

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.08.3-12>

Значение семафоринов в патогенезе ожирения

Николаева А.Ф.¹, Семенова Н.А.¹, Строкова Т.В.², Булах М.В.¹, Сигин В.О.¹

1 – ФГБНУ Медико–генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

2 – Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи,
109240, г. Москва, Устьинский пр., д. 2/14

Детское ожирение является серьезной проблемой здравоохранения, обусловленной генетическими и средовыми факторами. Несмотря на значительные достижения в понимании генетических основ ожирения, диагностика и лечение этого заболевания у детей остаются сложными задачами. Данная статья сфокусирована на семафоринах – семействе белков, которые играют важную роль в регуляции лептинового сигнального пути и ассоциированы с ранним ожирением. Кроме того, в публикации изложен обзор, посвященный потенциальному влиянию семафоринов на аппетит и метаболизм, что может иметь значение для понимания патогенеза детского ожирения. Мы подчеркиваем необходимость дальнейшего изучения семафоринов как потенциальных маркеров и терапевтических мишеней в борьбе с детским ожирением, что может способствовать улучшению диагностики и лечения данного заболевания у детей.

Ключевые слова: семафорины, гены *SEMA3A–G*, лептиновый сигнальный путь, детское ожирение, регуляция аппетита.

Для цитирования: Николаева А.Ф., Семенова Н.А., Строкова Т.В., Булах М.В., Сигин В.О. Значение семафоринов в патогенезе ожирения. *Медицинская генетика* 2024; 23(8): 3–12.

Автор для корреспонденции: Николаева Александра Федоровна; **e-mail:** nikolaevaepi@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ МГНЦ на выполнение НИР в 2023–2024 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 12.08.2024

Significance of semaphorins in the pathogenesis of obesity development

Nikolaeva A.F.¹, Semenova N.A.¹, Strokova T.V.², Bulak M.V.¹, Sign V.O.¹

1 – Research Centre for Medical Genetics
1 Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation

2 – Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety
2/14 Ustiinsky dr., Moscow, 109240, Russian Federation

Childhood obesity is a major public health problem due to genetic and environmental factors. Despite significant advances in understanding the genetic basis of obesity, diagnosis and treatment of this disease in children remain challenging. This article focuses on semaphorins, a family of proteins that play an important role in the regulation of the leptin signaling pathway and are associated with early obesity. In addition, the publication outlines a review on the potential effects of semaphorins on appetite and metabolism, which may have implications for understanding the pathogenesis of childhood obesity. We emphasize the need for further investigation of semaphorins as potential markers and therapeutic targets in the fight against childhood obesity, which may help to improve the diagnosis and treatment of this disease in children.

Keywords: semaphorins, *SEMA3A–G* genes, leptin signaling pathway, childhood obesity, appetite regulation.

For citation: Nikolaeva A.F., Semenova N.A., Strokova T.V., Bulak M.V., Sign V.O. Significance of semaphorins in the pathogenesis of obesity development. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2024; 23(8): 3–12. (In Russian).

Corresponding author: Aleksandra F. Nikolaeva; **e-mail:** nikolaevaepi@gmail.com

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for RCMG.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 12.08.2024

Введение

Детское ожирение определяется как аномальное накопление подкожно-жировой клетчатки в организме, обусловленное, прежде всего, нарушением контроля энергетического баланса; генетический компонент является значимым фактором и составляет, согласно современным оценкам, около 5 – 10% случаев тяжелого детского ожирения [1]. Несмотря на изменения в окружающей среде в течение последних нескольких десятилетий, включая изменение образа жизни, существует убедительная доказательная база, свидетельствующая о генетической предрасположенности к развитию ожирения [2]. Это проявляется в виде повышенного риска возникновения ожирения у лиц с определенными генетическими вариантами, даже при учете влияния факторов окружающей среды [3].

В настоящее время врачи и исследователи сталкиваются с серьезной проблемой дифференциальной диагностики различных форм генетически детерминированного ожирения. В частности, в контексте детского ожирения недостаточно изученная частота различных форм может быть обусловлена несколькими факторами:

1. Дезобъективизация наличия полифагии у пациента. Недостаточная объективизация или оценка наличия полифагии у пациентов может привести к недооценке риска развития ожирения и недостаточному профилактическому вмешательству;

2. Полиморфизм клинических проявлений. Перекрывающийся фенотип различных форм ожирения может затруднять диагностику заболевания и требует более детального изучения. Кроме того, в группе несиндромальных форм ожирения часто наблюдается явление полифенизма, когда вариант нуклеотидной последовательности в одном локусе может приводить к различным фенотипическим проявлениям. Например, в случае дефицита рецептора меланокортина 4 типа (MC4R) могут наблюдаться такие сопутствующие нарушения, как гиперинсулинемия, снижение артериального давления и тонуса симпатической нервной системы [4]. Синдромальные формы ожирения часто сопровождаются другими клиническими особенностями, поэтому для точной диагностики и эффективного лечения ожирения необходимо учитывать как генетические факторы, так и клинические проявления каждого пациента;

3. Недостаточная информированность медицинского персонала. Ограниченная осведомленность и недостаточный опыт врачей в отношении разных форм ожирения могут привести к недооценке значимости ге-

нетических факторов в развитие данного заболевания, особенно в свете недавних достижений в области методов лечения, позволяющих эффективно контролировать гиперфагию и прогрессирование увеличения веса;

4. Применение молекулярно-генетической диагностики. Недостаточное использование или недоступность методов молекулярно-генетической диагностики может препятствовать дифференциальной диагностике разных форм ожирения у детей.

Синдромальные и несиндромальные формы ожирения: основные генетические причины

Ожирение представляет собой сложное многофакторное заболевание, в развитии которого играют роль как генетические, так и экологические факторы, связанные с избыточным накоплением жира в организме и повышенным потреблением калорий [5]. На основании генетических и фенотипических характеристик можно выделить три типа ожирения: синдромальное ожирение, моногенное несиндромальное ожирение и полигенное ожирение (табл. 1) [6]. Синдромальное ожирение представляет собой группу генетических заболеваний, характеризующихся комплексом клинических проявлений, включая задержку моторного и психоречевого развития, дисморфичные черты и другие аномалии органов и систем, при этом ожирение является одним из ключевых и постоянных симптомов, который может варьировать по степени выраженности и времени проявления в зависимости от конкретного синдрома [7]. Наиболее известными представителями данной группы, имеющими четко определенные молекулярно-генетические механизмы развития, являются синдромы Прадера-Вилли, Барде-Бидля, Альстрема, WAGRO-синдром (Wilms tumor – опухоль Вильмса, Aniridia – аниридия, Genitourinary anomalies – патологии мочеполовых органов, Range of developmental delays – спектр задержек в развитии, Obesity – ожирение), синдром делеции 16p11.2 [6].

