayan sinir sistemi hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir [9,17-19]. Bu hastalıkların/rahatsızlıkların her biri ayrı bir etyolojiye sahipken anormal SEMA ekspresyonu veya fonksiyonunun, sinaptik yeniden düzenleme, sinaps kaybı veya değişen sinaptik fonksiyon da dahil olmak üzere hastalığın karakteristik özelliklerini oluşturan nöronal bağlantıdaki patolojik değişikliklere katkıda bulunması mümkündür. Semaforinlerin ayrıca sinir sistemi hasarından sonra önemli

moleküler oyuncular [20,21]. SEMA3A ve SEMA3F, merkezi sinir sisteminde (MSS) çevresel duyu ve motor projeksiyonlarının etrafındaki bölgelerde ifade edilir ve gelişmekte olan nöronların yanlış oluşumunu önler [22]. Spinal kord yaralanması gibi MSS travmasından sonra, aksonların rejeneratif büyümesi çok sınırlıdır ve kalıcı işlevsel hasarlar bırakmaktadır. Santral sinir sistemi akson rejenerasyonunun yetersizliğinden sorumlu faktörlerden biri, yaralanma bölgesinde büyüme önleyici faktörlerin varlığıdır ve birçok semaforinin, bu tür baskılayıcı (veya itici) aksonal kılavuz ipuçları olarak işlev gördüğü gösterilmiştir [20]. Özellikle, 3. sınıf semaforinler skar dokusunda hücreler tarafından ifade edilir ve SEMA3 reseptörleri yaralı MSS nöronlarında bulunur [23].

Endokrin sistem

Semaforinler, nöronal rehberlikte rollerinin bir fonksiyonu olarak, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) nöronlarının göçü üzerindeki etkileri yoluyla nöroendokrin sistemin geliştirilmesine katılırlar [24,25]. Yapılan fare modeli çalışmalarında, GnRH nöronlarının göç yolu boyunca ifade edildiği ve birkaç semaforin veya reseptörlerinin kaybı ile GnRH nöronlarının anormal göçüyle ve üreme anormallikleriyle sonuçlandığı gösterilmiştir [26,29]. Bununla birlikte son çalışmalar, SEMA7A'nın yetişkin menstrual döngüsü boyunca hipotalamusta gerçekleşen periyodik nöroglial yeniden biçimlenmeyi kontrol ettiğini göstermiştir [30]. Yapılan başka bir çalışmada, SEMA4D'nin, MSS dışındaki fare yumurtalıklarında follikül gelişimi sırasında eksprese edildiği ve steroid hormonların folikül üretimini arttırdığı gösterilmiş [31], SEMA4D'nin kaybının anormal üreme ile sonuçlandığı bildirilmiştir [32]. Son çalışmalarda, Haşimato tiroidli hastalarda SEMA5A düzeylerinin arttığı [33], diyabetik retinopati ve nefropatide SEMA3A'nın biyobelirteç olabileceği [34], diyete bağlı obezitede SEMA3E'nin viseral yağ dokusunda inflamasyonu arttırdığı, insülin direncine ve diyabete katkıda bulunduğu bildirilmiştir [35,36].

Dolaşım sistemi

Sema sinyalizasyon vaskülojenesis (endotel hücrelerinin farklılaşması ve bir araya getirilmesiyle primordiyal kan damarlarının oluşumu), anjiyogenezis (mevcut damarlardan yeni kan damarlarının oluşumu), kalp oluşumu ve lenfatik gelişme ile ilgilidir. Kan damarı ve nöronal ağlar genellikle benzer şekilde desenlenmiştir. Semaforinler ve diğer klasik nöronal sinyallerin her iki sistemi de organize ettiği açıkça görülmektedir [37,38]. Örneğin, PlexD1 reseptörleri gelişmekte olan kan damarı endotel hücreleri ile ifade edilir [39]. Fare ve zebra balığı üzerindeki genetik deneyler intersomitik kan damarlarının büyümesini yönlendirmek ve bu dorsal aortun oluşumunu yönlendirmek için pleksin reseptörleri vasıtasıyla 3. sınıf semaforin sinyalini kurmuştur [15,30]. Semaforinler kalbin gelişimine katılırlar. SEMA3A mutant farelerde yapılan çalışmalar, anormal sempatik nöron inervasyon ile tutarlı kalp inervasyon defektleri göstermiştir ve kardiyak inervasyonunda semaforin sinyalizasyonun rol oynadığı önerilmektedir [40]. Vasküler geçirgenlik durumunda, SEMA3A ve SEMA7A ifadesi vasküler geçirgenliği artırmak için endotel hücreleri arasındaki bağlantıları zayıflarken, SEMA3F sinyali, geçirgenliği azaltmak için bu kavşakları güçlendirir. Damar yaralanması durumunda, SEMA4D ve potansiyel olarak diğer semaforinler, hemostaz sırasında tromboz oluşumuna izin veren trombositler

arasındaki etkileşimlerin oluşturulmasında önemli bir rol oynamaktadır.

