

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2008.01097

septin 基因家族的研究进展

余文博, 江松敏, 余龙

复旦大学遗传工程国家重点实验室, 上海 200433

摘要: *septin* 是一个广泛存在于除植物以外所有真核生物中的基因家族。最初认为 *septin* 家族是与酵母细胞胞质分裂相关的基因家族。然而随着研究的深入, 人们发现这类基因编码的蛋白质在许多生物体内出现了较大的功能分化, 尤其在哺乳动物细胞中, 他们不仅成员众多, 且参与了细胞分裂、细胞极化、囊泡运输及胞膜重构等多个过程。更引起研究人员重视的是: 最近有大量数据表明, 这一家族的一些成员与肿瘤发生、神经功能障碍和病原微生物感染的过程直接相关。因此, 近年来 *septin* 家族的功能研究正逐步成为细胞生物学及病理学研究的新热点。文章将试图从 *septin* 基因家族的种类、结构特点、生物学功能及其与人类疾病的关系等方面的研究进展进行综述。

关键词: *septin*; 基因家族; 结构; 生物学功能

Research progresses on *septin* family

YU Wen-Bo, JIANG Song-Min, YU Long

State Key Lab of Genetic Engineering, Fudan University, Shanghai 200433, China

Abstract: The septins are a family of proteins that are broadly distributed in almost all of eukaryotes except plants. *septin* was first identified in yeast as a protein that played a role in cytokinesis. With the recent advances in the field, the functions of these proteins become diverse in many organisms. In particular, the number of known mammalian *septin* family members has increased dramatically. They are now known to have many cellular roles such as cytokinesis, polarity determination, vesicle trafficking and membrane dynamics. Recently, more and more data suggest that some *septin* family members participate in the pathogenesis of different diseases including neoplasia, neurodegeneration and infections. These make the research of septins a hallmark in cell biology and pathology. In this review, we will summarize the major research progresses about septins in their classification, structure, biological function and the relationship with human diseases.

Keywords: *septin*; gene family; structure; biological function

1 *septin* 蛋白结构特征及其进化

septin 基因最初在酵母中被发现, 到现在已证实该基因家族广泛存在于真菌^[1]、线虫^[2]、果蝇^[3,4]、爪蟾^[5]及哺乳动物^[6]等绝大多数真核生物中, 然而在原生生物和植物中至今没有检测到它的存在。到目前为止, 在酵母中已发现 7 种 *septin* 基因; 线虫和果

蝇中分别存在 2 种和 5 种 *septin*; 在哺乳动物中已克隆出 12 个 *septin* 成员(表 1)。而在哺乳动物中, 多数 *septin* 基因又可通过变异剪接产生多种变异剪接本, 或能利用多个翻译起始位点产生不同的 *septin* 蛋白, 从而使 *septin* 蛋白家族成员更加庞大, 例如人类 *SEPT9* 基因可产生 18 种变异剪接本, 编码

收稿日期: 2008-08-16; 修回日期: 2008-08-22

作者简介: 余文博(1978-), 男, 陕西人, 博士研究生, 研究方向: 遗传学。E-mail: wenboyu@fudan.edu.cn

通讯作者: 余龙(1954-), 男, 贵州人, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 遗传学。Tel: 021-65643954; E-mail: longyu@fudan.edu.cn

表 1 酵母、线虫、果蝇及人类的septin 汇总表^[9]

Table 1 septin of yeast, worm, fly and human^[9]

物种 Species	基因名称 Approved gene name	染色体定位 Chromosomal location	编码氨 基酸数 Amino acids	分子量 kDa	等电点 pI	所带 电荷 Charge	预测所含 coiled coils 结构数 Number of predicted coiled coils	序列号 Accession number
酿酒酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Cdc3	XII:764137	520	60.0	5.3	A	2	L16548
	Cdc10	III:118342	322	37.0	5.6	A	0	L16549
	Cdc11	X:576294	415	47.6	4.8	A	1	L16550
	Cdc12	VIII:329038	407	46.7	8.2	B	1	L16551
	Spr3	VII:607564	512	59.8	7.3	N	3	U24129
	Spr28	IV:905043	423	48.2	5.8	A	1	NP_010504
	Shs/Sep7	IV:52446	551	62.6	5.3	A	2	Z74273
裂殖酵母 <i>Schizosac- charomyces pombe</i>	spn1	I:1067997	469	53.7	5.3	A	1	U31742
	spn2	I:960487	331	38.1	8.0	B	0	U29888
	spn3	II:2682372	412	46.6	4.7	A	1	U29889
	spn4	I:1962024	380	44.7	7.0	N	1	U29890
	spn5	I:3044705	464	53.1	8.2	B	1	U29891
	spn6	III:421493	380	44.0	6.9	N	1	AL032824
	spn7	II:161221	428	49.2	5.2	A	0	AF417166
线虫 <i>Caenorhabditis elegans</i>	unc-59	I:21.15	459	52.9	8.9	B	1	NM_060987
	unc-61	V:6.66	530	60.7	8.9	B	1	NM_182356
果蝇 <i>Drosophila melanogaster</i>	Pnut	44C2	539	60.2	9.0	B	1	NM_165597
	Sep1	19F5	361	41.1	6.1	A	2	NM_167747
	Sep2	92F2	419	48.5	7.4	N	1	NM_079693
	Sep4	15A1	427	49.0	6.9	N	2	NM_167530
	Sep5	43F8	422	48.5	7.3	N	1	NM_165578
人类 <i>Homo sapiens</i>	Sept1	16p11.1	366	41.8	5.5	A	2	NM_052838
	Sept2	2q37.3	361	41.5	6.2	A	2	NM_004404
	Sept3	22q13.2	345	39.3	6.8	N	0	NM_145733
	Sept4	17q23	478	55.1	5.7	A	2	NM_004574
	Sept5	22q11.2	369	42.3	6.4	A	2	NM_002688
	Sept6	Xq24	427	48.9	6.4	A	1	NM_145799
	Sept7	7q36.1	418	48.8	9.0	B	1	NM_001788
	Sept8	5q31	483	55.8	5.9	A	1	XM_034872
	Sept9	17q25.3	586	65.4	9.3	B	0	AF189713
	Sept10	8q11.23	517	60.0	6.6	N	1	BC020502
	Sept11	4q21.22	429	49.4	6.4	A	1	NM_018243
	Sept12	16p13.3	358	40.8	6.7	N	0	NM_144605

15 种多肽^[8]。septin基因所编码的蛋白质分子量约为 30 ~ 65 kDa, 这些蛋白质都包含GTP酶超家族所特有的 3 个保守序列: G1、G3、G4 基序(motif)。相对于别的细胞骨架GTP酶、真核生物的tubulin蛋白及细菌中的FtsZ蛋白, septin家族的这些保守序列与Ras家族更为相近^[9]。septin蛋白G1 基序 (GxxxxGK[S/T])高度保守, 该基序及两侧一致序列为 GESGLGKS-TLINTLF(为保守残基); G3 基序 (DxxG)中度保守, 其共有序列为DTPG; G4 基序 (xKxD)严谨保守, 其独特的共有序列为AKAD^[6,10]。septin蛋白中未发现G2 和G5 区域, 另有一些GTP酶亚家族也没发现这两区域。而所有septin蛋白的N端与C端无论从长度还是序列保守性上均差异很大, 它们的C端包含着一段卷曲螺旋的结构, 这一结构被认为可能与septin家族成员的同源与异源聚合有关^[11]。