Несиндромальные формы ожирения, в свою очередь, можно классифицировать на два подтипа: полигенное и моногенное ожирение [8]. Полигенное ожирение является результатом сложного взаимодействия множества генетических, эпигенетических и экологических факторов и представляет собой наиболее распространенную форму детского ожирения [9]. Полигенное несиндромальное ожирение обусловлено комплексным влиянием множества генетических вариантов, каждый из которых имеет относительно небольшой эффект на массу тела, но в совокупности они создают значительную предрасположенность к ожирению [10]. Наследование полигенного ожирения не подчиняется законам менделевско-

го наследования, а следует схеме наследования, которая похожа на другие сложные признаки и заболевания, такие как сахарный диабет, гипертония и др. [11]. По данным полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) выявлено более 1000 независимых генетических локусов, которые модулируют различные признаки, связанные с ожирением, включая индекс массы тела (ИМТ), и увеличивают риск развития ожирения [11, 12]. К основным генам, варианты нуклеотидной последовательности которых ассоциируют с развитием полигенного ожирения и сопутствующих ему осложнений, относят *TFAP2B*, *CYP27A1*, *IFNGR1*, *PARK2*, *UCP2* и *UCP3*, *ADRB1* – 3, *SLC6A14*, *NPY*, *MC3R* и *FTO* [2, 13, 14]. Терапия полигенного ожирения, ориентированная, прежде всего, на изменение образа жизни, является весьма эффективной и включает в себя комплексный подход, который состоит из диетического питания, физической активности, психологической поддержки и регулярного мониторинга прогресса, что отличает данный вид ожирения [15, 16].

Моногенное несиндромальное ожирение обусловлено вариантами нуклеотидной последовательности в одном гене, который участвует в регуляции массы тела [17]. Основные клинические различия заключаются в более выраженной гиперфагии и ранней манифестации ожирения (начиная с младенчества) при моногенных формах ожирения, в отличие от полигенных форм, которые могут иметь более позднюю и менее выраженную клиническую картину [18]. Молекулярно-генетическая диагностика позволила идентифицировать ряд генов, варианты нуклеотидной последовательности которых приводят к развитию несиндромальных моногенных форм раннего ожирения. Среди таких генов можно

выделить следующие: лептин (*LEP*), рецептор лептина (*LEPR*), прогормонконвертаза 1 типа (*PCSK1*), проопиомеланокортин (*POMC*), SIM bHLH фактор транскрипции 1 (*SIM1*), нейротрофический фактор головного мозга (*BDNF*) и его рецептор – тирозинкиназа В (*NTRK2*), src-подобный адаптерный белок 2 (*SH2B1*), киназа супрессора белков Ras 2 типа (*KSR2*), tubby-образный белок (*TUB*), карбоксипептидаза (*CPE*), рецептор меланокортина 4 типа (*MC4R*) [17]. Большинство из них участвует в сигнальном лептин-меланокортиновом пути и отвечает за контроль массы тела [19].

Однако не во всех случаях избыточный вес у детей можно связать с измененной функцией перечисленных выше генов: необходима идентификация и максимально детальное описание новых маркеров, ассоциированных с ожирением. Учитывая важность изучения генетических факторов, ассоциированных с ранним ожирением, мы считаем целесообразным уделить особое внимание семафоринам. Гены, кодирующие семафорины, наряду с другими генами, вовлечены в регуляцию лептинового сигнального пути, а варианты нуклеотидной последовательности генов *SEMA3A–G* ассоциированы с ранним ожирением. Таким образом, в контексте данного обзора, мы намерены сфокусироваться на семафоринах, поскольку считаем, что они представляют потенциальный интерес для дальнейшего изучения в рамках проблемы прогрессирующего увеличения массы тела у детей.

Семафорины

Семафорины представляют собой обширное семейство секреторных и мембранных белков, играющих важ-

Таблица 1. Наиболее распространённые формы ожирения у детей [3,6]
Table 1. The most common forms of obesity in children [3,6]

Синдромальное ожирение	Синдром	OMIM	Вовлеченные гены	Частота	Несиндромальное моногенное ожирение	Ген	OMIM	Частота
	с. Прадера–Вилли	176270	<i>SNURF–SNRPN</i> , <i>MKRN3</i> , <i>NECDIN</i> , <i>MAGEL2</i>	1-9/100000		<i>MC4R</i>	618406	1-5/10000
	с. Барде–Бидля	617119	<i>BBS1–BBS20</i> , <i>NPH1</i> , <i>FBN3</i> , <i>CEP19</i>	Не установлена		<i>LEP</i>	614962	<1/1000000
	с. Альстрема	203800	<i>ALMS1</i>	1–9/1,000,000		<i>LEPR</i>	614963	Не установлена
	WAGRO–синдром	612469	<i>BDNF</i> , <i>WT1</i> , <i>PAX6</i>	Не установлена		<i>POMC</i>	601665 609734	<1/1000000
	Синдром делеции 16p11.2	613444	<i>SH2B1</i> , <i>KCTD13</i>	1-5/10000		<i>PCSK1</i>	612462	<1/1000000

Примечание. Указанные частоты основаны на данных базы Orphanet (<https://www.orpha.net/>).

ную роль в различных физиологических и патологических процессах в организме [20]. Экспрессия семафоринов была описана наиболее полно в нервной системе, но они также присутствуют в большинстве других органов и тканей, включая жировую и соединительную ткань [21]. Семейство семафоринов состоит из 30 белков, которые подразделяются на восемь классов на основе структурных характеристик и распределения среди различных таксономических групп (табл. 2) [22]. Семафорины классов 1 и 2 встречаются только у беспозвоночных, в то время как семафорины классов 3–7 встречаются преимущественно у позвоночных, за исключением Sema5C, который также присутствует у беспозвоночных [23, 24]. Семейство семафоринов содержит консервативный внеклеточный Sema домен, состоящий примерно из 500 аминокислот [25]. Помимо этого, семафорины содержат домен плексин – семафорин – интегрин, иммуноглобулиноподобный домен, тромбоспондиновый домен, C-концевой домен и др. (рис. 1) [26]. Эти домены играют важную роль в функциональной активности семафоринов, включая взаимодействие с рецепторами и регуляцию клеточной адгезии и миграции [27]

Как было отмечено ранее, семафорины демонстрируют высокий уровень экспрессии в нервной системе, особенно в период формирования аксональных трактов, когда они обеспечивают навигацию и сигнализацию нейронов и их отростков. После завершения формирования аксональных трактов экспрес-