İmmün Sistem

SEMA4D (CD100), T lenfositleri üzerinde bir antijen olarak bağışıklık sisteminde tanımlanan ilk semaforindir [41,42]. Günümüzde ise bağışıklık işlevleri, diğer 4. sınıf semaforinlerin yanı sıra 3, 6 ve 7. Sınıf semaforinler ile NRP ve pleksin reseptörleri için de tarif edilmiştir [43]. Hem artmış hem de azalmış Sema sinyali, MS, Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematoz, Alerjik Hastalıklar gibi bağışıklık sistemi hastalıklarıyla bağlantılıdır. Yakın tarihli çalışmalar, bağışıklık hücresi göç olaylarının semaforinler tarafından aracılık edildiğini ortaya çıkarmaya başlamıştır. Örneğin, birkaç semaforin ve bunların reseptörleri (NRP'ler ve pleksinler) timusta ve timusdan geçerek olgun T hücreleri haline gelen T-lenfositlerinde (timosit) ekspresyon edilmiştir. Cozacov ve arkadaşlarının yaptığı in vitro bir çalışmada, SEMA3A serum seviyeleri ve Tregler üzerindeki ekspresyonunun, orta ve şiddetli astımı olan hastalarda sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düştüğünü göstermiştir [44].

Kemik metabolizması ve kemik hastalıkları

Kemik dokusunun büyük bir kısmı rezorpsiyon ve kemik matrisi oluşumu ile sürekli yenilenir [45]. Uygun bir kemik yoğunluğunun korunması için, bu kemik dokusunun yeniden biçimlendirilmesi dengeli olmalıdır. Özellikle net kemik doku kaybı, osteoporoz veya kanserde meydana gelen lokal kemik yıkımı gibi bir çok kemik bozukluğunun karakteristik bir özelliğidir. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGFI) ve TGF β da dahil olmak üzere çoklu sistemik ve lokal faktörlerin etkisi altında mezenkimal kök hücrelerden gelişen osteoblastlar, kemik oluşumundan sorumlu kilit hücrelerdir. Buna karşılık, kemik materyali, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) ve nükleer faktör kappa B (NF- κ B) ligandı (RANKL) için reseptör aktivatörü de dahil olmak üzere çeşitli mediyatörlerin etkisi altında, hematopoietik kök hücrelerden gelişen büyük ve çok çekirdekli hücreler olan osteoklastlar tarafından rezorbe edilir. Son kanıtlar, semaforin-pleksin sisteminin kemik hücreleri arasındaki bu iletişimde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir [8,46].

Farelerde, SEMA3A osteoblastlar tarafından üretilir ve öncü hücrelerden osteoklastların farklılaşmasını önler. SEMA3A eksik farelerin kemik yoğunluğunu düşürdüğünün belirlendiği çalışmada, intravenöz SEMA3A enjeksiyonu, farelerde meydana getirilen menopoz modelinde kemik kaybını önlemiş ve SEMA3A'nın kemik kaybını azaltmak için potansiyel bir ajan olabileceğini düşündürmüştür [47]. SEMA3A, osteoklast farklılaşması üzerindeki inhibisyon etkilerine ilaveten, osteoklast öncüllerini püskürtür ve muhtemel kemik rezorpsiyonu üzerindeki olumsuz etkilerine katkıda bulunur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, SEMA3A'nın kemik dokusunun doğru duyuşal invazyonunun gelişmesinde önemli bir rolü olduğu gösterildi ve SEMA3A eksik farelerde kemik kaybından nöron kaynaklı SEMA3A'nın (ancak osteoblast değil) sorumlu olduğu tespit edildi [48]. Bu veriler, SEMA3A'nın gelişim sırasında duyuşal invazyonu modüle ederek kemik metabolizmasını düzenlediğini göstermektedir.

Osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu sırasında osteoblast farklılaşması baskılanır ve SEMA4D bu sürecin kritik bir aracısıdır. Osteoklastlar tarafından ekspresyon edilen SEMA4D, osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen

mineralizasyonu inhibe eder ve osteoklast oluşumunu indükler [49]. Yapılan çalışmada, osteoklast kaynaklı osteoblast oluşumu ve fonksiyonunun engellenmesindeki rolü ile uyumlu olarak, SEMA4D veya reseptör pleksin B1'den yoksun farelerin kemik kütlesi artmıştır (47). Dacquin ve ark. [49], ekstra hematopoietik hücrelerdeki SEMA4D kaybının kemik kütlesi artışından sorumlu olduğunu göstermişken, Negishi-Koga ve ark. [8] bunun yerine, osteoklastlar da dahil olmak üzere hematopoietik hücrelerdeki SEMA4D kaybının artmış kemik külesine yol açtığını göstermiştir. Gelecekteki yapılacak çalışmalar, SEMA4D'nin kemik fonksiyonu üzerindeki etkilerinin altında yatan mekanizmanın açıklığa kavuşturulması üzerine odaklanmalıdır.

SONUÇLAR VE PERSPEKTİFLER

1990'lı yıllarda semaforin-pleksin sisteminin bulunmasından bu yana, semaforin-pleksin sinyalizasyonunun çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde önemli bir rolü olduğu gösterilmiş ve çeşitli hastalıkları tedavi etmek için yeni ilaçların geliştirilmesi için bir hedef olarak ortaya çıkmıştır. Son 10 yılda yapılan çalışmalar, semaforinler ve pleksinlerin moleküler ve hücresel işlevlerinin temel mekanizmalarını tanımlamıştır ve bu proteinlerin birçoğunun belirli hastalıklarda çok önemli rol oynadıkları görülmüştür. Çeşitli patolojik durumlarda, semaforinlerin veya semaforin-pleksin fonksiyon inhibitörlerinin uygulanması, klinik öncesi hastalık modellerinde koruyucu veya terapötik etkilere sahiptir. Küçük molekülü ilaçlar ve çeşitli biyolojik ajanlar, klinik öncesi hastalık modellerinde geliştirilmiş ve test edilmiştir. Bu yeni keşiflere, belirli hastalıkları önlemek veya tedavi etmek için semaforin-pleksin sinyalinin bloke eden veya teşvik eden yeni yaklaşımlar tanımlayan, literatürde giderek artan sayıda rapor eşlik etmiştir. Son 5 yılda, semaforinler ve pleksinlerin yapısını anlamada ilerleme kaydedilmiştir. Semaforin-pleksin sisteminin bir ilaç hedefi olduğunu düşündüren verilerin çoğu, farelerde ve ratlarda yapılan deneyler ve klinik öncesi hastalık modellerinde gösterilmiştir. Semaforin-pleksin sistemini hedef alan ilaçların geliştirilmesine yönelik mevcut çabalar, hayvan deneylerinde elde edilen verilerin insanlarda uygulanıp uygulanamayacağını göstermek zorundadır.

Semaforin-pleksin sistemini hedef alan terapötiklerin gelişimi için en umut verici alanlar kanser, kemik hastalıkları (osteoporoz gibi), bağışıklık ve inflamatuvar bozukluklar, mikrovasküler hastalıklar ve yaralanmadan sonra sinirsel rejenerasyon olarak gösterilmektedir. Birçok semaforinin kendisi özellikle de kanser başta olmak üzere terapötik potansiyele sahiptir, bunları stabilize etmek, potenslerini ve etkinliklerini geliştirmek için yeni yollar bilim insanlarının ilgi alanındadır.

