

综述

Septin蛋白的生理功能及其对相关疾病发生发展的影响

张家静 杨洋 刘莹 郭晓汐 郝倩 虞姣姣 张新宇 徐天瑞* 安输*

(昆明理工大学生命科学与技术学院, 云南省高校靶点药物筛选与利用重点实验室, 昆明 650500)

摘要 Septin属于GTP酶超级家族, 是GTP结合蛋白, 其在细胞中广泛表达, 并被认为是第四种细胞骨架蛋白。Septin作为细胞支架蛋白可调控酵母出芽、细胞分裂等生理过程, 并参与宿主细胞的防御反应。Septin的异常表达或突变与肿瘤和神经系统疾病的发生发展密切相关。该文就septin蛋白家族成员的上述生理功能、septin对肿瘤和神经系统疾病发生发展影响及septin在宿主免疫应答过程中的作用等方面进行研究进展的总结和展望。

关键词 Septin; 微管蛋白; 酵母出芽; T细胞增殖分化; 免疫应答

The Physiological Function of Septin Protein Family and Its Effects on the Occurrence and Development of Septin-Associated Diseases

Zhang Jiajing, Yang Yang, Liu Ying, Guo Xiaoxi, Hao Qian, Yu Jiaojiao, Zhang Xinyu, Xu Tianrui*, An Shu*

(Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology,

University Based Provincial Key Laboratory of Screening and Utilization of Targeted Drugs, Kunming 650500, China)

Abstract Septins are GTP-binding proteins and belong to GTPase superfamily. Septins are ubiquitously expressed in cells and are recognized as the fourth component of the cytoskeleton. As a component of the cytoskeleton, septins are involved in many physiological and pathological processes, such as yeast budding, cell division and host immune response. The abnormal expression and mutation of *septin* are closely related to the development of cancers and nervous system diseases. In this review, we focus on the research progress of the physiological functions of septins, and discuss its effects on the occurrence and development of cancers and nervous system diseases, and summarizes the recent findings about the role of septins in host immune response.

Keywords septins; microtubule; yeast budding; T cell proliferation and differentiation; immune response

1971年, septin在芽殖酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)中首次被发现, 并且研究证明, septin对酵母细胞分裂周期的调控至关重要^[1]。后续研究表明, septin属于GTP酶超级家族, 是GTP结合蛋白。除了植物, septin可在其他真核生物中广泛表达^[2]。因不

同亚型的septin可以形成异源多聚体, 进而形成非极性的丝状和环状等更高级的有序结构, 且其主要功能为参与细胞分裂和维持细胞形态, 所以septin被认为是继微管(microtubule)、微丝(microfilament)和中间纤维(intermediate filament)之后的第四种细胞骨

收稿日期: 2018-01-24

接受日期: 2018-04-18

国家自然科学基金(批准号: 81460253、81760264)和云南省自然科学基金(批准号: 2017FB045)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0871-65916005, E-mail: aslxj@mail.ustc.edu.cn; tianruixu@kmust.edu.cn

Received: January 24, 2018

Accepted: April 18, 2018

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81460253, 81760264) and Yunnan Natural Science Foundation (Grant No.2017FB045)

*Corresponding author. Tel: +86-871-65916005, E-mail: aslxj@mail.ustc.edu.cn; tianruixu@kmust.edu.cn

网络出版时间: 2018-07-25 12:31:01

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180725.1230.018.html>

架蛋白^[3]。虽然septin序列高度保守,但存在较多种类的亚型,而且不同亚型的表达具有组织特异性。Septin除了参与细胞分裂和维持细胞形态外,还与肿瘤和神经系统疾病的发生发展及宿主免疫细胞的防御反应密切相关。

1 Septin蛋白的结构特点及分类

Septin属于GTP酶超家族成员,具有结合GTP的能力,但也并不是所有septin都具有水解GTP的能力,关于其在水解GTP中所发挥的生物学功能目前仍不清楚^[4-5]。不同亚型的septin均具有相同的经典结构特点:位于中心的GTP结合域(GTP-binding domain),亦称GTP酶域(GTPase domain),位于该结构域两端的N-端区域和C-端区域(图1)。其中,GTP结合域在不同亚型septin中高度保守,根据氨基酸序列和功能的不同,该区域又可分为G1、G2、G3、G4等4个不同功能域。G1功能域又被称为P-loop,主要用于结合GTP的磷酸基团,G2和能够结合Mg²⁺的G3功能域是水解GTP所必需的,G4功能域可结合GTP中的鸟嘌呤碱基。GTP结合域靠近C-端的区域是由53个高度保守的氨基酸残基组成的septin独特原件(septin unique element, SUE),SUE是septin有别于其他GTP酶的独特结构^[6-7]。

Septin的N-端含有一个脯氨酸富集区(proline-rich region),C-端可形成卷曲螺旋结构(coiled coil)。不同septin在结构上的主要区别在于N-端和C-端的氨基酸残基的组成和长度不同。在同一个亚类群中,不同septin的C-端的氨基酸残基保持50%~60%的相似性^[3]。研究表明,septin的N-端除了有助于septin之间相互结合形成纤维丝外,还可起到与其他细胞骨架或细胞膜相互作用的功能。在N-端和GTP结合域之间有一段多碱性氨基酸区域(polybasic region),septin可通过该段结构与细胞膜上磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2)相互作用进而结合于细胞膜^[8]。不同的septin利用C-端卷曲螺旋可形成异源二聚体卷曲螺旋结构,这也是septin多聚化形成纤维丝或纤维环的基础^[9]。

人体内编码septin蛋白的基因有13种(SEPT1~SEPT12和SEPT14),基于序列相似性,人类的septin可以分为四个亚类群(subgroup),分别是:SEPT2(SEPT1、SEPT2、SEPT4、SEPT5),SEPT3(SEPT3、SEPT9、SEPT12),SEPT6(SEPT6、SEPT8、SEPT10、SEPT11、

SEPT14)和SEPT7(SEPT7、SEPT13)^[3](图1)。

属于SEPT6亚群的septin由于缺乏苏氨酸残基(Thr78),因此,不能将GTP水解成GDP。一些septin的结构域的具体功能及不同亚型之间的N-端和C-端的联系和区别并不是很清楚,这些不同可能与septin蛋白家族的亚细胞定位、蛋白互作和生物学功能有关^[10-11]。