сия семафоринов часто уменьшается, что указывает на их специфическую роль в развитии нервной системы [21]. Семафорины являются важными регуляторами направленного движения и миграции нейронов во время развития нервной системы, а также участвуют в формировании и поддержании нейронных связей и синапсов. Таким образом, одна из основных функций семафоринов заключается в участии в морфогенезе и организации нервной системы, включая процессы роста аксонов, миграции нейронов и формирования нейронных сетей [28]. Нарушение функционирования семафоринов может привести к развитию нейродегенеративных заболеваний с прогрессирующим повреждением или гибелью нейронов, вследствие чего могут нарушаться когнитивные функции, двигательная активность и развиваться другие неврологические расстройства [29]. Однако накапливаются доказательства того, что семафориновая сигнализация вовлечена в патофизиологические процессы и за пределами нервной системы. Например, при онкологических заболеваниях семафорины могут способствовать инвазии и метастазированию опухолевых клеток [30], а также потенциально выполнять функцию супрессоров опухолевого роста [31]. Кроме того, они могут служить маркерами метилирования при раке молочной железы [32], что может иметь важное значение для диагностики и прогнозирования течения данного заболевания. Описано, что при таких заболеваниях, как рассеянный склероз,

Таблица 2. Классы семафоринов [21]
Table 2. Classes of semaphorins [21]

Класс	Представители вида	Название белка	Особенности структуры
1	Caenorhabditis elegans, Drosophila melanogaster	Sema–1A, Sema–1B	Трансмембранный белок
2	Caenorhabditis elegans, Drosophila melanogaster	Sema–2A, Sema–2B	Секретируемый белок
3	Danio rerio, Mus musculus, Homo sapiens	Sema3A, Sema3B, Sema3C, Sema3D, Sema3E, Sema3F, Sema3G	Участок высокоосновных аминокислот в карбокси-концевой области
4	Danio rerio, Mus musculus, Homo sapiens	Sema4A, Sema4B, Sema4C, Sema4D, Sema4E, Sema4F, Sema4G	Трансмембранный белок
5	Drosophila melanogaster, Danio rerio, Mus musculus, Homo sapiens	Sema5A, Sema5B, Sema5C	Трансмембранный белок; 7 канонических тромбоспондиновых повторов 1 типа
6	Danio rerio, Mus musculus, Homo sapiens	Sema6A, Sema6B, Sema6C, Sema6D	Трансмембранный белок; вариативные, альтернативно сплайсированные цитоплазматические части
7	Danio rerio, Mus musculus, Homo sapiens	Sema7A	Мембраноассоциированный GPI мотив на карбокситерминальном конце
V	Virus	SemaVA, SemaVB	SemaVA содержит иммуноглобулиноподобный домен

ревматоидный артрит и атеросклероз семафорины могут участвовать в миграции иммунных клеток в ЦНС, влиять на процессы ремиелинизации и нейропротекции, регулировать активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, привлекать иммунные клетки к атеросклеротическим бляшкам, поддерживая тем самым воспалительный процесс [33, 34].

Участие семафоринов в регуляции метаболизма

Исследования в области молекулярной биологии и физиологии свидетельствуют о том, что семафорины могут выполнять определённую функцию в патогенезе детского ожирения посредством модуляции аппетита и метаболических процессов [35]. Кроме того, семафорины играют роль в регуляции функциональной активности бурой жировой ткани и метаболизма иммунных клеток, что может иметь значение для понимания механизмов развития ожирения и связанных с ним метаболических расстройств. Наиболее изучены при метаболических нарушениях у позвоночных являются семафорины класса 3 (Sema3A–G) [36]. Органы и ткани, в которых наблюдается наибольшая экспрессия семафоринов класса 3, приведены в табл. 3.

Помимо Sema домена, который характерен для всех членов семейства семафоринов, семафорины класса 3 содержат как минимум два консервативных сайта расщепления для фуринподобных пропротеиновых кон-

вертаз. Такие сайты расщепления играют важную роль в посттрансляционной модификации и секреции семафоринов класса 3, что влияет на их функциональную активность и взаимодействие с рецепторами [36]. Рецепторами семафоринов класса 3, помимо Sema3E, являются плексины и нейропилины, которые играют ключевую роль во множестве процессов, связанных с развитием и функционированием организма, таких как нейрогенез, ангиогенез, иммунные реакции и другие [37, 38]. Кроме того, плексины и нейропилины – важные звенья лептин-меланокортинового сигнального пути, и, как и семафорины, имеют в своей структуре консервативный Sema домен, что подчеркивает их функциональное сходство и участие в аналогичных биологических процессах [39]. Сигнальный путь Sema3 важен для проекций нейронов РОМС дугообразного – до паравентрикулярного ядра (рис. 2). В качестве основных рецепторов семафорины используют нейропилины 1 (Nrp1) и 2 (Nrp2) [37], но вследствие того, что нейропилины имеют короткий внутриклеточный домен (что ограничивает их способность передавать сигналы в клетку), они образуют комплексы с плексинами, которые имеют более длинный внутриклеточный домен [40]. В свою очередь, Sema домен плексинов связывается с Sema доменом семафоринов, что способствует димеризации плексинов, активации сигнального каскада в клетке и направлению аксонов РОМС [41,42].

Результаты недавнего исследования, выполненного с использованием функционального анализа на модель-

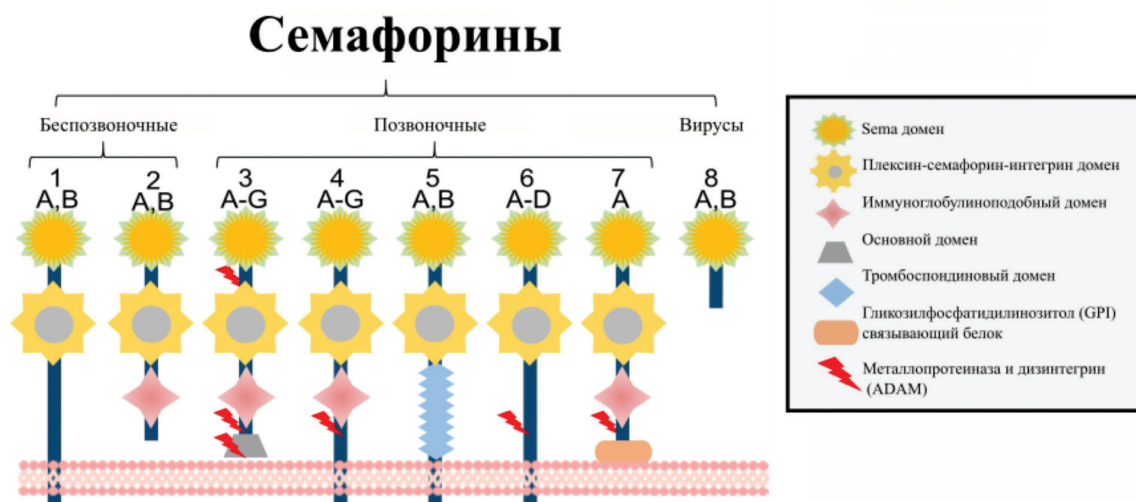


Рис. 1. Схематическое изображение семейства семафоринов.

Fig. 1. Schematic representation of the semaphorin family.