最近, septin家族中人类SEPT2-SEPT6-SEPT7复合物的三维结构(图 1)被成功解析^[12], 这极大促进了

人们对septin家族蛋白结构与功能的认识。SEPT2 蛋白GTP酶结构域与Ras蛋白的该结构域极为相似, 主要有 5 个 α 螺旋和 β 折叠组成。与Ras相比SEPT2 的一个独特特征就是多出 4 个额外的元件: N端 $\alpha 0$ 、 $\alpha 4$ 和 $\beta 6$ 之间的 $\alpha 5'$ 以及 2 个反向平行的 $\beta 7$ 和 $\beta 8$, 这些额外元件的序列都是高度保守的。GDP以经典的方式与SEPT2 结合: 磷酸基团占据了P-loop区域, AKAD 基序与鸟嘌呤结合。SEPT2-SEPT6-SEPT7复合物结构显示晶体中septin纤维微丝由GTP酶结构域串联组装而成。意外的是, C端的卷曲螺旋并没有参与septin蛋白之间的聚合, 尽管这一区域曾被认为是septin蛋白相互作用所必需的。对septin蛋白的进化分析(图 2)显示, 每一物种的septin蛋白都可分为 2 ~ 4 个亚群^[9], 直系同源物可以分别在真菌和后生动物中发现, 但在远缘物种(如真菌和后生动物之间)并没有发现, 这提示在不同谱系之间septin成员进行了相对独立的倍增^[13]。

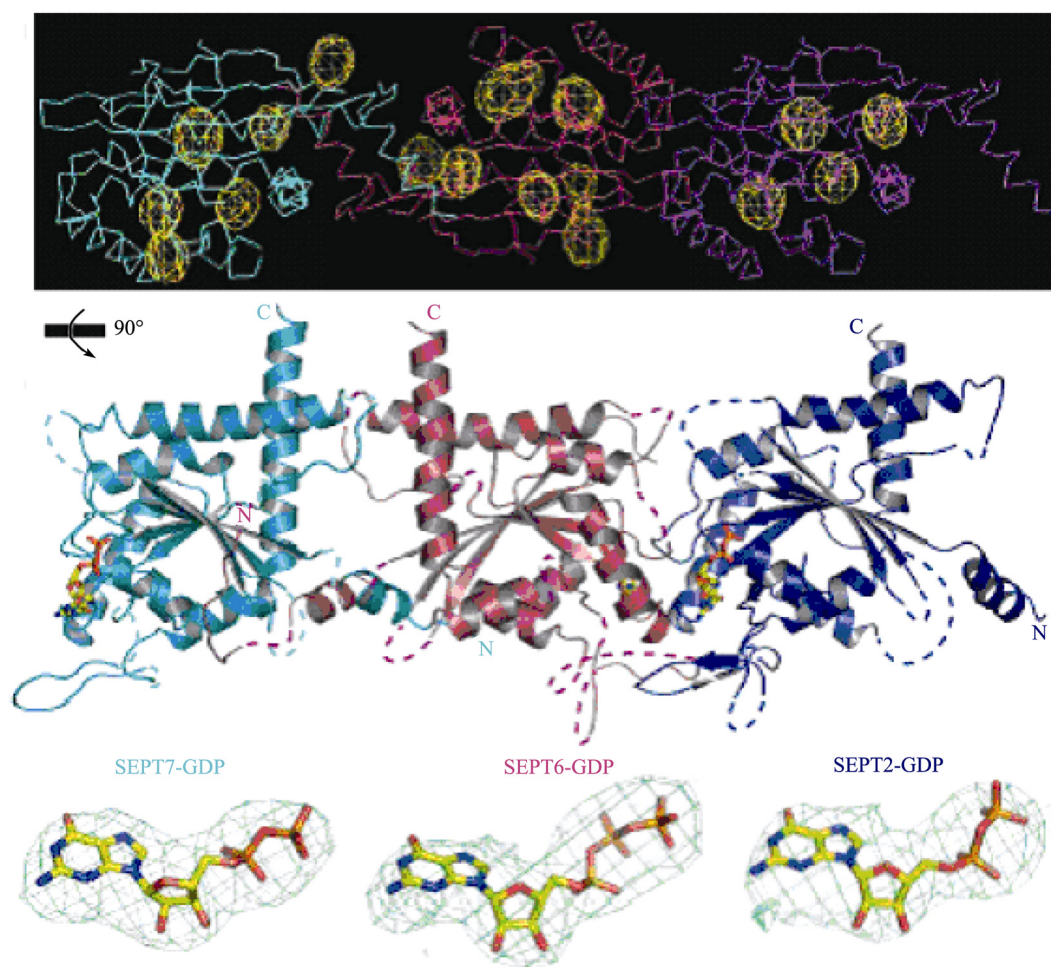


图1 SEPT2-SEPT6-SEPT7复合物的三维结构^[12]

Fig. 1 Three dimensional structure of SEPT2-SEPT6-SEPT7 complex^[12]

2 酵母中的 septin

人们在筛选芽殖酵母控制细胞周期的温度敏感型突变体时首先发现了4个septin成员(CDC3、CDC10、CDC11、CDC12), 它们都定位在酵母芽颈的位置, 它们中任何一个缺失都会造成酵母细胞周期的停滞, 由此使细胞质分裂不能完成, 从而形成多核细胞^[14~17]。随后人们发现这4个septin成员能够聚合成高度有序的, 长约10nm的纤维微丝, 并成为酵母芽颈的主要组成部分, 其中任何一个成员的消失都会造成芽颈的消失^[7]。而最近的研究表明: 酵母中septin蛋白不仅参与了胞质分裂过程, 还参与了膜分隔区的界限设定^[18, 19]、囊泡运输和分泌过程、有丝分裂纺锤体的定向^[20]以及有丝分裂中细胞动力学的关卡检查^[21, 22]。尽管septin蛋白参与了上述生物学过程, 但其具体分子机制依然不甚明了, 许多问题

尚待解决。例如这些生物学过程多大程度上依赖于septin蛋白的纤维微丝形成; GTP的结合和水解是否有助于这一过程; 哪些因素决定septin蛋白的定位; septin蛋白的翻译后修饰对这些生理过程有无影响; septin蛋白与哪些蛋白质一起影响了这些过程。

依据现有的研究结果, 酵母中septin蛋白功能在分子水平上可归结为两类, 其一, septin蛋白复合物所形成的纤维微丝作为脚手架(scaffold)募集其他蛋白质, 有时可激活它们^[23]。在酿酒酵母中, 至少21种在芽颈处定位的蛋白质依赖于septin蛋白形成的纤维微丝。这些蛋白质包括许多蛋白质激酶(如cdc5、cdc15、Dbf2、elm1、gin4、hsl1、kcc4和ssk2)及其他酶类(如甲壳素合成酶)^[24]。在许多过程中, 这种结合是直接的, 一个典型的例子就是在孢子形成过程中, septin蛋白复合物作为脚手架募集hsl1和