来自不同亚群的septin可通过GTP结合域(称之为G接头)及N-端区域和C-端区域(称之为N-接头和C-接头)相互结合形成N-G接头和N-C接头相连的丝状或环状高级结构。该高级结构的基本单元为对称的异源六聚体(SEPT7-SEPT6-SEPT2-SEPT2-SEPT6-SEPT7)或异源八聚体(SEPT9-SEPT7-SEPT6-SEPT2-SEPT2-SEPT6-SEPT7-SEPT9)。异源六聚体含有3种亚群的3个不同septin,而异源八聚体含有来自4种亚群的4个不同septin。其中,SEPT7-SEPT6、SEPT2-SEPT2和SEPT6-SEPT7是通过N-C接头相连,而SEPT9-SEPT7、SEPT6-SEPT2、SEPT2-SEPT6和SEPT7-SEPT9是通过G-G接头相连^[12]。Septin在机体内组装成高聚体或高聚体解聚成单体是一个可逆的过程,该过程受septin结合蛋白的调控,其结合蛋白包括肌动蛋白和微管蛋白等^[13]。研究表明,septin结合蛋白可显著影响septin丝状和环状高级结构的形成及这些高级结构在细胞中的分布^[13]。关于septin结构的上述研究结果已经在酵母细胞^[14]和哺乳动物细胞^[15-17]中得到证实。

2 Septin蛋白的基本生理功能

作为支架蛋白,septin在调控酵母出芽方面的功能最为清楚。Septin作为支架蛋白亦在调控着丝粒相关蛋白-E(centromere-associated protein-E, CENP-E)的定位、微管蛋白网络的形成及T细胞活力等方面发挥重要作用。

2.1 调控酵母出芽过程

Septin基因最初是在芽殖酵母中发现的,其编码的蛋白作为支架蛋白这一功能也是在酵母中被研究的最为透彻的。Septin可通过其高级结构募集众多不同蛋白,并促进这些蛋白在功能上的相互作用,进而调控酵母的出芽。在芽殖酵母分裂的G₁期,首先septin定位于出芽部位。该出芽部位的确定、septin环的定位及出芽过程的不断进行均需其他多种蛋白的协助。其中,最为主要的蛋白有细胞分裂控制蛋白42(cell division control protein 42, CDC42)^[18],还有CDC42的

效应蛋白 Gic1(GTPase-interacting component 1)和 Gic2(GTPase-interacting component 2)及细胞周期蛋白依赖性激酶CDC28(cyclin-dependent kinases 28)和pho85等, 这些蛋白均与septin相互作用, 并被募集至出芽部位^[19]。

在酵母芽形成后和有丝分裂前的这段时间, septin环可在出芽部位逐步形成一个沙漏状辐射轴(hourglass-shaped collar)。在胞质分裂前, 沙漏状辐射轴会一分为二, 形成两个独立的septin环(septin ring), 其中一个位于母代酵母的出芽部位, 另一个位于子代酵母的出芽颈部^[20](图2)。目前学者们认为, septin环并不能产生引起酵母分裂的收缩力, 而酵母分裂的收缩力主要是由位于septin环间具有收缩性的肌动球蛋白环(actomyosin ring, AMR)所产生^[21]。AMR的重要组分是Myo1(Myosin 1), 它属于肌动球蛋白, Myo1可通过septin的结合蛋白而被募集至细胞分裂处参与酵母的出芽过程^[22]。总之, septin作为支架蛋白可募集其他众多具有不同功能的蛋白至酵母的出芽颈部或胞质分裂处, 这些蛋白在酵母出芽

过程中发挥着不同的作用^[23]。

2.2 调控CENP-E定位

作为支架蛋白, septin在胞质特定部位发挥其功能, 如在处于有丝分裂的上皮细胞中, 位于赤道板的septin纤维丝可与CENP-E相互作用, 使后者也定位于赤道板。CENP-E在细胞有丝分裂过程中有助于染色体的迁移和纺锤体的延长。研究表明, 如果缺失SEPT2或SEPT7, 染色体将无法正常工作排列在赤道板上, 姐妹染色单体也不会分离^[24]。

后续研究表明, SEPT7可通过其羧基末端结构域与CENP-E相互作用, 来稳定着丝粒和CENP-E的结合。此外, 如果细胞同时缺失SEPT2和SEPT7或CENP-E, 在细胞分裂中期, 微管与着丝粒的结合水平降低^[25]。所以septin对稳定CENP-E在染色体的定位及染色体在赤道板的有序分布等方面发挥着重要作用, 同时, septin与CENP-E的协同作用有助于稳定微管和着丝粒的相互作用。

2.3 Septin调控微管蛋白网络

微管蛋白是细胞骨架的重要组成部分之一, 微管蛋

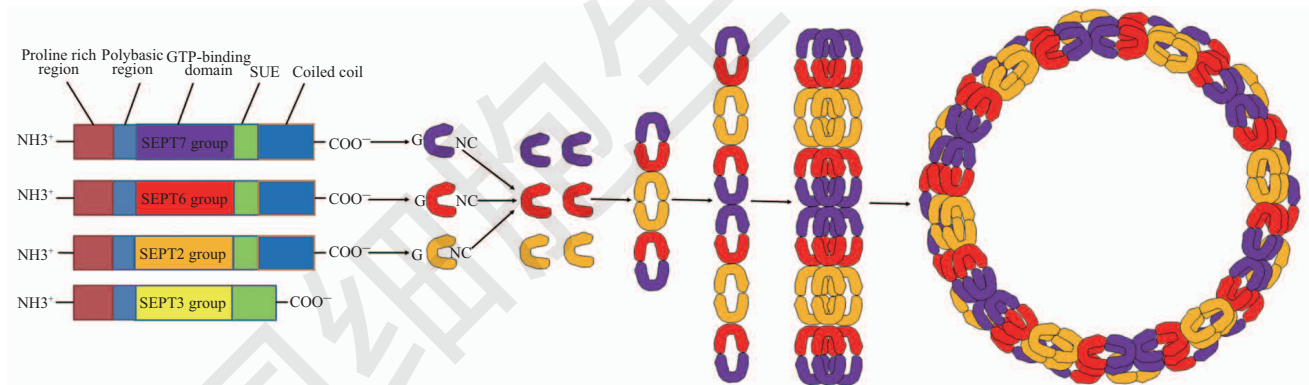


图1 Septins蛋白家族分类及其结构示意图

Fig.1 Classification and structure diagram of septins

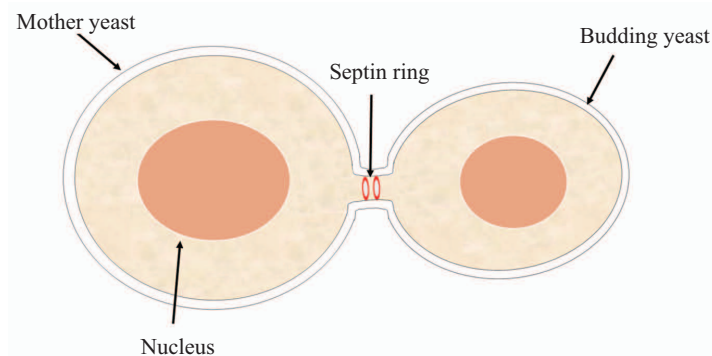


图2 Septins调控酵母出芽

Fig.2 Septins regulate yeast budding

白网络为膜性细胞器和生物大分子的转运、定位提供物理性和功能性支持,并可控制细胞分裂、迁移和细胞信号转导。微管蛋白网络不同功能的实现主要归因于微管结合蛋白、马达蛋白和微管翻译后修饰等。微管结合蛋白或微管翻译后修饰可通过调控微管蛋白网络的组装进而影响微管功能^[26]。