Pleksin aktivasyonunun temel mekanizmaları son yıllarda açıklığa kavuşmuş olmasına rağmen, pleksinlerin ve diğer semaforin reseptörlerinin nasıl sinyal verdiğini henüz ortaya konmamıştır. Pleksinlerin önemli sinyal işlevleri henüz keşfedilmemiş olabilir. Semaforin-pleksin sisteminin, spesifik protein-protein etkileşimine bağlı olarak çeşitli hastalık süreçlerinde kritik fonksiyonları olduğu göz önüne alındığında, bu proteinler umut vadeden ilaç hedefleri olup, potansiyelleri önümüzdeki yıllarda ortaya çıkacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] Luo Y, Raible D, Raper J.A. 1993. Collapsin: a protein in brain that induces the collapse and paralysis of neuronal growth cones. *Cell*. 75, 217–227
- [2] Kolodkin AL, Matthes DJ, Goodman CS. 1993. The semaphorin genes encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules. *Cell*. 75:1389–1399.
- [3] Raper JA, Kapfhammer JP. 1990. The enrichment of a neuronal growth cone collapsing activity from embryonic chick brain. *Neuron*. 1990;4:21–29.
- [4] Robert P. K, Jennifer A, Kun-Liang G. 2005. Semaphorins command cells to move. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. volume6, pages 789–800
- [5] Alto LT, Terman JR. 2017. Semaphorins and their signaling mechanisms. *Methods Mol Biol*. 1493:1-25.
- [6] Siebold C, Jones E. Y. 2013. Structural insights into semaphorins and their receptors. *Semin. Cell Dev. Biol*. 24, 139–145.
- [7] Kang S, Kumanogoh A. 2013. Semaphorins in bone development, homeostasis, and disease. *Semin. Cell Dev. Biol*. 24, 163–171
- [8] Negishi-Koga T, Takayanagi H. 2012. Bone cell communication factors and Semaphorins. *BoneKey Rep*. 1, 183.
- [9] Pasterkamp R. J, Giger R. J. 2009. Semaphorin function in neural plasticity and disease. *Curr. Opin. Neurobiol*. 19, 263–274
- [10] Janssen, B. J. et al. 2012. Neuropilins lock secreted semaphorins onto plexins in a ternary signaling complex. *Nature Struct. Mol. Biol*. 19, 1293–1299
- [11] Castellani V, De Angelis E, Kenwric S, Rougon G. 2002. Cis and trans interactions of L1 with neuropilin 1 control axonal responses to semaphorin 3A. *EMBO J*. 21, 6348–6357.
- [12] Swiercz J. M, Kuner R, Offermanns S. 2004. Plexin B1/ RhoGEF-mediated RhoA activation involves the receptor tyrosine kinase ErbB 2. *J. Cell Biol*. 165, 869–880.
- [13] Giordano S et al. 2002. The semaphorin 4D receptor controls invasive growth by coupling with Met. *Nature Cell Biol*. 4, 720–724.
- [14] Casazza A. et al. 2010. Sema3E Plexin D1 signaling drives human cancer cell invasiveness and metastatic spreading in mice. *J. Clin. Invest*. 120, 2684–2698.
- [15] Tran TS, Kolodkin AL, Bharadwaj R. 2007. Semaphorin regulation of cellular morphology. *Annual review of cell and developmental biology*. 23:263–292.
- [16] Yoshida Y. 2012. Semaphorin signaling in vertebrate neural circuit assembly. *Frontiers in molecular neuroscience*. 5:71.
- [17] Hota PK, Buck M. 2012. Plexin structures are coming: opportunities for multilevel investigations of semaphorin guidance receptors, their cell signaling mechanisms, and functions. *Cell Mol Life Sci*. 69:3765–3805.
- [18] Mann F, Chauvet S, Rougon G. 2007. Semaphorins in development and adult brain: Implication for neurological diseases. *Progress in neurobiology*. 82:57–79.
- [19] Yaron A, Zheng B. 2007. Navigating their way to the clinic: emerging roles for axon guidance molecules in neurological disorders and injury. *Developmental neurobiology*. 67:1216–1231.
- [20] Fawcett JW, Schwab ME, Montani L, et al. 2012. Defeating inhibition of regeneration by scar and myelin components. *Handbook of clinical neurology*. 109:503–522.
- [21] Giger RJ, Hollis ER, Tuszynski MH. 2010. Guidance molecules in axon regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2:a001867.
- [22] Wang F, Julien DP, Sagasti A. 2013. Journey to the skin: Somatosensory peripheral axon guidance and morphogenesis. *Cell adhesion & migration*. 7:388–394.
- [23] Pasterkamp, R. J, Verhaagen, J. 2006. Semaphorins in axon regeneration: developmental guidance molecules gone wrong? *Phil. Trans. R. Soc*. 361, 1499–1511
- [24] Giacobini P, Prevot V. 2013. Semaphorins in the development, homeostasis and disease of hormone systems. *Seminars in cell & developmental biology*.;24:190–198.
- [25] Messina A, Giacobini P. 2013. Semaphorin signaling in the development and function of the gonadotropin hormone-releasing hormone system. *Frontiers in endocrinology*. 4:133.
- [26] Giacobini P, Messina A, Morello F, et al. 2008. Semaphorin 4D regulates gonadotropin hormone-releasing hormone-1 neuronal migration through PlexinB1-Met complex. *J Cell Biol*. 183:555–566.
- [27] Messina A, Ferraris N, Wray S, et al. 2011. Dysregulation of Semaphorin7A/beta1-integrin signaling leads to defective GnRH-1 cell migration, abnormal gonadal development and altered fertility. *Human molecular genetics*. 20:4759–4774.
- [28] Cariboni A, Hickok J, Rakic S, et al. 2007. Neuropilins and their ligands are important in the migration of gonadotropin-releasing hormone neurons. *J Neurosci*. 27:2387–2395.
- [29] Cariboni A, Davidson K, Rakic S, et al. 2011. Defective gonadotropin-releasing hormone neuron migration in mice lacking SEMA3A signalling through NRP1 and NRP2: implications for the aetiology of hypogonadotropic hypogonadism. *Human molecular genetics*. 20:336–344.
- [30] Parkash J, Messina A, Langlet F, et al. 2015. Semaphorin7A regulates neuroglial plasticity in the adult hypothalamic median eminence. *Nature communications*. 6:6385.
- [31] Regev A, Goldman S, Shalev E. 2007. Semaphorin-4D (Sema-4D), the Plexin-B1 ligand, is involved in mouse ovary follicular development. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*. 5:12.
- [32] Dacquin R, Domenget C, Kumanogoh A, et al. 2011. Control of bone resorption by semaphorin 4D is dependent on ovarian function. *PloS one*. 6:e26627.
- [33] Liu Y, Wang S, Guo Q, et al. 2017. Elevated semaphorin 5A in patients with Hashimoto's thyroiditis: a case-control study. *Endocr Connect*. 6(8):659-666.
- [34] Kwon SH, Shin JP, Kim IT, Park DH. 2016. Association of Plasma Semaphorin 3A With Phenotypes of Diabetic Retinopathy and Nephropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 57(7):2983-9.
- [35] Shimizu I, Yoshida Y, Moriya J et al. 2013. Semaphorin3E-induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity. *Cell Metab*. 18(4):491-504.
- [36] Schmidt AM1, Moore KJ. 2013. The Semaphorin 3E/PlexinD1 axis regulates macrophage inflammation in obesity. *Cell Metab*. 18(4):461-2.
- [37] Carmeliet P, Tessier-Lavigne M. 2005. Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring. *Nature*. 436:193–200.
- [38] Gelfand MV, Hong S, Gu C. 2009. Guidance from above: common cues direct distinct signaling outcomes in