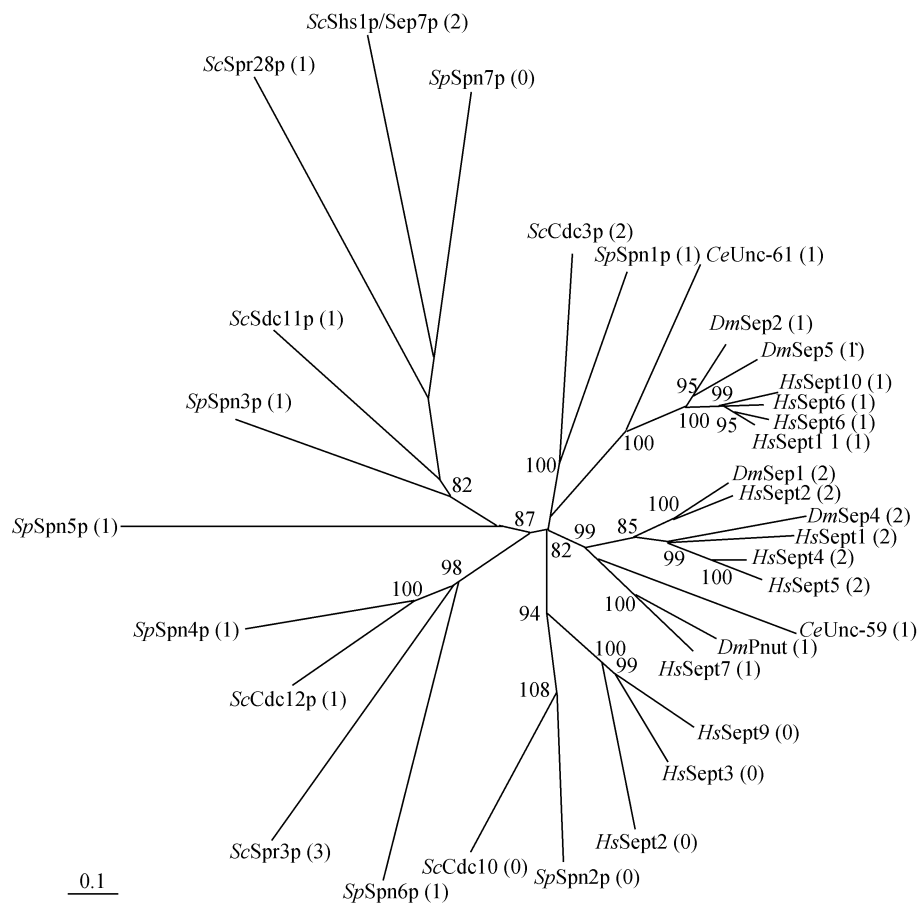


图 2 酵母、线虫、果蝇及人类的septin进化树^[9]

Fig. 2 The phylogenetic tree of septin^[9]

Swe1 等激酶^[25]。其二, septin蛋白纤维微丝能在细胞中形成不连续细胞间隔^[3]。举例来讲, septin蛋白复合物在母细胞和其芽孢之间的峡部能形成物理屏障, 而这一屏障为防止芽孢特异性蛋白质弥散至母细胞起到了重要作用^[26]。在胞质分裂过程中, septin蛋白纤维微丝所形成的管状物被分裂成两个分开的环状物, 这个环状物可以作为垫圈来限制和富集位于两环之间直接参与胞质分裂的蛋白质, 这些蛋白质包括胞吐复合物Sec3、接头蛋白spa2 以及一个甲壳素合成酶Chs2^[27, 28]。

酵母中septin蛋白通常以异源多聚复合物形式存在, septin蛋白间相互作用区域已得到详实的研究, Cdc3 和Cdc12 通过其C端的卷曲螺旋区域相互作用, 并且两者结合仅仅需要这一区域。Cdc10 缺乏C端的卷曲螺旋区域, 可以直接结合至Cdc3 和Cdc12 的 N 端球形结构域, 相对于单个septin蛋白, Cdc10 与 Cdc3-Cdc12 复合物的结合更为紧密和稳定^[29]。

Cdc11 只和Cdc12 相互作用, 并且这种结合不依赖于两者的卷曲螺旋区域。因此, Cdc12 成为酵母septin蛋白复合物的关键分子, 因为其通过 3 个不同的界面可同时与另外 3 个septin蛋白结合。Shs1, 一个非必需septin蛋白, 只和Cdc11 结合, 这种结合很大程度上依赖于两者C端的卷曲螺旋区域。另外, 所有septin蛋白都可以自身聚合形成二聚体。Cdc3-Cdc12 异源四聚体构成了酵母septin蛋白复合物的核心^[29], 没有这两个septin蛋白, 就不能形成稳定的复合物, 也没有聚合发生。事实上, Cdc3 和Cdc12 为酵母存活所必需的蛋白, 而且当介导两者结合的卷曲螺旋区域被截短后也会导致酵母死亡, 这提示了这一核心复合物的形成是septin蛋白在体内行使功能所必需的。

3 线虫和果蝇中的 septin

尽管在酵母中已有 7 个septin成员得以鉴定, 但

在线虫和果蝇中却分别只有 2 个和 5 个 septin 成员, 说明 septin 蛋白在从真菌向后生动物的进化过程中某些 septin 蛋白可能丢失了。线虫中两种 septin 蛋白 (Unc-59 和 Unc-61) 被发现与卵裂沟相关, 在分裂末期定位于中间体, 并且为胚胎后期的胞质分裂所必需^[30, 31]。而且每一 septin 蛋白的正确定位都需要另一 septin 蛋白在该位置的存在。此外, 有报道指出线虫中 septin 蛋白的表达与神经元的发育相关, 表达量在神经元轴突延伸及树突形成的不同时期出现差异^[30]。Unc-59 和 Unc-61 突变体所引发的异常表型是由于末梢 tip 细胞反常迁移所导致, 提示 septin 蛋白除参与胞质分裂外, 还参与了细胞迁移的过程, 而这可能是与 septin 蛋白复合物与细胞骨架蛋白(微管、微丝)及胞膜相互调节有关。

人们对果蝇中 5 个 septin 蛋白生化和生物学特性也进行了深入的探讨, 后生动物中最早被克隆的 septin 就是果蝇中的 septin (*Pnut*), 它编码的蛋白是胞质分裂所必需的蛋白质, 在分裂间期位于细胞皮质层, 到分裂后期时易位到卵裂沟^[32]。运用免疫亲和纯化的方法, 人们分离了果蝇中的 septin 蛋白复合物, 发现这一复合物由 3 个同源二聚体形成的异源六聚体所组成, 并且还具有结合和水解 GTP 的活性^[33]。此外, 该复合物在体外可形成直径为 7~9 nm, 长度为 350 nm 的纤维微丝。其他研究显示果蝇中 septin 蛋白与分裂末期卵裂沟的迁移相关, 而且在胚胎的多细胞化过程中 septin 蛋白表达也有差异。有趣的是, septin 蛋白在迁移型上皮细胞、发育神经元及一些非分裂细胞中也有表达, 而研究表明 septin 蛋白在这些细胞中的作用都是与胞质分裂无关的。