Septin是微管结合蛋白的重要成员之一,大部分微管结合蛋白均定位在微管蛋白网络上,而septin只与部分微管蛋白网络相互作用。因细胞种类、septin种类不同及细胞处于不同的分裂周期,septin与微管蛋白网络的共定位程度变化较大。不考虑上述这些可变因素,septin与微管蛋白网络主要定位在核被膜和细胞膜的周边^[27]。此外,septin的表达水平对微管的组装、单体和多聚体的动态变化及翻译后修饰有着重要的影响。因septin种类不同,这种影响也是不同的。如在HeLa细胞中降低SEPT7的表达水平将会导致HeLa细胞对微管解聚药物诺考达唑(nocodazole)产生耐药作用^[28],而在人乳腺上皮细胞中敲除SEPT9基因将会导致多聚微管水平明显降低,但对微管蛋白表达水平无明显影响^[29]。有趣的是,SEPT9在多种肿瘤细胞中的高表达是导致肿瘤细胞对微管稳定剂紫杉醇产生耐药的重要原因^[30]。

Septin种类不同,其对微管蛋白翻译后修饰的影响亦不相同。在HeLa细胞中降低SEPT7的表达水平将会导致乙酰化微管水平的提高^[28],在MDCK细胞中用RNAi干扰SEPT2的表达,可引起微管的聚赖氨酸化(polyglutamylated)修饰水平降低^[29]。聚赖氨酸化是多聚微管的一种常见翻译后修饰,其可调控微管与微管结合蛋白、马达蛋白等的相互作用^[31]。

关于SEPT2和SEPT7调控微管多聚体稳定性的分子机制已基本弄清。研究认为,SEPT2、SEPT7和SEPT6可形成SEPT2-SEPT6-SEPT7复合体,该复合体既可结合微管多聚体,又可作用于微管结合蛋白4(microtubule-associated protein 4, MAP4)^[28]。MAP4是一种微管多聚体的稳定因子,可通过其羧基末端微管结合结构域作用于微管,保持微管多聚体的稳定性,同时该微管结合结构域还可与SEPT2单体结合,因此,SEPT2可通过募集大量的MAP4导致与微管多聚体结合的MAP4数量减少,从而引起微管多聚体稳定性减弱^[28]。

此外,最近的研究表明,在上皮细胞极化过程

中,septin可抑制微管正向端的解聚,并确定微管多聚体的延长方向来重塑微管的空间分布。核周的septin有助于保持微管束的稳定性,而外周的septin有助于微管的不断延长并能指导其延长方向^[32]。

因此,septin可通过调控微管与微管结合蛋白的结合能力、微管翻译后修饰达到调控微管单体和多聚体水平动态变化的目的。此外,septin还可调控微管的空间分布和极性。

2.4 Septin对T细胞增殖和分化的影响

Septin作为一个广泛表达的支架蛋白,其对T细胞的增殖、分化及迁移有着重要的影响。

通过在小鼠胸腺组织中定点敲除胸腺细胞SEPT9基因的研究,发现敲除胸腺细胞SEPT9基因可导致胸腺未成熟T细胞即CD⁴⁺/CD⁸⁺双阴性T细胞数量增加,该小鼠外周成熟T细胞数量明显减少,增殖能力减弱,且此类T细胞缺失SEPT9基因,而中央记忆型T细胞(central memory T cell)数量增加,所以SEPT9可通过影响T细胞的发育分化而影响T细胞的稳态^[33]。

另一项研究发现了SEPT6对造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)分化潜能的影响,SEPT6基因敲除,HSC的移植潜能增加,但其向淋巴细胞的分化发生了改变,导致更多的HSC细胞分化成B淋巴细胞,而T淋巴细胞的数量明显减少^[34]。这一结果说明,SEPT6对HSC在向淋巴细胞分化过程中发挥着调控作用。

Septin对T细胞增殖的影响较为复杂。T细胞相关细胞因子或抗原刺激下均可增殖。近期有研究发现,在细胞因子的刺激下,septin缺失的T细胞将不能完成胞质分裂,而将该T细胞与抗原递呈细胞共同培养时,septin基因敲除的T细胞又表现出正常的增殖能力^[35]。目前,septin在不同条件下对T细胞增殖能力不同影响的具体分子机制仍不清楚。

3 Septin在细菌感染中的作用

细胞骨架一直被认为在天然免疫中扮演着中心角色^[36]。细菌可利用细胞骨架侵染细胞,并在细胞内繁殖及细胞间扩散。细胞又可利用细胞骨架介导的各种细胞自主免疫反应抵抗细菌感染。作为细胞骨架重要组分,septin在细菌感染和宿主免疫防御中的作用被认识较晚,但后续的一系列研究表明,septin在多种细菌感染过程及在宿主细胞防御细菌

感染的不同阶段均发挥着重要作用^[26]。

3.1 Septin在细菌黏附及内化至宿主细胞过程中的作用

肠道病原性大肠杆菌(Enteropathogenic *Escherichia coli*, EPEC)是一种革兰氏阴性菌,可引起腹泻。最新的研究已经证明了septin在EPEC侵染宿主细胞过程中的作用。EPEC可利用三型分泌系统(type III secretion system, T3SS)将其效应蛋白-转位黏附素受体(translocated intimin receptor, Tir)注入宿主细胞膜上,从而为EPEC膜上的黏附素(intimin)提供锚定靶点。Intimin-Tir的相互作用介导了EPEC和宿主细胞间的黏附,同时在一系列其他蛋白的协助下可引起宿主细胞皮质部肌动蛋白纤维结构的重塑,导致小肠微绒毛的消失,最终在细胞膜胞质侧形成一个底座样结构(pedestal-like structures)^[37](图3A)。

最近的研究发现,SEPT9在EPEC感染过程中发挥着重要作用^[38]。EPEC可通过T3SS实现对SEPT9的磷酸化,降低SEPT9的磷酸化水平将会抑制EPEC对宿主细胞的黏附及EPEC所产生的细胞毒性。然而, T3SS磷酸化SEPT9的具体分子机制目前仍不甚清楚。有研究推测, EPEC的毒性因子可启动磷酸化级联反应来提高SEPT9的磷酸化水平,并在细胞膜处实现对SEPT9的募集和组装,最终形成主要由肌动蛋白构成的底座样结构, septins具有重塑肌动蛋白结构的重要功能^[38](图3A)。