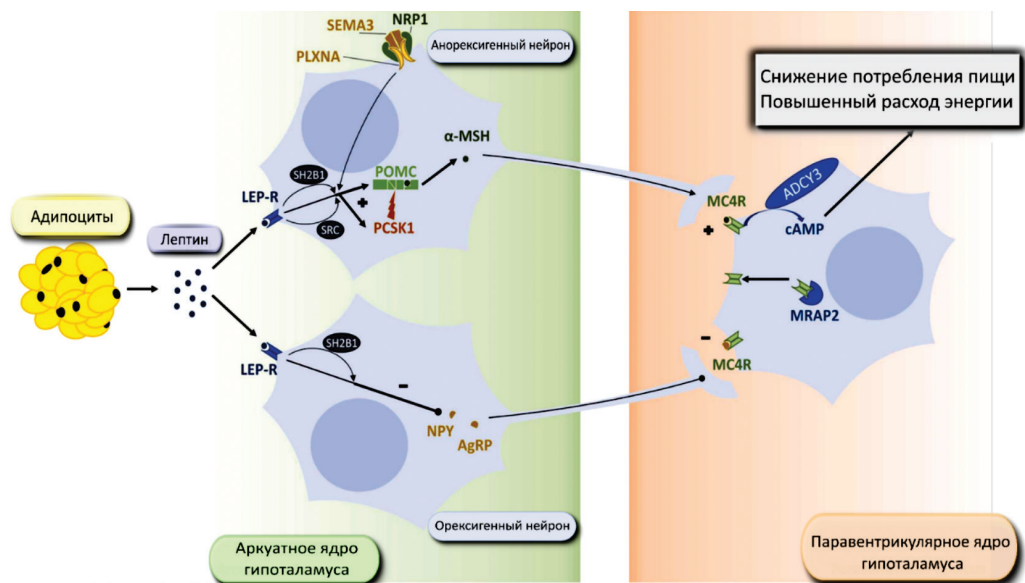


Рис. 2. Гипоталамический лептин-меланокортиновый путь [1]. Лептин действует на уровне аркуатного ядра в гипоталамусе через свой рецептор LEP-R. Он активирует анорексигенные нейроны, экспрессирующие POMC, и ингибирует нейроны, экспрессирующие орексигенные пептиды, такие как нейропептид Y (NPY) и агути-родственный белок (AgRP). Белок POMC расщепляется ферментом PCSK1, что приводит к образованию меланокортинов, в частности α-MSH (меланоцитстимулирующий гормон), который активирует MC4R. Его активация приводит к снижению потребления пищи и увеличению расхода энергии. Другие гены, такие как MRAP2 (белок – аксессуар рецептора меланокортина 2), SRC – 1 (коактиватор стероидного рецептора 1, также называемый коактиватором ядерного рецептора 1 (NCOA1), SH2B1 (белок–адаптер Src homology 2B1) и ADCY3 (аденилатциклаза 3), участвуют в регуляции этого пути. Белки Sema3 взаимодействуют с рецепторами нейропилина (Nrp) и плексина (Plx), что инициирует активацию сигнальных каскадов, которые, в свою очередь, модулируют экспрессию генов, связанных с регуляцией аппетита и энергетического баланса. Это взаимодействие имеет критическое значение для передачи сигналов лептина в гипоталамусе, что непосредственно влияет на контроль потребления пищи и расхода энергии.

Fig. 2. Hypothalamic leptin-melanocortin pathway [1]. The hypothalamic leptin-melanocortin pathway. Leptin acts at the level of the arcuate nucleus in the hypothalamus via its receptor LEP-R. It activates anorectic neurons expressing POMC and inhibits neurons expressing orectic peptides such as neuropeptide Y (NPY) and Agouti related-protein (AgRP). The POMC protein is cleaved by the enzyme PCSK1 leading to the production of melanocortins, in particular α-MSH (Melanocyte Stimulating Hormone) which activates the MC4R. Its activation will lead to a reduction in food intake and increase energy expenditure. Other genes as MRAP – 2 (melanocortin receptor accessory protein 2), SRC – 1 (Steroid Receptor Co-activator 1) also named nuclear receptor co-activator-1 (NCOA1), SH2B1 (Src homology 2 B adaptor protein 1) and ADCY3 (adenylate cyclase 3) are involved in the regulation of the pathway. Sema3s interacts with neuropilin (Nrp) and plexin (Plx) receptors, which initiates the activation of signaling cascades that in turn modulate the expression of genes associated with the regulation of appetite and energy balance. This interaction is critical for leptin signaling in the hypothalamus, which directly affects the control of food intake and energy expenditure.

Таблица 3. Органы и ткани, в которых наблюдается наибольшая экспрессия семафоринов класса 3 по данным HPA (The Human Protein Atlas)

Table 3. Organs and tissues with the highest expression of class 3 semaphorins according to HPA data (The Human Protein Atlas)

	Sema3A	Sema3B	Sema3C	Sema3D	Sema3E	Sema3F	Sema3G
1	сетчатка	надпочечники	мочевой пузырь	селезенка	кора головного мозга	мозжечок	жировая ткань
2	плацента	мозг	простата	щитовидная железа	простата	поджелудочная железа	молочная железа
3	толстая кишка	почки	молочная железа	простата	сетчатка	молочная железа	плацента
4	жировая ткань	тонкая кишка	яичник	молочная железа	семенные железы	жировая ткань	мозжечок
5	пищевод	желудок	жировая ткань	шейка матки	мочевой пузырь	кора головного мозга	легкие

ных организмах *Danio rerio*, показали, что сигнальный путь SEMA3 стимулирует развитие гипоталамических меланокортиновых цепей, которые играют решающую роль в поддержании энергетического гомеостаза [35]. Для достижения этой цели ученые применили метод введения в эмбрионы *Danio rerio* нескольких направляющих РНК, способных вызывать мутации и специфически нацеленных на различные домены каждого ортолога семафорина 3 класса на стадии одной клетки. Авторы исследования обнаружили, что делеции в генах семафоринов привели к значительному увеличению массы тела и/или процента жира в организме у *Danio rerio*, что указывает на потенциальную роль семафоринов в регуляции энергетического баланса и метаболизма.

Было показано, что некоторые семафорины класса 3, в частности Sema3A, играют роль в регуляции адипогенеза: Sema3A может способствовать дифференцировке жировых мезенхимальных стволовых клеток в сторону остеогенного фенотипа, одновременно ингибируя адипогенез стволовых клеток. Кроме того, Sema3A может снижать экспрессию генов, связанных с жировой тканью, таких как *FABP4*, *PPAR γ* и *CEBPA*, а также уменьшать образование липидных капель [43]. Эти данные позволяют предположить, что Sema3A может играть роль в регуляции жирового метаболизма и адипогенеза, и это может иметь значение для понимания патогенеза ожирения и связанных с ним метаболических расстройств.