4 哺乳动物中的 septin

4.1 septin 蛋白的聚合和组建

至今, 在人类基因组中已发现 13 个 septin 基因, 分别被命名为 SEPT1-SEPT13, 其中 SEPT13 序列信息还不十分明确, 在公共数据库和文献中未能发现完整的序列及结构相关信息, 根据 septin 家族序列相似性程度, 哺乳动物 septin 被分为 4 个密切相关的亚家族: SEPT2 亚家族(SEPT2, SEPT1, SEPT4, SEPT5); SEPT3 亚家族(SEPT3, SEPT9, SEPT12); SEPT6 亚家族(SEPT6, SEPT8, SEPT10, SEPT11); SEPT7 亚家族(SEPT7)。与别的几个亚家族不同的是 SEPT3 亚家族 C 端缺乏卷曲螺旋区域^[34]。SEPT6 亚家族和 SEPT7 亚家族 C 端都拥有一个较长的, 由 螺旋构成的

coiled-coil 结构, 而 SEPT2 亚家族则拥有一个较短的卷曲螺旋区域, 且序列相对保守。除紧靠 GTP 结合区存在一个保守的, 由多个碱性氨基酸残基组成的结构域外, 其 N 端序列差异性很大, SEPT4、SEPT8、SEPT9 的 N 端很长, 可由数百个氨基酸残基组成, 富含脯氨酸和疏水氨基酸残基, 提示可能存在 SH3 结合区域。SEPT1 的 N 端则很短, 仅由 10 余个氨基酸残基组成。由于它们中心的 GTP 结合区相对保守, 因此, 可以推测不同 septin 成员间的功能差异很可能与它们两端的氨基酸差异相关, 而两端序列相似的成员很可能具有类似的生理功能。

septin 家族有很多变异剪接本, 使得该家族基因功能更为复杂。这些变异体有一个共同特点, 就是同一基因不同变异剪接本在多数情况下编码相同的蛋白质, 即变异性剪接位于 5' 或 3' UTR 区。这些剪接变异体具体功能大多不十分清楚, 一些剪接变异体分布具有组织特异性。比如 SEPT9 基因产生 18 种变异剪接本, 只编码 15 种多肽, 其中, 变异体 5 在胎儿组织分布分度很高, 变异体 1 主要分布于除胸腺和脑之外的全部组织, 变异体 2、3、4 则在近半数胎儿组织中低表达^[8]。

随着人们对 septin 蛋白的研究日益深入, 人类的 septin 蛋白之间的相互作用关系也被不断证实, 例如, SEPT2, 6, 7 被证实存在于同一个复合物中, 而 SEPT6 可以被 SEPT8, 10, 11 所取代, 但其中 SEPT7 是该复合物所必需的^[35]。另外, 大量的蛋白质相互作用数据也指出: 人类的不同 septin 成员间存在复杂的相互关系。比如有人从大鼠的胚胎成纤维细胞 REF52 中用抗体纯化出 SEPT7/SEPT9/SEPT11 复合物^[36]。

Borg 蛋白作为 CDC42C 的下游效应分子可以调节 septin 蛋白在细胞内的组建状态^[37], 有趣的是 Borg 蛋白能和 SEPT6-SEPT7 复合物相互作用, 但却不能和单一的 SEPT6 或 SEPT7 相互作用^[38]。有人报道 SEPT5 和 SEPT8 单独外源性表达于 COS-7 细胞时呈弥散性分布, 而当两者共表达时便形成复合物并呈现为囊泡样结构, 参与胞吐过程^[39]。种种现象提示, septin 蛋白在体内行使功能是以异源复合体形式, 而不是依赖单一的 septin 成员。另外一个有趣现象就是 septin 蛋白之间存在自我调节现象, 当 RNA 干扰 septin 蛋白复合物中某一成员后, 另外的 septin 蛋白表达量随之下调。在 SEPT5 基因敲除小鼠中, 发现 SEPT2 的表达出现上调, 而 SEPT7 的表达则下调^[40]。尽管这种自我调节现象的具体分子机制还不明

了,但前者机制可能是蛋白质稳定性受到影响,同样的现象也出现在角质素蛋白家族中,酸性角蛋白的缺乏导致其结合蛋白碱性角蛋白的不稳定或降解,反之亦是。

septin蛋白一个显著的特征就是可以聚合并形成纤维微丝,这种现象在体内体外都能观察到,利用昆虫细胞表达的重组SEPT2/SEPT6/SEPT7复合物纯化后,在高离子浓度缓冲液中呈现为纤维微丝,当离子浓度降低后,这些纤维微丝会变长变宽^[41]。但septin蛋白纤维微丝是否有极性并不确定,纤维微丝以极性还是以随机方式延伸也不明了。经过长时间孵育后,septin蛋白复合物呈现为螺旋式或圈形的纤维束,被称为septin环。细胞生物学的研究表明,septin蛋白原纤维微丝的组装存在依赖或不依赖肌动蛋白两种模式。在纤维状肌动蛋白束存在时,septin蛋白原纤维微丝通过Anillin等接头蛋白与肌动蛋白束形成肌动蛋白或Anillin/septin蛋白复合物,该复合物的形成不消耗GTP,通过C端卷曲结构域连接。此时,septin蛋白形成直径约7nm长丝状结构,与肌动蛋白共定位于细胞皮质(cortex)和细胞核旁等。该模式即为依赖肌动蛋白的septin蛋白组装。在人为细胞损伤等情况下,肌动蛋白组装极度活跃,septin蛋白、肌动蛋白两者相分离,与septin蛋白体外组装试验相似,表现为septin蛋白纤维微丝从septin蛋白-肌动蛋白复合物脱落,逐渐卷曲,乃至形成“C”形、“O”形的环状结构。因此,该组装模式被称为非肌动蛋白依赖性组装。这两种septin蛋白组装模式之间在特定的条件下可以相互转换。此外,septin蛋白本身也可以影响肌动蛋白的稳定性,如以负显性转染或siRNA抑制septin蛋白表达,则细胞浆内肌动蛋白微丝消失,或仅见于细胞皮质区。septin蛋白与微管的相互作用也有报道,在HeLa细胞系中,MSF(SEPT9)与纺锤体、微管共定位^[42]。生化分析表明,MSF通过中央GTP结合区直接与多聚微管结合,而与GTP酶活性无关。微管聚合特异性抑制剂秋水仙胺处理后,SEPT9原纤维微丝结构受影响,在细胞质内呈点状分布。但siRNA或突变体转染抑制SEPT9的表达后,微管蛋白的表达、结构稳定性和细胞定位等不受影响^[43]。siRNA抑制SEPT6后,微管稳定性反而显著增高,这与微管相关蛋白4(Microtubule-associated protein, MAP4)和SEPT6相互作用有关^[44]。MAP4通过其C端富于脯氨酸结构域(Proline rich domain, PRD)与SEPT2/SEPT6/SEPT7

异源三聚体或SEPT2结合,从而竞争性抑制MAP4与微管的结合。septin表达抑制后,MAP4与微管蛋白结合增加,使微管结构更为稳定。

除与微管、微丝的相互作用外,septin蛋白组装还受到一些因子的调控,最重要的是小GTPase超家族。该家族活性受鸟苷酸酶激活蛋白(GTPase-activating proteins, GAPs)和鸟苷酸交换因子(Guanine exchange factors, GEFs)调节。Rho, Cdc42和Rac等小GTPase家族的功能发挥与septin蛋白关系密切。在酵母septin蛋白募集到芽生位点并组装成环的过程中,就依赖Cdc42p, Cdc42p GAP等蛋白质的参与。在NRK细胞中转染负显性Cdc42-GDP, Rac1-GDP和Rho-GDP, SEPT2组装均不同程度受阻。Rho蛋白活性受Rho-GEF调节, Nagai等发现一个septin蛋白相关的GEF(septin-associated Rho-GEF, SA-RhoGEF)。SA-RhoGEF N端可以与SEPT9b N端直接结合,并沿肌动蛋白张力纤维分布。SEPT9b瞬时转染可抑制SA-RhoGEF依赖的Rho蛋白活性,而SA-RhoGEF转染则使SEPT9b原纤维微丝结构发生改变^[45]。Rhetokin是Rho的下游效应分子,其诱导产生的septin蛋白形态学改变与Rho激活的相似, Rhetokin很可能是联系septin蛋白与Rho信号通路的结点^[46]。Borg是Cdc42的下游效应基因家族之一,以Borg3最为重要,其共同特点是包含一个短而保守的BD3结构域。BD3结构域为结合septin蛋白所必需,仅转染BD3结构域就足以诱导明显的septin蛋白原纤维微丝聚集^[37]。全长的Borg3诱导septin蛋白重新组装的能力反而要弱一些,且可以为Cdc42突变体所抑制。其他Cdc42效应因子也参与septin蛋白组装,如N-WASP, PAK激酶等,但具体的作用机制还不十分清楚。