SEPT2-SEPT6-SEPT7-SEPT9复合体参与难辨梭状芽胞杆菌(*Clostridium difficile*)的感染过程。难辨梭状芽胞杆菌又称艰难梭菌,其可引起人类大肠炎,严重腹泻,甚至休克和死亡。艰难梭菌的致病毒素为其转移酶(*C. difficile* transferase, CDT),当宿主细胞接触CDT后,细胞皮层结构发生广泛的重构,包括肌动蛋白多聚体的解聚, SEPT2-SEPT6-SEPT7-SEPT9复合体被募集至即将形成突出的细胞膜处。在此处, septin与其他各种蛋白,如CDC42、CDC42的效应子BORG(binder of Rho GTPase)及EB1(end binding 1)相互作用,其中EB1定位于微管蛋白的正末端(plus end)^[39]。septin正是通过EB1实现微管蛋白的不断多聚化,并确定微管延长方向,进而形成细胞突出,该突出可包裹艰难梭菌,有助于后者入侵(图3B)。Septin在艰难梭菌感染过程中的作用与其在酵母出芽中的作用较为相似,即其可以作为细胞膜及

细胞膜附近大分子扩散的天然屏障,为了实现某些生理功能而将相关生物大分子区室化,使这些生物大分子在有限的区室内相互作用,能更有效地发挥它们生物学功能。

细菌在侵染宿主细胞的过程中,除了能形成上述“底座”样结构和细胞膜突出外,有些细菌像单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)和耶尔森菌(*Yersinia* spp)可分别利用“拉链”(zipper)和“触发”(trigger)机制侵染宿主细胞。

李斯特菌属于革兰氏阳性菌,是最致命的食源性病原体之一。该菌可通过其表面蛋白内化素A(internalin A, InlA)和内化素B(internalin B, InlB)分别与宿主细胞膜上的E-钙黏蛋白(E-Cadherin)和c-Met相互作用,实现对宿主细胞的黏附和侵染^[40]。在侵染过程中,在宿主细胞侵染部位的细胞膜会形成一个杯状的凹陷,细菌位于杯中,细菌和细胞依赖InlA-E钙黏蛋白或InlB-Met黏附在一起,其中一个InlA-E钙黏蛋白或InlB-Met会形成拉链状结构^[41](图3C)。蛋白质组学研究发现,在细胞被侵染部位会有大量的SEPT9富集^[18]。之后的研究表明,李斯特菌侵染部位会发生肌动蛋白的多聚化及杯底septin环状结构的形成。有意思的是, SEPT2也会促进李斯特菌的侵染,而SEPT11的作用相反。所以,不同septins在细菌侵染过程中扮演的角色不同^[42]。

依赖触发机制侵染细胞的弗氏志贺菌(*Shigella flexneri*)和鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*),它们通过三型分泌系统所分泌的T3SS效应蛋白可引起septin环的形成,导致侵染部位的细胞膜起皱褶及巨胞饮体的形成,其用以吞噬入侵细菌^[43](图3D)。

3.2 Septin与胞内病原体的相互作用

在病原体侵入宿主细胞后,它们可采用多种方式逃避或抵抗宿主细胞免疫反应,以适应宿主细胞内环境,并在胞质内生存和繁殖。如沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)和嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*),它们可以改造包裹它们的细胞组分,建立适合自己存活和繁殖的胞内小室(intracellular Niche)。其他一些病原体如李斯特菌、弗氏志贺菌、海鱼分枝杆菌(*Mycobacterium marinum*)和立克次体(*Rickettsia* spp)等可以直接逃出吞噬它们的囊泡,在宿主细胞胞质中生存^[44]。

下面我们将讨论septin与胞内病原体的相互作用,特别关注septin如何维持沙眼衣原体胞内小室的

完整性及协助宿主防御反应以抵抗弗氏志贺菌感染。

沙眼衣原体是一种专性胞内病原体,它可以在从细胞膜上脱落至胞质的囊泡内繁殖。研究发现,沙眼衣原体为了能在囊泡内生存和繁殖,它需要募集肌动蛋白和波形蛋白(vimentin)等中间纤维至囊泡周围,并分泌具有蛋白酶活性的衣原体蛋白酶体活性因子(chlamydial proteasome-like activity factor, CPAF)至胞质,以增加囊泡的体积和弹性^[45]。近期研究表明,SEPT2-SEPT11-SEPT7-SEPT9复合体也被募集至囊泡的胞质侧,并与肌动蛋白相互作用。如果用吡效隆(Forchlorfenuron)抑制septin的聚集,这将会抑制囊泡的扩张^[18]。用siRNA干扰septin的表达,将会抑制衣原体囊泡四周septin和肌动蛋白包被的形成,并限制囊泡从细胞膜脱离。该研究也揭示,SEPT2也是CPAF的底物。研究者认为,CPAF对SEPT2的酶切将有助于囊泡周围细胞骨架结构的重塑^[18](图3E)。