vascular and neural patterning. *Trends Cell Biol.* 19:99-110.

[39] Van der Zwaag B, Hellemons AJ, Leenders WP, et al. 2002. PLEXIN-D1, a novel plexin family member, is expressed in vascular endothelium and the central nervous system during mouse embryogenesis. *Dev Dyn.* 225:336–343

[40] Ieda M, Fukuda K. 2009. New aspects for the treatment of cardiac diseases based on the diversity of functional controls on cardiac muscles: the regulatory mechanisms of cardiac innervation and their critical roles in cardiac performance. *Journal of pharmacological sciences.* 109:348–353

[41] Bougeret C, Mansur IG, Dastot H, et al. 1992. Increased surface expression of a newly identified 150-kDa dimer early after human T lymphocyte activation. *J Immunol.* 148:318–323.

[42] Delaire S, Elhabazi A, Bensussan A, et al. 1998. CD100 is a leukocyte semaphorin. *Cell Mol Life Sci.* 54:1265–1276.

[43] Kumanogoh A, Kikutani H. 2013. Immunological functions of the neuropilins and plexins as receptors for semaphorins. *Nature reviews Immunology.* 13:802–814.

[44] Cozacov R, Halasz K, Haj T, Vadasz Z. 2017. Semaphorin 3A: Is a key player in the pathogenesis of asthma *Clin Immunol.* 184:70-72

[45] Del Fattore A, Teti A, Rucci N. 2012. Bone cells and the mechanisms of bone remodelling. *Front. Biosci. (Elite Ed.)* 4, 2302–2321.

[46] Tamagnone L. 2012. Emerging role of semaphorins as major regulatory signals and potential therapeutic targets in cancer. *Cancer Cell* 22, 145–152.

[47] Hayashi M, et al. 2012. Osteoprotection by semaphorin 3A. *Nature* 485,69–74.

[48] Fukuda T, et al. 2013. Sema3A regulates bone-mass accrual through sensory innervations. *Nature* 497,490–493.

[49] Dacquin R, et al. 2011. Control of bone resorption by semaphorin 4D is dependent on ovarian function. *PLoS ONE* 6.