4.2 septin蛋白与细胞内物质运输及分泌

细胞内物质(包括神经递质、激素)的运输及分泌是生命活动的基本事件之一,受到多种蛋白质分子的交互作用和精确调控,大致包括4大类分子:微管蛋白、肌动蛋白等细胞骨架蛋白, exocyst-sec 6/8复合体,一类小GTP酶rabs及介导出胞小泡与各细胞器膜融合的SNARE(soluble NSF attachment protein receptor)等。除微管、微丝等细胞骨架成分外, SEPT2、SEPT5等还与exocyst-sec 6/8复合体、SANRE蛋白(Syntaxin)等存在相互作用,在细胞内物质的运输与分泌中有重要作用,包括调节神经递质与血小板的释放反应等^[21]。

Hsu等在大鼠脑组织中成功分离到 1 个包括 Sec8, KIAA0128 (SEPT6), hCDC10 (SEPT7)、Nedd5 (SEPT2), E-septin 蛋白等的复杂 septin 大分子, 表明 septin 蛋白与 exocyst-sec 6/8 复合体存在相互作用^[47]。而 sec8 是一个多亚基胞吞(胞吐)复合物的组成部分。在酵母中, 胞吞(胞吐)复合体的各个亚基对于后高尔基体转运是必需的。

在大鼠脑中, 胞吞(胞吐)复合体看上去通过促进或延缓膜泡进入活性区域, 而在突触发生中扮演重要角色。体外实验表明: 不成熟的、沿着发育中的神经元的轴突分布的、源自高尔基体的膜泡上会出现 septin 蛋白, 而当稳定的突触位点形成后, 特定的 septin 蛋白就消失了。septin 蛋白和胞吞(胞吐)复合体在大鼠的脑中相互作用及部分共定位表明这种大的 septin 蛋白复合体帮助膜泡转运至质膜的特化区域, 而这些区域已标注有接受突触膜泡的胞吞(胞吐)复合体。然而, 这种大的 septin 蛋白复合物可能不仅仅定位于前突触位点, 因为它的一个亚基 hCDC10 同样存在于后突触碎片上, 然而却从来没有过关于胞吞(胞吐)复合物定位于后突触位点的报道。

SNARE 蛋白对于膜泡与质膜的融合是必需的, 膜泡上的 SNARE 在最终的膜融合之前与质膜上的 SNARE 紧密互作。这种相互作用必须受到精细的调控, 以防错误的融合事件。两种 septin—SEPT2 和 SEPT5 直接与 syntaxin 相互作用, 并且这 3 种蛋白质可以作为一个单独的复合体而共沉淀。这种相互作用可能对于融合时间的调节至关重要: 类似这些 septin 蛋白的能与 SNARE 蛋白相互作用的蛋白质是调节 SNARE 蛋白相互作用进而调控膜融合的重要候选蛋白质。然而, 至少对于 SEPT2 而言, 与质膜 SNARE syntaxin 相互作用可能并不是它的唯一功能。正如上面提到, SEPT2 同样是与胞吐复合体相互作用的大的 septin 蛋白复合物的组成成员。因此 SEPT2 看上去似乎选择性地与任一套蛋白质形成复合体, 而这些蛋白质被一些至今未知的因子所调控。

SEPT5 定位于血小板颗粒周围, 并与 SNARE 蛋白主要成员之一——Syntaxin 4 结合, SEPT5 定标突变的小鼠血小板接受阈下刺激时, 即产生聚集和释放反应。此外, 过量表达一种 SEPT5 几乎完全抑制胰岛素分泌细胞的胞吐作用。有趣的是, 过量表达一种 SEPT5 的显性负调控突变体(SEPT5 S58N) (类似于 Ras 的 S17N 突变体)反而加强了胞吐作用。共表

达 tetanus 毒素的轻链(这样将切割 syntaxin, 同时阻止 SNARE 复合物的形成)将破坏这种增强作用^[48]。Syntaxin 与 SEPT5 结合的区域和它与其他两种 SNARE 蛋白 SNAP-25, synaptobrevin 结合的区域相同, 即它们都位于 C 端。SEPT5 与 syntaxin 的结合可以决定 syntaxin 是否可以有效地参与 SNARE 复合物的形成以及最终对膜融合的影响。野生型或显性负调控突变体 SEPT5 影响胞吐作用的机制至今还未知。

所以, 目前存在的证据表明 septin 蛋白在胞吐作用中扮演的角色是: 作为 SNARE 蛋白相互作用以及膜融合事件的潜在调节者, 以及在膜泡向质膜上的融合位点的运输过程中作为引导或寻靶蛋白与胞外复合体相互作用, 至于这些功能是否由不同的 septin 成员来执行, 以及结合在 septin 蛋白上的鸟苷酸的状态在这一过程中的作用, 仍然是未来研究者的一个有趣的课题。

4.3 septin 与人类疾病

随着生理功能与生化特性得到解析, septin 家族与人类疾病的关系也开始受到关注。到目前为止, 已有报道表明 septin 家族与神经系统疾病、肿瘤、感染、不育症等疾病发生有关。

4.3.1 septin 与神经系统疾病

SEPT3、SEPT5 等在脑组织相对丰富, SEPT 2 等参与神经递质分泌, SEPT1、SEPT2、SEPT4 等与 Tau 蛋白为基础的纤维形成有关。septin 的这些功能失调有可能影响神经系统疾病的发生、发展, 如脑肿瘤、Parkinson 病、Alzheimer 病、Down's 综合征等。SEPT5_v2 是一类泛素连接酶—Parkin 的结合蛋白^[49], 它与 SEPT 5 另一个变异体 v1 在常染色体隐性青少年 Parkinson 病脑组织中积聚。Lewy's 小体见于 Parkinson 病、痴呆症、多发系统萎缩等, SEPT 4 参与了该小体的形成^[50]。分子流行病学研究发现, SEPT3 第 11 号外显子的一个多态性位点与 Alzheimer 病发生有关^[51]。Down 综合征则见 septin 蛋白的异常表达。

4.3.2 septin 与肿瘤

已经发现, septin 家族与一些人类肿瘤发生有关, 包括白血病及中枢神经系统肿瘤、结直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、肾细胞癌等实体瘤。11 号染色体上的 *MLL* (myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia) 基因与 50 个以上的基因发生易位, 形成融合蛋白。SEPT 5, 6, 9, 11 等是 *MLL*

基因的融合伴侣之一,且已知的MLL-septin融合均为可读框内融合,多见于婴儿型急、慢性粒细胞性白血病。在报道的 1 例伴t(x;3) (q22;p21), ins(x;11) (q22;q13q25)的婴儿型急性单核细胞性白血病中,MLL断裂点位于第 7 号内含子,体外试验表明此位点即是DNA拓扑异构酶II作用的断裂点^[52]。所有已报道的MLL-septin结合在框内,其断点被发现就处于已知的septin可读框 5'端的外显子中。这些合成的融合蛋白因此把MLL的N端部分放在有关septin几乎整个全长的N端延伸部分。虽然一些MLL融合伴侣通常是核蛋白,但目前没有得到septin蛋白是细胞质定位之外的证据。ARTS (SEPT 4)能促进细胞凋亡^[53],是一个候选的肿瘤抑制基因,其表达缺失见于约 70%的急性淋巴母细胞性白血病。