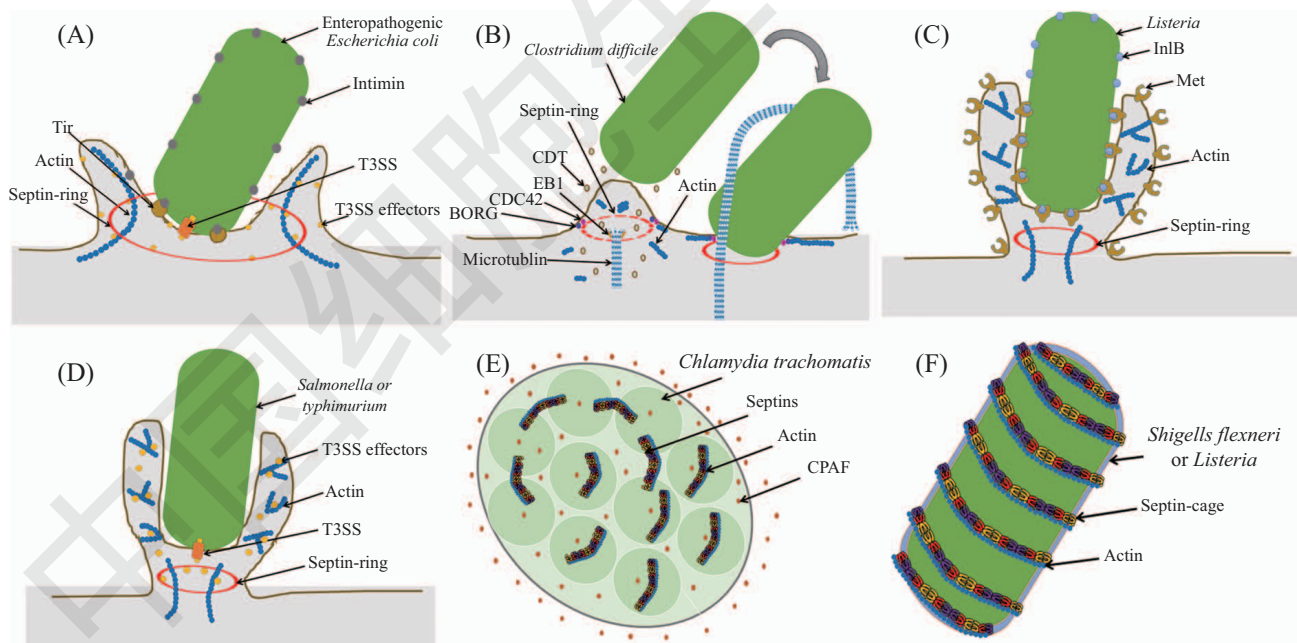
位于胞质中的弗氏志贺菌及李斯特菌等细菌

可以使肌动蛋白多聚体的尾部多聚化,并利用其在胞质内移动及在细胞间扩散。在细胞膜附近,septins亦可被募集至胞质肌动蛋白多聚体上,并形成septin笼状结构(septin-cage)包裹上述胞内细菌(图3F)。如果抑制septin笼状结构的形成,将增加位于肌动蛋白尾部的志贺菌数量,并有利于细菌在细胞间的扩散。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α),一种志贺菌感染后宿主细胞所产生的炎症因子,可促进septin笼状结构的形成,同时可抑制肌动蛋白多聚体尾部的多聚化及志贺菌在细胞间的扩散^[46]。此外,值得注意的是,被笼状结构包裹的上述细菌还被靶向至自噬溶酶体内降解。因此,septin可以限制上述胞质内细菌增殖及其在胞间的扩散,并促进细菌自噬,所以septin在宿主天然免疫反应过程中发挥着重要作用。

4 Septin对相关疾病发生发展的影响

4.1 Septin与肿瘤

Septin与Ras均属于GTP酶超家族成员,可结合



A: Septins参与被肠道病原性大肠杆菌感染细胞底座状结构的形成。B: Septins参与被难辨梭状芽胞杆菌感染细胞突出的形成(红色虚线表示正在形成的septin环,红色实线表示已经形成的septin环)。C: Septins参与李斯特菌通过拉链机制的入侵。D: Septins参与弗氏志贺菌/鼠伤寒沙门氏菌通过触发机制的入侵。E: Septins参与沙眼衣原体的入侵过程。F: 弗氏志贺菌的septin笼状结构。

A: Septins involved in the biogenesis process of enteropathogenic *E. coli* (EPEC) pedestal. B: the interaction of septin with the factors CDC42, BORG and EB1 leads to the formation of cell protrusion after host cells infected with *Clostridium difficile* (the red dotted circle represents the septin ring that is being formed, and the red real circle represents the septin ring that has been formed). C: Zipper-mediated entry by *L. monocytogenes*. D: trigger-mediated entry by *S. flexneri* or *S. typhimurium*. E: Septins involved in the infection process of *C. trachomatis*. F: *S. flexneri* septin cage.

图3 Septins在细菌感染中的作用

图3 Septins function in bacterial infection

并水解GTP。其中, *Ras*被视为经典的癌基因, 其突变与众多人类肿瘤的发生发展密切相关。最近十余年的研究表明, *septin*基因突变或其表达水平的变化也会影响一些肿瘤如白血病、乳腺癌、卵巢癌及结肠直肠癌等发生发展^[47]。*Septin*亚类较多, 不同的*septin*可通过不同的分子机制对肿瘤的发生产生不同的影响。

4.1.1 Septin与白血病 在*septin*与肿瘤发生关系的研究过程中, SEPT9对白血病发生的影响最早被发现, 也最受关注^[48-49]。在所有*septins*中, SEPT9与多种肿瘤的发生发展密切相关。

已有研究发现, 混合性白血病基因(*mixed lineage leukemia, MLL*)可转位于SEPT9基因处, 并表达出MLL-SEPT9的嵌合蛋白^[48]。后续研究发现, SEPT2、SEPT5、SEPT6和SEPT11也是MLL的融合蛋白^[49]。MLL-SEPT嵌合蛋白的N-端为MLL的部分N-端序列, *septin*完整序列紧接着MLL的N-端序列^[48-49]。*MLL*基因和*septin*基因的融合可导致多种白血病(如急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病和慢性中性粒细胞白血病等)。目前关于MLL-SEPT嵌合蛋白促进白血病发生发展的具体分子机制仍不清楚。有研究推测, MLL是一种组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶, MLL与*septin*融合后, *septin*可通过自身相互作用, 形成MLL二聚体, 使MLL被过度激活, 过度激活后的MLL可引起一些基因如*Hox*基因过度表达^[50]。此外, *septin*与细胞膜及细胞骨架组分的相互作用也可能在白血病的发生过程中发挥一定的作用^[51]。

因SEPT9基因可作为逆转录病毒SL-3的DNA插入位点, 从而引起T细胞淋巴瘤的发生, 所以SEPT9基因有时也被视为原癌基因^[52]。

4.1.2 Septin与乳腺癌和卵巢癌 除了与白血病和淋巴瘤的发生发展有关外, 在乳腺癌和卵巢癌中, SEPT9基因被认为是等位基因改变的热点。在人和鼠乳腺癌细胞系中SEPT9基因呈现多拷贝, 在大部分卵巢癌和乳腺癌中, SEPT9蛋白的表达水平明显提高^[53]。SEPT9有数种亚型^[54], 不同亚型之间表达量平衡失调是促进肿瘤发生发展的重要因素。SEPT9不同亚型的过表达对肿瘤发生发展的影响不同。如SEPT9-i4的过表达可增强肿瘤细胞的迁移能力^[55], 而SEPT9-i1的过表达可抑制微管蛋白解聚药物的活性, 使卵巢癌和乳腺癌对化疗药物产生耐药性^[30]。此外, SEPT9-i1还可稳定Jun激酶信号通路,

促进乳腺癌细胞增殖^[56]。

4.1.3 Septin与结肠直肠癌 SEPT9与结肠直肠癌的发生发展密切相关。SEPT9在结肠直肠癌肿瘤组织和大肠正常组织中表达水平差异非常显著。随着结肠直肠由腺瘤向癌变的发展, SEPT9 mRNA的转录水平逐渐降低, 同时SEPT9的表达量也明显下降。虽然SEPT9蛋白总量是下降的, 但每个亚型的表达水平又有所不同, 其中SEPT9-i1表达水平也是降低的, 其他几种亚型SEPT9-i2、SEPT9-i4和SEPT9-i5的表达水平在结直肠癌病人肿瘤表皮细胞中明显升高^[57]。结肠直肠癌组织中SEPT9表达水平低与其转录增强子区CpG岛甲基化有关, 而CpG岛甲基化水平的提高可抑制SEPT9基因的转录。所以用去甲基化试剂处理培养的结肠癌细胞, 又可恢复SEPT9蛋白的表达水平^[57]。目前SEPT9基因甲基化水平的检测已被用于临床筛查结肠直肠癌^[58]。