Известно, что воспалительный процесс играет ключевую роль в патогенезе ожирения, и недавние исследования показали, что семафорины могут являться важным регулятором воспаления жировой ткани и инсулинорезистентности. В частности, в 2013 году, Shimizu I. с соавт. показали, что у мышей диета с высоким содержанием жиров усиливает экспрессию *SEMA3E* в адипоцитах, способствуя инфильтрации воспалительных макрофагов в висцеральную жировую ткань, что приводит к воспалению жировой ткани и инсулинорезистентности [44]. Более того, пептидная вакцина, нацеленная на Sema3E (HKEGPEYHWS), привела к значительному увеличению титра Sema3E-антител, уменьшению хронического воспаления в висцеральной жировой ткани и улучшению метаболических параметров, таких как уровень глюкозы в крови у мышей на высокоуглеводной диете [45]. Таким образом, Sema3E может служить потенциальной мишенью для разработки новых подходов к лечению ожирения и связанных с ним метаболических нарушений. Понимание механизмов, через которые Sema3E влияет на воспаление и метаболизм, может помочь в создании более эффективных средств

для борьбы с инсулинорезистентностью и другими заболеваниями, связанными с ожирением.

Генетические вариации семафоринов у людей с ранним морбидным ожирением

На сегодняшний день существуют исследования генетических аспектов ожирения, включая роль различных генов и их вариантов в патогенезе этого заболевания. Однако имеется ограниченная информация о крупномасштабных исследованиях, посвященных роли семафоринов в развитии раннего ожирения у людей. Для получения более точной информации о роли семафоринов в развитии раннего ожирения необходимо обращаться к специализированным научным статьям и исследованиям, которые напрямую изучают эту проблему. Согласно имеющимся данным, в PubMed имеются всего лишь несколько исследований, которые фокусируются на роли семафоринов в регуляции массы тела у людей.

Недавнее крупномасштабное исследование 573 человек с тяжелым ранним ожирением (SDS IMT > 3; начало в возрасте до 10 лет) выявило редкие варианты нуклеотидной последовательности в гетерозиготном состоянии в генах *SEMA3A–G* [35].

Клинические проявления варьировали в зависимости от пораженного гена и включали нарушение работы эндокринной, нервной систем и желудочно-кишечного тракта. Так, помимо ожирения, наиболее характерным клиническим признаком нарушения функции *Sema3A* был гипотиреоз, *Sema3B* – эпилепсия, кондуктивная тугоухость, нарушение болевой чувствительности, поведенческие проблемы, задержка речи, рецидивирующие инфекции, *Sema3C* – гипотиреоз, синдром Аспергера, резистентный к терапии запор, *Sema3D* – ночной энурез, гипотиреоз, трудности в обучении, задержка речи, резистентный к терапии запор, для *Sema3E* не наблюдалось других фенотипических особенностей, помимо ожирения; *Sema3F* – резистентный к терапии запор; *Sema3G* – рецидивирующие инфекции.

В молекулярно-генетическом исследовании 2023 года идентифицированы гетерозиготные варианты нуклеотидной последовательности в генах семафоринов у детей, страдающих от раннего патологического ожирения (возраст от 2 до 4 лет) [46]. Помимо ожирения, наиболее характерными клиническими проявлениями нарушения функции *Sema3D* были тревожность, панические атаки и депрессия. Нарушение функции *Sema3G* ассоциировалось с гликемией натощак, повышенным уровнем пролактина, аменореей, аутизмом, эпилепсией и задержкой моторного разви-

тия. Для *Sema3E* не были выявлены другие фенотипические особенности, кроме ожирения. Авторы отметили, что уровень лептина у обследованных пациентов находился в пределах референсных значений.

Обсуждение

Ранний дебют ожирения требует тщательного подхода при медико-генетическом консультировании и обследовании пациента от дифференциальной диагностики форм ожирения до правильного выбора метода молекулярно-генетического тестирования и назначения эффективной терапии. Многофакторная природа ожирения, дезобъективизация наличия полифагии у ребенка, полиморфизм клинических проявлений, недостаточная осведомленность врачей и особенности молекулярно-генетической диагностики являются причиной недостаточно изученной частоты различных форм ожирения у детей.

Опираясь на базу данных HGMD Professional (2022.1), на сегодняшний день для патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах *SEMA3A–G*, описаны следующие фенотипы: *SEMA3A* – синдром Каллмана, низкий рост, идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм, дефицит гормонов гипофиза; *SEMA3C* – дислексия, болезнь Гиршпрунга; *SEMA3D* – врожденные дефекты сердца, болезнь Гиршпрунга; *SEMA3E* – синдром Чарга–Стросса, множественные врожденные аномалии, синдром Каллмана; *SEMA3F* – гипогонадотропный гипогонадизм. Однако согласно современным исследованиям, дисбаланс семафоринов может оказывать влияние на развитие нейронных сетей, что, в свою очередь, может иметь последствия для различных физиологических процессов, включая метаболизм и регуляцию аппетита. Понимание влияния семафоринов на эти процессы может иметь важное значение для изучения механизмов возникновения ожирения и разработки новых подходов к его лечению. Несмотря на достигнутый прогресс, текущее представление о роли семафоринов в патогенезе детского ожирения остается не до конца выясненным и требует дополнительных исследований для получения более полного понимания их участия в этом процессе. В настоящее время активно ведутся исследования, направленные на выявление новых вариантов нуклеотидной последовательности в генах семафоринов класса 3 (*SEMA3A–G*) у пациентов с ранней манифестацией ожирения, что отражает актуальность и перспективность данной области исследований.

Связь между семафоридами и ожирением может быть объяснена тем, что нарушения в нейронных цепях, ответственных за регуляцию пищевого поведения

и энергетического обмена, могут привести к изменению поведения, связанного с приемом пищи. В частности, семафорины могут играть роль в регуляции функции нейронов в гипоталамусе, области мозга, отвечающей за контроль аппетита и энергетического баланса. Нарушение нормального функционирования этих нейронов может способствовать развитию ожирения, поскольку может привести к изменению баланса между чувством голода и насыщения, а также к изменению метаболических процессов, связанных с энергетическим обменом. В связи с этим, требуется проведение функционального анализа вариантов нуклеотидной последовательности в генах *SEMA3A–G* и сопоставление полученных результатов с клинической картиной наблюдаемых пациентов. Подобные исследования уже осуществляются и демонстрируют значительный прогресс.

Все вышесказанное подчеркивает необходимость дальнейшего изучения семафоринов в контексте ожирения, что может привести к разработке новых и эффективных стратегий лечения этого заболевания. Установление молекулярных механизмов, связанных с семафоридами, может стать ключом к созданию инновационных терапевтических подходов, направленных на борьбу с ожирением и его последствиями, что будет иметь значительные последствия для улучшения здоровья населения.