SEPT9 定位于染色体 17q25. 3,该染色体区段是散发性卵巢癌和乳腺癌的常见杂合性丢失部位。在卵巢癌,约 70%的 17q等位基因丢失为 17q25。Kalikin等以 17 个微卫星标记确定了卵巢癌 17q的最小缺失区,并克隆到了一个候选肿瘤抑制基因,命名为, arian/breast (Ov/Br) septin蛋白(即SEPT9)^[54]。但是,新近研究又支持SEPT9 为潜在原癌基因^[55,56]。在PyV-mT过渡表达所致的乳腺癌,SKY和CGH检测发现 17q25. 3 区有扩增,RT-PCR证实有SEPT9 基因表达上调,9 个乳腺癌细胞系中表达也上调^[55]。SEPT9 表达上调的乳腺癌细胞系Thsp-1 和Bax下调,细胞凋亡受抑制。siRNA抑制septin 9 表达后,细胞凋亡抑制效应解除。7287 例人新鲜组织和 292 个人细胞系的Affymetrix HG_U133 基因芯片检测结果的分析表明,SEPT9 在乳腺、中枢神经系统、子宫内膜、肾脏、肝、肺、淋巴、食管、卵巢、胰腺、软组织、皮肤、甲状腺等来源的肿瘤中高表达^[56],RT-PCR与免疫组织化学染色的结果大致与芯片结果一致。最近前列腺癌细胞系体内外实验研究发现,MSF-A (SEPT9-vla)可以通过抑制缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF1 α)的泛素化降解途径,从而促进HIF1 α 的表达,并促进肿瘤血管形成^[2]。该研究为septin家族在肿瘤发生、发展中的作用提供了直接证据。

除SEPT9 外,septin家族其他成员也与人类实体瘤关系密切。NEDD5 (SEPT 2) 表达见于全部脑肿瘤,其表达水平呈细胞周期依赖性,在G2/M期最高。星形胶质瘤细胞转染SEPT2 反义链或显性负调控突变体后,细胞质分裂进程受阻,出现多核巨细胞。而

SEPT3 的表达则限于髓母细胞瘤等神经元来源的肿瘤^[57]。Bradeion (SEPT4)表达有相对组织特异性,见于结直肠癌、泌尿系肿瘤和恶性黑色素瘤等。结肠癌细胞转染Bradeion序列特异性核酶后,表现为细胞生长抑制、G2 期阻滞和体外成瘤能力显著下降^[58]。蛋白质组学的研究发现SEPT1表达在转移结肠癌细胞系IS174 高于非转移细胞系SW480。约 70%的前列腺癌、肾细胞癌和膀胱癌患者尿中Bradeion融合蛋白检测阳性^[59]。肝癌患者则有SEPT2, 6 表达升高。

4.3.3 septin 与感染

感染的发生、治疗、痊愈等是机体与病原微生物的相互作用结果,septin蛋白可能与这种作用有关。外来病原微生物进入细胞及在细胞内的运动存在一种所谓的septin蛋白依赖机制。机体细胞伴随吞噬及免疫产生的细胞骨架重组,也与septin蛋白的功能有关。在LPS诱导下,成熟树突状细胞表达septin 10 升高^[60]。Cossart及其同事们已经指出SEPT9 是涉及单核细胞增多性李司忒(氏)菌在细胞附近移动的机械装置的组分之一^[61],并且可能其它包括诸如志贺(氏)杆菌和立克次氏体之类的病毒和细菌在内的病原体也能利用依赖septin蛋白的方式。septin功能缺陷的真菌,其生长和毒力也受到不同程度的影响。

4.3.4 septin 与其他疾病

septin家族可能与男性不孕症有关。septin 4 定位于精子环——一个区分中间与体部、以septin环状组分为基础的皮质环,为维持精子结构完整性及运动所必需。septin4 敲除的雄性老鼠精子鞭毛形态及运动受影响,产生不育症^[62,63]。如果把精子注射到卵子内,仍可正常受孕。人类部分精子无力症患者的精子有类似的septin环结构紊乱。

遗传性神经肌肉萎缩(HNA) 是一种罕见的遗传病症,最近又研究定位了HNA相关基因,这些基因位于人类 17 号染色体的长臂上,研究人员发现患者体内的septin9 蛋白家族的遗传密码发生了突变或改变^[64]。HNA也是第一个由septin家族基因缺陷导致的单基因遗传病。目前还没有有效的治疗方法来阻止或预防神经性肌肉萎缩。找到相关基因后,可以对HNA疾病进程的分子机理做进一步了解,并最终用于临床治疗。

5 小结

septin 家族的基因结构已经比较明确,很可能是一类新的细胞骨架组分,参与细胞质分离、细胞内物质运输、细胞周期的调控与凋亡等生物学过程。它与其他细胞骨架存在相互作用,但相关调控网络还有待于深入研究。septin 家族成员众多,每个家族成员又有很多剪接变异体,这些家族成员及其变异体有相对特征性的组织分布,其生理学功能和意义还需要进一步验证。septin 与人类疾病的关系已经受到一定的关注,特别是肿瘤与中枢神经系统退行性病变,未来的研究重点应该是系统研究 septin 与疾病的关系以及其在这些疾病中的生物学功能。

参考文献(References):