4.1.4 Septin与胃癌 胃癌是排名第四的高发癌症, 癌症致死率排名世界第二^[59]。22%的胃癌中都会出现*ErbB*突变或过表达的情况^[60-61]。*ErbB2*(*Erb* receptor tyrosine kinase 2)属于表皮生长因子受体(*epidermal growth factor receptor, EGFR*)蛋白家族(*ErbB1/EGFR*、*ErbB2*、*ErbB3*、*ErbB4*)。EGFR蛋白家族主要是调控细胞的生长和分化, 而在癌细胞中EGFR经常被过表达且会促进癌细胞生长和迁徙。以*ErbB2*为靶标的癌症治疗方法, 例如使用*ErbB2*抗体来治疗癌症^[62-63], 起初治疗效果较好, 但是很多病人会逐渐产生耐药性^[64-65]。研究发现, 在胃癌细胞中的SEPT2、SEPT7、SEPT9是*ErbB2*的结合蛋白。SEPT9在HGE-20和AGS两种胃癌细胞系中专一性表达, 在正常的胃窦细胞(*gastric antrum*)中不表达^[66]。SEPT2和SEPT7在正常的胃窦细胞中有表达, 在胃癌细胞系中高表达^[66]。在胃癌细胞中降低*septin*的表达将会导致*ErbB2*被泛素化和被蛋白酶体内吞降解。以上研究结果表明, *septin*作为*ErbB2*新的调控蛋白, 可以使*ErbB2*在细胞膜上异常稳定, 保护*ErbB2*免于被泛素化和被溶酶体降解^[67]。这为以*ErbB2*为靶标的胃癌治疗提供了重要的理论依据, 也为*ErbB2*的耐药性寻求新的思路。

4.2 Septin与神经系统疾病

研究表明, 有数种*septin*家族成员参与多种神经系统疾病的发生和发展^[67]。含有 α -突触核蛋白的胞质包涵体是多种神经系统退行性疾病(如帕金森病、

路易体痴呆和多系统萎缩)的病理标志物。研究发现, α -突触核蛋白阳性的胞质包涵体含有SEPT4, 但不含其他septin家族成员, 当SEPT4与 α -突触核蛋白在神经细胞共表达时, 它们可以形成路易体样的包涵体^[67]。如果在神经细胞同时表达SEPT4、 α -突触核蛋白和另一种路易体相关蛋白synphilin-1时, 细胞将会死亡^[67]。

遗传性神经痛性肌萎缩(hereditary neuralgic amyotrophy, HNA)是一种慢性进行性神经性肌萎缩性疾病, 也最常见的家族性周围神经病, 常有家族遗传史。SEPT9基因突变在多例HNA病人中被发现, 但SEPT9引起HNA的具体分子机制目前仍不清楚^[18]。

此外, 另一个septin家族成员SEPT8可通过作用于淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的水解酶BACE1(β -site APP-cleaving enzyme)对阿尔茨海默病的病理进程产生影响^[68]。BACE1可水解APP的 β -位点, 进而产生对神经细胞有毒性的A β 多肽(amyloid β -protein, A β)和可溶性的APP β (amyloid precursor protein β)。SEPT8对BACE mRNA的转录水平没有影响, 但可降低BACE1的蛋白水平, 进而抑制A β 多肽的生成, 对神经细胞起到保护作用。研究者认为, SEPT8作为支架蛋白可能通过影响BACE1的分选和富集而调控其在细胞中的含量^[68]。

5 总结与展望

自1971年septins蛋白家族被发现后, 因其对细胞正常生理功能的维持起着重要作用及其对诸多疾病发生发展有着重要的影响, 所以, septin分子功能的研究一直是热点。经过多年的深入研究, septin的生理和病理生理功能已较为清楚。

Septin属于GTP酶超家族成员, 广泛表达于除植物之外的其他物种中, 其也被认为是细胞骨架的重要组成部分之一。目前研究表明, septin对酵母出芽、微管蛋白网络的动态平衡、T细胞增殖、分化和病原体感染过程等均发挥重要的调控作用, 并且septin与某些肿瘤和神经系统疾病的发生发展密切相关。由于septin种类较多, 结构复杂, 在细胞内分布广泛, 功能较多, 目前在septin高级结构及septin发挥其诸多生物学功能的具体分子机制等方面仍有较多科学问题亟待解决。随着新的先进技术的出现和应用如低温电镜技术的成熟及其在结构生物学方面的应用及对septin生物学功能广泛深入的研究将有助于我们

解决上述septin在结构和功能方面的科学问题。

总之, septin单体和多聚体结构的进一步解析, 将会为其生理功能和病理生理功能的阐明奠定物质基础。对septin生物学功能及生物学功能所涉及的具体分子机制的研究, 将会为septin相关疾病的诊断和治疗提供理论依据。

参考文献 (References)

- 1 Hartwell LH. Genetic control of the cell division cycle in yeast. IV. Genes controlling bud emergence and cytokinesis. *Exp Cell Res* 1971; 69(2): 265-76.
- 2 Nakahira M, Macedo JN, Seraphim TV, Cavalcante N, Souza TA, Damalio JC, *et al.* A draft of the human septin interactome. *PLoS One* 2010; 5(11): e13799.
- 3 Mostowy S, Cossart P. Septins: the fourth component of the cytoskeleton. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13(3): 183-94.
- 4 Macedo JN, Valadares NF, Marques IA, Ferreira FM, Damalio JC, Pereira HM, *et al.* The structure and properties of septin 3: a possible missing link in septin filament formation. *Biochem J* 2013; 450(1): 95-105.
- 5 Zeraik AE, Pereira HM, Santos YV, Brandão-Neto J, Spoerner M, Santos MS, *et al.* Crystal structure of a *Schistosoma mansoni* septin reveals the phenomenon of strand slippage in septins dependent on the nature of the bound nucleotide. *J Biol Chem* 2014; 289(11): 7799-811.
- 6 Cao L, Ding X, Yu W, Yang X, Shen S, Yu L. Phylogenetic and evolutionary analysis of the septin protein family in metazoan. *FEBS Lett* 2007; 581(28): 5526-32.
- 7 Pan F, Malmberg RL, Momany M. Analysis of septins across kingdoms reveals orthology and new motifs. *BMC Evol Biol* 2007; 7(1): 103.
- 8 Zhang JI, Kong C, Xie H, McPherson PS, Grinstein S, Trimble WS. Phosphatidylinositol polyphosphate binding to the mammalian septin H5 is modulated by GTP. *Curr Biol* 1999; 9(24): 1458-67.
- 9 Sala FA, Valadares NF, Macedo JNA, Borges JC, Garratt RC. Heterotypic coiled-coil formation is essential for the correct assembly of the septin heterofilament. *Biophys J* 2016; 111(12): 2608-19.
- 10 Estey MP, Kim MS, Trimble WS. Septins. *Curr Biol* 2011; 21(10): R384-7.
- 11 Sellin ME, Sandblad L, Stenmark S, Gullberg M. Deciphering the rules governing assembly order of mammalian septin complexes. *Mol Biol Cell* 2011; 22(17): 3152-64.
- 12 Valadares NF, d' Muniz Pereira H, Ulian Araujo AP, Garratt RC. Septin structure and filament assembly. *Biophys Rev* 2017; 9(5): 481-500.
- 13 Neubauer K, Zieger B. The mammalian septin interactome. *Front Cell Dev Biol* 2017; 5: 1-9.
- 14 Bertin A1, McMurray MA, Grob P, Park SS, Garcia G, Patanwala I, *et al.* *Saccharomyces cerevisiae* septins: supramolecular organization of heterooligomers and the mechanism of filament assembly. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(24): 8274-9.
- 15 Sirajuddin M, Farkasovsky M, Hauer F, Köhlmann D, Macara