Литература

1. Dubern B., Faccioli N., Poitou C., Clément K. Novel therapeutics in rare genetic obesities: A narrative review. *Pharmacol Res.* 2023;191: 106763. doi:10.1016/j.phrs.2023.106763
2. da Fonseca A.C.P., Mastroradi C., Johar A., Arcos-Burgos M., Paz-Filho G. Genetics of non-syndromic childhood obesity and the use of high-throughput DNA sequencing technologies. *J Diabetes Complications.* 2017; 31(10):1549–1561. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.04.026
3. Littleton S.H., Berkowitz R.I., Grant S.F.A. Genetic Determinants of Childhood Obesity. *Mol Diagn Ther.* 2020; 24(6):653–663. doi:10.1007/s40291-020-00496-1
4. Greenfield J.R., Miller J.W., Keogh J.M., et al. Modulation of Blood Pressure by Central Melanocortinergic Pathways. *New England Journal of Medicine.* 2009; 360(1):44–52. doi:10.1056/nejmoa0803085
5. Duis J., Butler M.G. Syndromic and Nonsyndromic Obesity: Underlying Genetic Causes in Humans. *Adv Biol.* 2022;6(10). doi:10.1002/adbi.202101154
6. Albuquerque D., Stice E., Rodríguez-López R., Manco L., Nóbrega C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Molecular Genetics and Genomics.* 2015; 290(4):1191–221. doi:10.1007/s00438-015-1015-9
7. Geets E., Meuwissen M.E.C., Van Hul W. Clinical, molecular genetics and therapeutic aspects of syndromic obesity. *Clin Genet.* 2019; 95(1):23–40. doi:10.1111/cge.13367
8. Mahmoud R., Kimonis V., Butler M.G. Genetics of Obesity in Humans: A Clinical Review. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(19):11005. doi:10.3390/ijms231911005
9. Loos R.J.F., Janssens A.C.J.W. Predicting Polygenic Obesity Using Genetic Information. *Cell Metab.* 2017; 25(3):535–543. doi:10.1016/j.cmet.2017.02.013

10. Vourdoumpa A., Paltoglou G., Charmandari E. The Genetic Basis of Childhood Obesity: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023; 15(6):1416. doi:10.3390/nu15061416
11. Loos R.J.F., Yeo G.S.H. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022; 23:120–133. doi:10.1038/s41576-021-00414-z
12. Yengo L., Sidorenko J., Kempner K.E., et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700 000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*. 2018; 27(20):3641–3649. doi:10.1093/hmg/ddy271
13. Singh R.K., Kumar P., Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol*. 2017; 340(2):87–108. doi:10.1016/j.crvi.2016.11.007
14. Sanghera D.K., Bejar C., Sharma S., Gupta R., Blackett P.R. Obesity genetics and cardiometabolic health: Potential for risk prediction. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(5):1088–1100. doi:10.1111/dom.13641
15. Khatibi N., Setayesh L., Yarizade H., Mirzababaei A., Sajadi F., Mirzaei K. Interactions between dietary patterns with the age of onset of obesity and body composition among obese and overweight female: A cross-sectional study. *Clin Nutr ESPEN*. 2021; 44:324–330. doi:10.1016/j.clnesp.2021.05.024
16. Wadden T.A., Tronieri J.S., Butryn M.L. Lifestyle modification approaches for the treatment of obesity in adults. *Am Psychol*. 2020; 75(2):235–251. doi:10.1037/amp0000517
17. Peterkova V.A., Bezlepina O.B., Bolotova N.V., et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problems of Endocrinology*. 2021; 67(5):67–83. doi:10.14341/probl12802
18. Kleinendorst L., van Haelst M.M., van den Akker E.L.T. Genetics of Obesity. In: *Experientia Supplementum (2012)*. Vol 111. ; 2019. doi:10.1007/978-3-030-25905-1_19
19. Koves I.H., Roth C. Genetic and Syndromic Causes of Obesity and its Management. *Indian J Pediatr*. 2018; 85(6):478–485. doi:10.1007/s12098-017-2502-2
20. Roth L., Koncina E., Satkauskas S., Crémel G., Aunis D., Bagnard D. The many faces of semaphorins: From development to pathology. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009; 66(4):649–66. doi:10.1007/s00018-008-8518-z
21. Yazdani U., Terman J.R. The semaphorins. *Genome Biol*. 2006; 7(3):211. doi: 10.1186/gb-2006-7-3-211.
22. Unified nomenclature for the semaphorins/collapsins. Semaphorin Nomenclature Committee. *Cell*. 1999 May 28;97(5):551–2. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80766-7.
23. Iragavarapu-Charyulu V., Wojcikiewicz E., Urdaneta A. Semaphorins in Angiogenesis and Autoimmune Diseases: Therapeutic Targets? *Front Immunol*. 2020; 11:346. doi:10.3389/fimmu.2020.00346
24. Cheng S., Özkan E. Finally on Track: Interactions of Off-Track with Plex-Sema Pathway and Glycosaminoglycans. *Structure*. 2020; 28(5):492–494. doi:10.1016/j.str.2020.04.014