- [1] Adam JC, Pringle JR, Peifer M. Evidence for functional differentiation among *Drosophila* septins in cytokinesis and cellularization. *Mol Biol Cell*, 2000, 11: 3123–3135.
- [2] Amir S, Wang R, Matzkin H, Simons JW, Mabeesh NJ. MSF-A interacts with hypoxia-inducible factor-1 α and augments hypoxia-inducible factor transcriptional activation to affect tumorigenicity and angiogenesis. *Cancer Res*, 2006, 66: 856–866. [\[DOI\]](#)
- [3] Barral Y, Mermall V, Mooseker MS, Snyder M. Compartmentalization of the cell cortex by septins is required for maintenance of cell polarity in yeast. *Mol Cell*, 2000, 5: 841–851. [\[DOI\]](#)
- [4] Beites CL, Xie H, Bowser R, Trimble WS. The septin CDCrel-1 binds syntaxin and inhibits exocytosis. *Nat Neurosci*, 1999, 2: 434–439. [\[DOI\]](#)
- [5] Berlin A, Paoletti A, Chang F. Mid2p stabilizes septin rings during cytokinesis in fission yeast. *J Cell Biol*, 2003, 160: 1083–1092. [\[DOI\]](#)
- [6] Bourne HR, Sanders DA, McCormick F. The GTPase superfamily: conserved structure and molecular mechanism. *Nature*, 1991, 349: 117–127. [\[DOI\]](#)
- [7] Byers B, Goetsch L. A highly ordered ring of membrane associated filaments in budding yeast. *J Cell Biol*, 1976, 69: 717–721. [\[DOI\]](#)
- [8] 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: 5930–5939. [\[DOI\]](#)
- [9] Kinoshita M. Assembly of mammalian septins. *J Biochem* (Tokyo), 2003, 134: 491–496. [\[DOI\]](#)
- [10] Saraste M, Sibbald PR, Wittinghofer A. The P-loop — a common motif in ATP- and GTP-binding proteins. *Trends Biochem Sci*, 1990, 15: 430–434. [\[DOI\]](#)
- [11] Low C, Macara IG. Structural analysis of septin 2, 6, and 7 complexes. *J Biol Chem*, 2006, 281: 30697–30706. [\[DOI\]](#)
- [12] Sirajuddin M, Farkasovsky M, Hauer F, Kuhlmann D, Macara IG, Weyand M, Stark H, Wittinghofer A. Structural insight into filament formation by mammalian septins. *Nature*, 2007, 449(7160): 311–315. [\[DOI\]](#)
- [13] Cao LH, Ding XM, Yu WB, Yang XM, Yu L. Phylogenetic and evolutionary analysis of the septin protein family in metazoan. *FEBS Lett*, 2007, 581(28): 5526–5532. [\[DOI\]](#)
- [14] Hartwell LH. Genetic control of the cell division cycle in yeast (IV). Genes controlling bud emergence and cytokinesis. *Exp Cell Res*, 1971, 69: 265–276. [\[DOI\]](#)
- [15] Chant J. septin scaffolds and cleavage planes in *Saccharomyces*. *Cell*, 1996, 84: 187–190. [\[DOI\]](#)
- [16] Cooper JA, Kiehart DP. septins may form a ubiquitous family of cytoskeletal filaments. *J Cell Biol*, 1996, 134: 1345–1348. [\[DOI\]](#)
- [17] Longtine MS, DeMarini DJ, Valencik ML. The septins: roles in cytokinesis and other processes. *Curr Opin Cell Biol*, 1996, 8: 106–119. [\[DOI\]](#)
- [18] Gladfelter AS, Pringle JR, Lew DJ. The septin cortex at the yeast mother-bud neck. *Curr Opin Microbiol*, 2001, 4: 681–689. [\[DOI\]](#)
- [19] Faty M, Fink M, Barral Y. septins: a ring to part mother and daughter. *Curr Genet*, 2002, 41: 123–131. [\[DOI\]](#)
- [20] Kusch J, Meyer A, Snyder MP, Barral Y. Microtubule capture by the cleavage apparatus is required for proper spindle positioning in yeast. *Genes Dev*, 2002, 16: 1627–1639. [\[DOI\]](#)
- [21] Kartmann B, Roth D. Novel roles for mammalian septins: from vesicle trafficking to oncogenesis. *J Cell Sci*, 2001, 114: 839–844.
- [22] Longtine MS, Bi E. Regulation of septin organization and function in yeast. *Trends Cell Biol*, 2003, 13: 403–409. [\[DOI\]](#)
- [23] Field CM, Kellogg D. septins: cytoskeletal polymers or signalling GTPases? *Trends Cell Biol*, 1999, 9: 387–394. [\[DOI\]](#)
- [24] Versele M, Thorner J. Some assembly required: yeast septins provide the instruction manual. *Trends Cell Biol*, 2005, 15: 414–424. [\[DOI\]](#)
- [25] Cid VJ, Shulewitz MJ, McDonald KL, Thorner J. Dynamic localization of the Swe1 regulator Hsl7 during the *Saccharomyces cerevisiae* cell cycle. *Mol Biol Cell*, 2001, 12: 1645–1669.
- [26] Takizawa PA, DeRisi JL, Wilhelm JE, Vale RD. Plasma membrane compartmentalization in yeast by messenger RNA transport and a septin diffusion barrier. *Science*, 2000, 290: 341–344. [\[DOI\]](#)
- [27] Dobbelaere J, Barral Y. Spatial coordination of cytokinetic events by compartmentalization of the cell cortex. *Science*, 2004, 305: 393–396. [\[DOI\]](#)
- [28] Wu JQ, Kuhn JR, Kovar DR, Pollard TD. Spatial and temporal pathway for assembly and constriction of the contractile ring in fission yeast cytokinesis. *Dev Cell*,

- 2003, 5: 723–734. [\[DOI\]](#)
- [29] Versele M, Thorner J. septin collar formation in budding yeast requires GTP binding and direct phosphorylation by the PAK, Cla4. *J Cell Biol*, 2004, 164: 701–715. [\[DOI\]](#)
- [30] Finger FP, Kopish KR, White JG. A role for septins in cellular and axonal migration in *C. elegans*. *Dev Biol*, 2003, 261: 220–234. [\[DOI\]](#)
- [31] Nguyen TQ, Sawa H, Okano H, White JG. The *C. elegans* septin genes, *unc-59* and *unc-61*, are required for normal postembryonic cytokinesis and morphogenesis but have no essential function in embryogenesis. *J Cell Sci*, 2000, 113: 3825–3837.
- [32] Neufeld TP, Rubin GM. The *Drosophila* peanut gene is required for cytokinesis and encodes a protein similar to yeast putative bud neck filament proteins. *Cell*, 1994, 77: 371–379. [\[DOI\]](#)
- [33] Field CM, al-Awar O, Rosenblatt J, Wong ML, Alberts B, Mitchison TJ. A purified *Drosophila* septin complex forms filaments and exhibits GTPase activity. *J Cell Biol*, 1996, 133: 605–616. [\[DOI\]](#)
- [34] Hall PA, Jung K, Hillan KJ, Russell SE. Expression profiling the human septin gene family. *J Pathol*, 2005, 206: 269–278. [\[DOI\]](#)
- [35] Kinoshita M. The septins. *Genome Biol*, 2003, 4(11): 236. [\[DOI\]](#)
- [36] Nagata K, Asano T, Nozawa Y, Inagaki M. Biochemical and cell biological analyses of a mammalian septin complex, Sept7/9b/11. *J Biol Chem*, 2004, 279: 55895–55904. [\[DOI\]](#)
- [37] Joberty G, Perlungher RR, Sheffield PJ, Kinoshita M, Noda M, Haystead T, Macara IG. Borg proteins control septin organization and are negatively regulated by Cdc42. *Nat Cell Biol*, 2001, 3: 861–866. [\[DOI\]](#)
- [38] Sheffield PJ, Oliver CJ, Kremer BE, Sheng S, Shao Z, Macara IG. Borg/septin interactions and the assembly of mammalian septin heterodimers, trimers, and filaments. *J Biol Chem*, 2003, 278: 3483–3488. [\[DOI\]](#)
- [39] Martinez C, Sanjuan MA, Dent JA, Karlsson L, Ware J. Human septin-septin interactions as a prerequisite for targeting septin complexes in the cytosol. *Biochem J*, 2004, 382: 783–791. [\[DOI\]](#)
- [40] Peng XR, Jia Z, Zhang Y, Ware J, Trimble WS. The septin CD9Crel-1 is dispensable for normal development and neurotransmitter release. *Mol Cell Biol*, 2002, 22: 378–387. [\[DOI\]](#)
- [41] Kinoshita M, Field CM, Coughlin ML, Straight AF, Mitchison TJ. Self- and actin-templated assembly of mammalian septins. *Dev Cell*, 2002, 3: 791–802. [\[DOI\]](#)
- [42] Surka MC, Tsang CW, Trimble WS. The mammalian septin MSF localizes with microtubules and is required for completion of cytokinesis. *Mol Biol Cell*, 2002, 13: 3532–3545. [\[DOI\]](#)
- [43] Nagata K, Kawajiri A, Matsui S, Takagishi M, Shiromizu T, Saitoh N, Izawa I, Kiyono T, Itoh TJ, Hotani H, Inagaki M. Filament formation of MSF-A, a mammalian septin, in human mammary epithelial cells depends on interactions with microtubules. *J Biol Chem*, 2003, 278: 18538–18543. [\[DOI\]](#)
- [44] Kremer BE, Haystead T, Macara IG. Mammalian septins regulate microtubule stability through interaction with the microtubule-binding protein MAP4. *Mol Biol Cell*, 2005, 16: 4648–4659. [\[DOI\]](#)
- [45] Nagata K, Inagaki M. Cytoskeletal modification of Rho guanine nucleotide exchange factor activity: identification of a Rho guanine nucleotide exchange factor as a binding partner for Sept9b, a mammalian septin. *Oncogene*, 2005, 24: 65–76. [\[DOI\]](#)
- [46] Ito H, Iwamoto I, Morishita R, Nozawa Y, Narumiya S, Asano T, Nagata K. Possible role of Rho/Rhotekin signaling in mammalian septin organization. *Oncogene*, 2005, 24: 7064–7072.
- [47] Hsu SC, Hazuka CD, Roth R, Foletti DL, Heuser J, Scheller RH. Subunit composition, protein interactions, and structures of the mammalian brain sec6/8 complex and septin filaments. *Neuron*, 1998, 20: 1111–1122. [\[DOI\]](#)
- [48] Dent J, Kato K, Peng XR, Martinez C, Cattaneo M, Poujol C, Nurden P, Nurden A, Trimble WS, Ware J. A prototypic platelet septin and its participation in secretion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 3064–3069. [\[DOI\]](#)
- [49] Choi P, Snyder H, Petrucelli L, Theisler C, Chong M, Zhang Y, Lim K, Chung KK, Kehoe K, D'Adamio L, Lee JM, Cochran E, Bowser R, Dawson TM, Wolozin B. SEPT5_v2 is a parkin-binding protein. *Mol Brain Res*, 2003, 117: 179–189. [\[DOI\]](#)
- [50] Ihara M, Tomimoto H, Kitayama H, Morioka Y, Aikiguchi I, Shibasaki H, Noda M, Kinoshita M. 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: 24095–24102. [\[DOI\]](#)
- [51] Dobbelaere J, Gentry MS, Hallberg RL, Barral Y. Phosphorylation-dependent regulation of septin dynamics during the cell cycle. *Dev Cell*, 2003, 4: 345–357. [\[DOI\]](#)
- [52] Slater DJ, Hilgenfeld E, Rappaport E F, Shah N, Meek RG, Williams WR, Lovett BD, Osherooff N, Autar RS, Ried T, Felix CA. MLL-SEPTIN6 fusion recurs in novel translocation of chromosomes 3, X, and 11 in infant acute myelomonocytic leukaemia and in t(X;11) in infant acute myeloid leukaemia, and MLL genomic breakpoint in complex MLL-SEPTIN6 rearrangement is a DNA topoisomerase II cleavage site. *Oncogene*, 2002, 21: 4706–4714. [\[DOI\]](#)
- [53] Larisch S, Yi Y, Lotan R, Kerner H, Eimerl S, Tony Parks W, Gottfried Y, Birkey Reffey S, de Caestecker MP, Danielpour D, Book-Melamed N, Timberg R, Duckett CS, Lechleider RJ, Steller H, Orly J, Kim SJ, Roberts AB. A