- IG, Weyand M, *et al.* Structural insight into filament formation by mammalian septins. *Nature* 2007; 449(7160): 311-5.
- 16 Sirajuddin M, Farkasovsky M, Zent E, Wittinghofer A. GTP-induced conformational changes in septins and implications for function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(39): 16592-7.
- 17 Zent E, Vetter I, Wittinghofer A. Structural and biochemical properties of Sept7, a unique septin required for filament formation. *Biol Chem* 2011; 392(8/9): 791-7.
- 18 Torraca V, Mostowy S. Septins and Bacterial Infection. *Front Cell Dev Biol* 2016; 4: 127.
- 19 Okada S, Leda M, Hanna J, Savage NS, Bi E, Goryachev AB. Daughter cell identity emerges from the interplay of Cdc42, septins, and exocytosis. *Dev Cell* 2013; 26(2): 148-61.
- 20 Ong K, Wloka C, Okada S, Svitkina T, Bi E. Architecture and dynamic remodelling of the septin cytoskeleton during the cell cycle. *Nat Commun* 2014; 5: 5698.
- 21 Wloka C, Bi E. Mechanisms of cytokinesis in budding yeast. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2012; 69(10): 710-26.
- 22 Schneider C, Grois J, Renz C, Gronemeyer T, Johnsson N. Septin rings act as a template for myosin higher-order structures and inhibit redundant polarity establishment. *J Cell Sci* 2013; 126(Pt 15): 3390-400.
- 23 Glomb O, Gronemeyer T. Septin organization and functions in budding yeast. *Front Cell Dev Biol* 2016; 4: 1-6.
- 24 Spiliotis ET, Kinoshita M, Nelson WJ. A mitotic septin scaffold required for mammalian chromosome congression and segregation. *Science* 2005; 307(5716): 1781-5.
- 25 Zhu M, Wang F, Yan F, Yao PY, Du J, Gao X *et al.* Septin 7 Interacts with centromere-associated protein E and is required for its kinetochore localization. *J Biol Chem* 2008; 283(27): 18916-25.
- 26 Spiliotis ET. Spatial effects-site-specific regulation of actin and microtubule organization by septin GTPases. *J Cell Sci* 2018; doi: 10.1242/jcs.207555.
- 27 Fujishima K, Kiyonari H, Kurisu J, Hirano T, Kengaku M. Targeted disruption of Sept3, a heteromeric assembly partner of Sept5 and Sept7 in axons, has no effect on developing CNS neurons. *J Neurochem* 2007; 102(1): 77-92.
- 28 Kremer BE, Haystead T, Macara IG. Mammalian septins regulate microtubule stability through interaction with the microtubule-binding protein MAP4. *Mol Biol Cell* 2005; 16(10): 4648-59.
- 29 Spiliotis ET, Hunt SJ, Hu Q, Kinoshita M, Nelson WJ. Epithelial polarity requires septin coupling of vesicle transport to polyglutamylated microtubules. *J Cell Biol* 2008; 180(2): 295-303.
- 30 Amir S, Mabjeesh NJ. SEPT9_V1 protein expression is associated with human cancer cell resistance to microtubule-disrupting agents. *Cancer Biol Ther* 2007; 6(12): 1926-31.
- 31 Hu Q, Nelson WJ, Spiliotis ET. Forchlorfenuron alters mammalian septin assembly, organization, and dynamics. *J Biol Chem* 2008; 283(43): 29563-71.
- 32 Bowen JR1, Hwang D, Bai X, Roy D, Spiliotis ET. Septin GTPases spatially guide microtubule organization and plus end dynamics in polarizing epithelia. *J Cell Biol* 2011; 194(2): 187-97.
- 33 Lassen LB, Füchtbauer A, Schmitz A, Sørensen AB, Pedersen FS, Füchtbauer EM. Septin9 is involved in T-cell development and CD8+ T-cell homeostasis. *Cell Tissue Res* 2013; 352(3): 695-705.
- 34 Senger K, Marka G, Soller K, Sakk V, Florian MC, Geiger H. Septin 6 regulates engraftment and lymphoid differentiation potential of murine long-term hematopoietic stem cells. *Exp Hematol* 2017; 55: 45-55.
- 35 Mujal AM, Gilden JK, Gérard A, Kinoshita M, Krummel MF. A septin requirement differentiates autonomous and contact-facilitated T cell proliferation. *Nat Immunol* 2016; 17(3): 315-22.
- 36 Mostowy S, Shenoy AR. The cytoskeleton in cell-autonomous immunity: structural determinants of host defence. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(9): 559-73.
- 37 Croxen MA, Law RJ, Scholz R, Keeney KM, Wlodarska M, Finlay BB. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26(4): 822-80.
- 38 Scholz R, Imami K, Scott NE, Trimble WS, Foster LJ, Finlay BB. Novel host proteins and signaling pathways in enteropathogenic *E. coli* pathogenesis identified by global phosphoproteome analysis. *Mol Cell Proteomics* 2015; 14(7): 1927-45.
- 39 Nölke T, Schwan C, Lehmann F, Østevold K, Pertz O, Aktories K. Septins guide microtubule protrusions induced by actin-depolymerizing toxins like *Clostridium difficile* transferase (CDT). *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113(28): 7870-5.
- 40 Kusumi A, Fujiwara TK, Chadda R, Xie M, Tsunoyama TA, Kalay Z, *et al.* Dynamic organizing principles of the plasma membrane that regulate signal transduction: commemorating the fortieth anniversary of Singer and Nicolson's fluid-mosaic model. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2012; 28: 215-50.
- 41 Pizarrocerdà J, Kühbacher A, Cossart P. Entry of *Listeria monocytogenes* in mammalian epithelial cells: an updated view. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(11): 705-9.
- 42 Kühbacher A, Emmenlauer M, Råmo P, Kafai N, Dehio C, Cossart P, *et al.* Genome-wide siRNA screen identifies complementary signaling pathways involved in listeria infection and reveals different actin nucleation mechanisms during listeria cell invasion and actin comet tail formation. *MBio* 2015; 6(3): e00598-15.
- 43 Weiner A, Mellouk N, Lopez-Montero N, Chang YY, Souque C, Schmitt C, *et al.* Macropinosomes are key players in early shigella invasion and vacuolar escape in epithelial cells. *PLoS Pathog* 2016; 12(5): e1005602.
- 44 Ray K, Marteyn B, Sansonetti PJ, Tang CM. Life on the inside: the intracellular lifestyle of cytosolic bacteria. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7(5): 333-40.
- 45 Kumar Y, Valdivia RH. Actin and intermediate filaments stabilize the *Chlamydia trachomatis* vacuole by forming dynamic structural scaffolds. *Cell Host Microbe* 2008; 4(2): 159-69.
- 46 Mostowy S, Bonazzi M, Hamon MA, Tham TN, Mallet A, Lelek M, *et al.* Entrapment of intracytosolic bacteria by septin cage-like structures. *Cell Host Microbe* 2010; 8(5): 433-44.
- 47 Connolly D, Abdesselam I, Verdier-Pinard P, Montagna C. Septin roles in tumorigenesis. *Biol Chem* 2011; 392(8-9): 725-38.
- 48 Megonigal MD, Rappaport EF, Jones DH, Williams TM, Lovett BD, Kelly KM, *et al.* In acute myeloid leukemia of infant twins fuses MLL with hCDCrel, a cell division cycle gene in the genomic region of deletion in DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(11): 6413-8.