25. Kolodkin A.L., Matthes D.J., Goodman C.S. The semaphorin genes encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules. *Cell*. 1993; 75(7):1389–99. doi:10.1016/0092-8674(93)90625-Z
26. Zhou Y., Gunput R.A.F., Pasterkamp R.J. Semaphorin signaling: progress made and promises ahead. *Trends Biochem Sci*. 2008; 33(4):161–70. doi:10.1016/j.tibs.2008.01.006
27. Tamagnone L., Comoglio P.M. Signalling by semaphorin receptors: Cell guidance and beyond. *Trends Cell Biol*. 2000; 10(9):377–83. doi:10.1016/S0962-8924(00)01816-X
28. Nakanishi Y., Kang S., Kumanogoh A. Axon guidance molecules in immunometabolic diseases. *Inflamm Regen*. 2022; 42(1):5. doi:10.1186/s41232-021-00189-0
29. Quintremil S., Medina Ferrer F., Puente J., Elsa Pando M., Antonieta Valenzuela M. Roles of Semaphorins in Neurodegenerative Diseases. In: *Neurons - Dendrites and Axons*. ; 2019. doi:10.5772/intechopen.82046
30. Jiang H., Chen C., Sun Q., et al. The role of semaphorin 4D in tumor development and angiogenesis in human breast cancer. *Oncotargets Ther*. 2016; 26;9:5737–5750. doi:10.2147/OTT.S114708
31. Кузнецова Е.Б., Пудова Е.А., Танас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В. SEMA6B — кандидат на роль гена супрессора опухолевого роста в критическом хромосомном районе 19P13.3. Медицинская генетика. 2013;12(2):32–36.
32. Кузнецова Е.Б., Кекеева Т.В., Ларин С.С. и др. Новые маркеры метилирования и экспрессии генов при раке молочной железы. *Молекулярная биология*. 2007; 41(4): 624–633.
33. Yoshida Y., Ogata A., Kang S., et al. Semaphorin 4D contributes to rheumatoid arthritis by inducing inflammatory cytokine production: Pathogenic and therapeutic implications. *Arthritis and Rheumatology*. 2015; 67(6):1481–90. doi:10.1002/art.39086
34. Gutiérrez-Franco A., Eixarch H., Costa C., et al. Semaphorin 7A as a Potential Therapeutic Target for Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol*. 2017; 54(6):4820–4831. doi:10.1007/s12035-016-0154-2
35. van der Klaauw A.A., Croizier S., Mendes de Oliveira E., et al. Human Semaphorin 3 Variants Link Melanocortin Circuit Development and Energy Balance. *Cell*. 2019; 176(4):729–742.e18. doi:10.1016/j.cell.2018.12.009
36. Lu Q., Zhu L. The role of semaphorins in metabolic disorders. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(16):5641. doi:10.3390/ijms21165641
37. Fujisawa H. Discovery of Semaphorin Receptors, Neuropilin and Plexin, and Their Functions in Neural Development. *J Neurobiol*. 2004; 59(1):24–33. doi:10.1002/neu.10337
38. Verhagen M.G., Pasterkamp R.J. Axon guidance: semaphorin/neuropilin/plexin signaling. In: *Cellular Migration and Formation of Axons and Dendrites: Comprehensive Developmental Neuroscience*. 2020. doi:10.1016/B978-0-12-814407-7.00005-5
39. Tamagnone L., Artigiani S., Chen H., et al. Plexins are a large family of receptors for transmembrane, secreted, and GPI-anchored semaphorins in vertebrates. *Cell*. 1999; 99(1):71–80. doi:10.1016/S0092-8674(00)80063-X
40. Toledano S., Nir-Zvi I., Engelman R., Kessler O. Neufeld G. Class-3 semaphorins and their receptors: Potent multifunctional modulators of tumor progression. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3):556. doi:10.3390/ijms20030556
41. Wannemacher K.M., Wang L., Zhu L., Brass L.F. The role of semaphorins and their receptors in platelets: Lessons learned from neuronal and immune synapses. *Platelets*. 2011; 22(6):461–5. doi:10.3109/09537104.2011.561891
42. Nogi T., Yasui N., Mihara E., et al. Structural basis for semaphorin signalling through the plexin receptor. *Nature*. 2010; 467, 1123–1127. doi:10.1038/nature09473
43. Liu X., Tan N., Zhou Y., et al. Semaphorin 3A Shifts Adipose Mesenchymal Stem Cells towards Osteogenic Phenotype and Promotes Bone Regeneration In Vivo. *Stem Cells Int*. 2016;2016:2545214. doi:10.1155/2016/2545214
44. Shimizu I., Yoshida Y., Moriya J., et al. Semaphorin3E-induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity. *Cell Metab*. 2013; 18(4):491–504. doi:10.1016/j.cmet.2013.09.001
45. Yoshida Y., Shimizu I., Hayashi Y., et al. Peptide vaccine for semaphorin3E ameliorates systemic glucose intolerance in mice with dietary obesity. *Sci Rep*. 2019; 9: 3858. doi:10.1038/s41598-019-40325-y
46. Berra M., Khattab A., Ten S.B., Bhangoo A.P.S. FRI047 Clinical Characteristics Of Patients With Morbid Obesity With Semaphorins (SEMA3D,E,G) And PLXNA3&4 Gene Variants. *J Endocr Soc*. 2023; 7(Suppl 1):bvad114.058.. doi:10.1210/jendso/bvad114.058