- 49 Osaka M, Rowley JD, Zeleznik-Le NJ. MSF (MLL septin-like fusion), a fusion partner gene of MLL, in a therapy-related acute myeloid leukemia with a t(11;17)(q23;q25). *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(11): 6428-33.
- 50 Cerveira N, Bizarro S, Teixeira MR. MLL-SEPTIN gene fusions in hematological malignancies. *Biol Chem* 2011; 392(8/9): 713-24.
- 51 Sellin ME, Holmfeldt P, Stenmark S, Gullberg M. Microtubules support a disk-like septin arrangement at the plasma membrane of mammalian cells. *Mol Biol Cell* 2011; 22(23): 4588-601.
- 52 Sørensen AB, Lund AH, Ethelberg S, Copeland NG, Jenkins NA, Pedersen FS. Sint1, a common integration site in SL3-3-induced T-cell lymphomas, Harbors a putative proto-oncogene with homology to the septin gene family. *J Virol* 2000; 74(5): 2161-8.
- 53 Montagna C, Lyu MS, Hunter K, Lukes L, Lowther W, Reppert T, *et al.* The Septin 9 (MSF) gene is amplified and overexpressed in mouse mammary gland adenocarcinomas and human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 2003; 63(9): 2179-87.
- 54 McIlhatton MA, Burrows JF, Donaghy PG, Chanduloy S, Johnston PG, Russell SE. Genomic organization, complex splicing pattern and expression of a human septin gene on chromosome 17q25.3. *Oncogene* 2001; 20(41): 5930-9.
- 55 Chacko AD, Hyland PL, McDade SS, Hamilton PW, Russell SH, Hall PA. SEPT9_v4 expression induces morphological change, increased motility and disturbed polarity. *J Pathol* 2005; 206(4): 458-65.
- 56 Gonzalez ME, Makarova O, Peterson EA, Privette LM, Petty EM. Up-regulation of SEPT9_v1 stabilizes c-Jun-N-terminal kinase and contributes to its pro-proliferative activity in mammary epithelial cells. *Cell Signal* 2009; 21(4): 477-87.
- 57 Tóth K, Galamb O, Spisák S, Wichmann B, Sipos F, Válc G, *et al.* The influence of methylated septin 9 gene on RNA and protein level in colorectal cancer. *Pathol Oncol Res* 2011; 17(3): 503-9.
- 58 Chen CH, Yan SL, Yang TH, Chen SF, Yeh YH, Ou JJ, *et al.* The relationship between the methylated septin-9 DNA blood test and stool occult blood test for diagnosing colorectal cancer in Taiwanese people. *J Clin Lab Anal* 2017; 31(1): 1-7.
- 59 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
- 60 Lee J, Ou SH. Towards the goal of personalized medicine in gastric cancer-time to move beyond HER2 inhibition. Part I: Targeting receptor tyrosine kinase gene amplification. *Discov Med* 2013; 15(85): 333-41.
- 61 Roskoski R J. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res* 2014; 79: 34-74.
- 62 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9742): 687-97.
- 63 Gomez-Martín C, Lopez-Rios F, Aparicio J, Barriuso J, García-Carbonero R, Pazo R, *et al.* A critical review of HER2-positive gastric cancer evaluation and treatment: from trastuzumab, and beyond. *Cancer Lett* 2014; 351(1): 30-40.
- 64 Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, Perez EA, Puglisi F, Gianni L. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 9(1): 16-32.
- 65 Bailey TA, Luan H, Clubb RJ, Naramura M, Band V, Raja SM, *et al.* Mechanisms of Trastuzumab resistance in ErbB2-driven breast cancer and newer opportunities to overcome therapy resistance. *J Carcinog* 2011; 10: 28.
- 66 Marcus EA, Tokhtaeva E, Turdikulova S, Capri J, Whitelegge JP, Scott DR2, *et al.* Septin oligomerization regulates persistent expression of ErbB2/HER2 in gastric cancer cells. *Biochem J* 2016; 473(12): 1703-18.
- 67 Ihara M, Tomimoto H, Kitayama H, Morioka Y, Akiguchi I, Shibasaki H, *et al.* Association of the cytoskeletal GTP-binding protein Sept4/H5 with cytoplasmic inclusions found in Parkinson's disease and other synucleinopathies. *J Biol Chem* 2003; 278(26): 24095-102.
- 68 Kurkinen KM, Marttinen M, Turner L, Natunen T, Mäkinen P, Haapalinna F, *et al.* SEPT8 modulates β -amyloidogenic processing of APP via affecting the sorting and accumulation of BACE1. *J Cell Sci* 2016; 129(11): 2224-38.