References

1. Dubern B., Faccioli N., Poitou C., Clément K. Novel therapeutics in rare genetic obesities: A narrative review. *Pharmacol Res*. 2023;191: 106763. doi:10.1016/j.phrs.2023.106763
2. da Fonseca A.C.P., Mastroradi C., Johar A., Arcos-Burgos M., Paz-Filho G. Genetics of non-syndromic childhood obesity and the use of high-throughput DNA sequencing technologies. *J Diabetes Complications*. 2017; 31(10):1549–1561. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.04.026
3. Littleton S.H., Berkowitz R.I., Grant S.F.A. Genetic Determinants of Childhood Obesity. *Mol Diagn Ther*. 2020; 24(6):653–663. doi:10.1007/s40291-020-00496-1

4. Greenfield J.R., Miller J.W., Keogh J.M., et al. Modulation of Blood Pressure by Central Melanocortinergic Pathways. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360(1):44-52. doi:10.1056/nejmoa0803085
5. Duis J., Butler M.G. Syndromic and Nonsyndromic Obesity: Underlying Genetic Causes in Humans. *Adv Biol*. 2022;6(10). doi:10.1002/adbi.202101154
6. Albuquerque D., Stice E., Rodríguez-López R., Manco L., Nóbrega C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Molecular Genetics and Genomics*. 2015; 290(4):1191-221. doi:10.1007/s00438-015-1015-9
7. Geets E., Meuwissen M.E.C., Van Hul W. Clinical, molecular genetics and therapeutic aspects of syndromic obesity. *Clin Genet*. 2019; 95(1):23-40. doi:10.1111/cge.13367
8. Mahmoud R., Kimonis V., Butler M.G. Genetics of Obesity in Humans: A Clinical Review. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(19):11005. doi:10.3390/ijms231911005
9. Loos R.J.F., Janssens A.C.J.W. Predicting Polygenic Obesity Using Genetic Information. *Cell Metab*. 2017; 25(3):535-543. doi:10.1016/j.cmet.2017.02.013
10. Vourdoumpa A., Paltoglou G., Charmandari E. The Genetic Basis of Childhood Obesity: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023; 15(6):1416. doi:10.3390/nu15061416
11. Loos R.J.F., Yeo G.S.H. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022; 23:120–133. doi:10.1038/s41576-021-00414-z
12. Yengo L., Sidorenko J., Kempner K.E., et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700 000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*. 2018; 27(20):3641-3649. doi:10.1093/hmg/ddy271
13. Singh R.K., Kumar P., Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol*. 2017; 340(2):87-108. doi:10.1016/j.crvi.2016.11.007
14. Sanghera D.K., Bejar C., Sharma S., Gupta R., Blackett P.R. Obesity genetics and cardiometabolic health: Potential for risk prediction. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(5):1088-1100. doi:10.1111/dom.13641
15. Khatibi N., Setayesh L., Yarizade H., Mirzababaei A., Sajadi F., Mirzaei K. Interactions between dietary patterns with the age of onset of obesity and body composition among obese and overweight female: A cross-sectional study. *Clin Nutr ESPEN*. 2021; 44:324-330. doi:10.1016/j.clnesp.2021.05.024
16. Wadden T.A., Tronieri J.S., Butryn M.L. Lifestyle modification approaches for the treatment of obesity in adults. *Am Psychol*. 2020; 75(2):235-251. doi:10.1037/amp0000517
17. Peterkova V.A., Bezlepina O.B., Bolotova N.V., et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67-83. doi:10.14341/probl12802
18. Kleinendorst L., van Haelst M.M., van den Akker E.L.T. Genetics of Obesity. In: *Experientia Supplementum* (2012). Vol 111. ; 2019. doi:10.1007/978-3-030-25905-1_19
19. Koves I.H., Roth C. Genetic and Syndromic Causes of Obesity and its Management. *Indian J Pediatr*. 2018; 85(6):478-485. doi:10.1007/s12098-017-2502-2
20. Roth L., Koncina E., Satkauskas S., Crémel G., Aunis D., Bagnard D. The many faces of semaphorins: From development to pathology. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009; 66(4):649-66. doi:10.1007/s00018-008-8518-z
21. Yazdani U., Terman J.R. The semaphorins. *Genome Biol*. 2006;7(3):211. doi: 10.1186/gb-2006-7-3-211.
22. Unified nomenclature for the semaphorins/collapsins. Semaphorin Nomenclature Committee. *Cell*. 1999 May 28;97(5):551-2. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80766-7.
23. Iragavarapu-Charyulu V., Wojcikiewicz E., Urdaneta A. Semaphorins in Angiogenesis and Autoimmune Diseases: Therapeutic Targets? *Front Immunol*. 2020; 11:346. doi:10.3389/fimmu.2020.00346
24. Cheng S., Özkan E. Finally on Track: Interactions of Off-Track with Plex-Sema Pathway and Glycosaminoglycans. *Structure*. 2020; 28(5):492-494. doi:10.1016/j.str.2020.04.014
25. Kolodkin A.L., Matthes D.J., Goodman C.S. The semaphorin genes encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules. *Cell*. 1993; 75(7):1389-99. doi:10.1016/0092-8674(93)90625-Z
26. Zhou Y., Gunput R.A.F., Pasterkamp R.J. Semaphorin signaling: progress made and promises ahead. *Trends Biochem Sci*. 2008; 33(4):161-70. doi:10.1016/j.tibs.2008.01.006
27. Tamagnone L., Comoglio P.M. Signalling by semaphorin receptors: Cell guidance and beyond. *Trends Cell Biol*. 2000; 10(9):377-83. doi:10.1016/S0962-8924(00)01816-X
28. Nakanishi Y., Kang S., Kumanooh A. Axon guidance molecules in immunometabolic diseases. *Inflamm Regen*. 2022; 42(1):5. doi:10.1186/s41232-021-00189-0
29. Quintremil S., Medina Ferrer F., Puente J., Elsa Pando M, Antonieta Valenzuela M. Roles of Semaphorins in Neurodegenerative Diseases. In: *Neurons - Dendrites and Axons*. ; 2019. doi:10.5772/intechopen.82046
30. Jiang H., Chen C., Sun Q., et al. The role of semaphorin 4D in tumor development and angiogenesis in human breast cancer. *Onco Targets Ther*. 2016; 26:9:5737-5750. doi:10.2147/OTT.S114708
31. Kuznetsova E.B., Pudova E.A., Tanas A.S., Zaletaev D.V., Strelnikov V.V. SEMA6B is a candidate tumor suppressor gene in the critical chromosome region 19P13.3. *Medical Genetics*. 2013; 12(2): 32-36. (In Russ.)
32. Kuznetsova E.B., Kekeeva T. V., Larin S.S., et al. Novel markers of gene methylation and expression in breast cancer. *Mol Biol*. 2007; 41: 562-570. doi:10.1134/S0026893307040061
33. Yoshida Y., Ogata A., Kang S., et al. Semaphorin 4D contributes to rheumatoid arthritis by inducing inflammatory cytokine production: Pathogenic and therapeutic implications. *Arthritis and Rheumatology*. 2015; 67(6):1481-90. doi:10.1002/art.39086
34. Gutiérrez-Franco A., Eixarch H., Costa C., et al. Semaphorin 7A as a Potential Therapeutic Target for Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol*. 2017; 54(6):4820-4831. doi:10.1007/s12035-016-0154-2
35. van der Klaauw A.A., Croizier S., Mendes de Oliveira E., et al. Human Semaphorin 3 Variants Link Melanocortin Circuit Development and Energy Balance. *Cell*. 2019; 176(4):729-742.e18. doi:10.1016/j.cell.2018.12.009
36. Lu Q., Zhu L. The role of semaphorins in metabolic disorders. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(16):5641. doi:10.3390/ijms21165641
37. Fujisawa H. Discovery of Semaphorin Receptors, Neuropilin and Plexin, and Their Functions in Neural Development. *J Neurobiol*. 2004; 59(1):24-33. doi:10.1002/neu.10337
38. Verhagen M.G., Pasterkamp R.J. Axon guidance: semaphorin/neuropilin/plexin signaling. In: *Cellular Migration and Formation of Axons and Dendrites: Comprehensive Developmental Neuroscience*. 2020. doi:10.1016/B978-0-12-814407-7.00005-5
39. Tamagnone L., Artigiani S., Chen H., et al. Plexins are a large family of receptors for transmembrane, secreted, and GPI-anchored semaphorins in vertebrates. *Cell*. 1999; 99(1):71-80. doi:10.1016/S0092-8674(00)80063-X
40. Toledano S., Nir-Zvi I., Engelman R., Kessler O. Neufeld G. Class-3 semaphorins and their receptors: Potent multifunctional modulators of tumor progression. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3):556. doi:10.3390/ijms20030556
41. Wannemacher K.M., Wang L., Zhu L., Brass L.F. The role of semaphorins and their receptors in platelets: Lessons learned from neuronal and immune synapses. *Platelets*. 2011; 22(6):461-5. doi:10.3109/09537104.2011.561891
42. Nogi T., Yasui N., Mihara E., et al. Structural basis for semaphorin signalling through the plexin receptor. *Nature*. 2010; 467, 1123–1127. doi:10.1038/nature09473
43. Liu X., Tan N., Zhou Y., et al. Semaphorin 3A Shifts Adipose Mesenchymal Stem Cells towards Osteogenic Phenotype and Promotes Bone Regeneration In Vivo. *Stem Cells Int*. 2016;2016:2545214. doi:10.1155/2016/2545214
44. Shimizu I., Yoshida Y., Moriya J., et al. Semaphorin3E-induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity. *Cell Metab*. 2013; 18(4):491-504. doi:10.1016/j.cmet.2013.09.001
45. Yoshida Y., Shimizu I., Hayashi Y., et al. Peptide vaccine for semaphorin3E ameliorates systemic glucose intolerance in mice with dietary obesity. *Sci Rep*. 2019; 9: 3858. doi:10.1038/s41598-019-40325-y
46. Berra M., Khattab A., Ten S.B., Bhangoo A.P.S. FRI047 Clinical Characteristics Of Patients With Morbid Obesity With Semaphorins (SEMA3D,E,G) And PLXNA3&4 Gene Variants. *J Endocr Soc*. 2023; 7(Suppl 1):bvad114.058.. doi:10.1210/jendso/bvad114.058