- novel mitochondrial septin-like protein, ARTS, mediates apoptosis dependent on its P-loop motif. *Nat Cell Biol*, 2000, 2: 915–921. [\[DOI\]](#)
- [54] Kalikin LM, Sims HL, Petty EM. Genomic and expression analyses of alternatively spliced transcripts of the MLL septin-like fusion gene (*MSF*) that map to a 17q25 region of loss in breast and ovarian tumors. *Genomics*, 2000, 63: 165–172. [\[DOI\]](#)
- [55] Montagna C, Lyu MS, Hunter K, Lukes L, Lowther W, Reppert T, Hissong B, Weaver Z, Ried T. The *septin 9* (*MSF*) gene is amplified and overexpressed in mouse mammary gland adenocarcinomas and human breast cancer cell lines. *Cancer Res*, 2003, 63: 2179–2187. [\[DOI\]](#)
- [56] Scott M, McCluggage WG, Hillan KJ, Hall PA, Russell SE. Altered patterns of transcription of the septin gene, *SEPT9*, in ovarian tumorigenesis. *Int J Cancer*, 2006, 118: 1325–1329.
- [57] Kim DS, Hubbard SL, Peraud A, Salhia B, Sakai K, Rutka, JT. Analysis of mammalian septin expression in human malignant brain tumors. *Neoplasia*, 2004, 6: 168–178. [\[DOI\]](#)
- [58] Tanaka M, Kijima H, Itoh J, Matsuda T, Tanaka T. Impaired expression of a human septin family gene Bradeion inhibits the growth and tumorigenesis of colorectal cancer *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Gene Ther*, 2002, 9: 483–488. [\[DOI\]](#)
- [59] Tanaka M, Tanaka T, Matsuzaki S, Seto Y, Matsuda T, Komori K, Itoh J, Kijima H, Tamai K, Shibayama M, Hashimoto Y, Nakazawa H, Toma H. Rapid and quantitative detection of human septin family Bradeion as a practical diagnostic method of colorectal and urologic cancers. *Med Sci Monit*, 2003, 9: MT61–68.
- [60] Sui L, Zhang W, Liu Q, Chen T, Li N, Wan T, Yu M, Cao X. Cloning and functional characterization of human septin 10, a novel member of septin family cloned from dendritic cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 304: 393–398. [\[DOI\]](#)
- [61] Cossart P, Pizarro-Cerda J, Lecruit M. Invasion of mammalian cells by *Listeria monocytogenes*: functional mimicry to subvert cellular functions. *Trends Biol Sci*, 2003, 13: 23–31. [\[DOI\]](#)
- [62] Ihara M, Kinoshita A, Yamada S, Tanaka H, Tanigaki A, Kitano A, Goto M, Okubo K, Nishiyama H, Ogawa O, Takahashi C, Itoharu S, Nishimune Y, Noda M, Kinoshita M. Cortical organization by the septin cytoskeleton is essential for structural and mechanical integrity of mammalian spermatozoa. *Dev Cell*, 2005, 8: 343–352. [\[DOI\]](#)
- [63] Kissel H, Georgescu MM, Larisch S, Manova K, Hunnicutt GR, Steller, H. The Sept4 septin locus is required for sperm terminal differentiation in mice. *Dev Cell*, 2005, 8: 353–364. [\[DOI\]](#)
- [64] Kuhlenbaumer G, Hannibal MC, Nelis E, Schirmacher A, Verpoorten N, Meuleman J, Watts GD, De Vriendt E, Young P, Stogbauer F, Halfter H, Irobi J, Goossens D, Del-Favero J, Betz BG, Hor H, Kurlmann G, Bird TD, Airaksinen E, Mononen T, Serradell AP, Prats JM, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, Timmerman V, Ringelstein EB, Chance PF. Mutations in *SEPT9* cause hereditary neuralgic amyotrophy. *Nat Genet*, 2005, 37: 1044–1046. [\[DOI\]](#)

• 遗传咨询 •

先天性聋哑会遗传吗？

问：我妈妈是先天性聋哑人，爸爸是后天吃药所致的聋哑，其他家族成员都是正常人，我很健康，我爱人也很健康，他的家族没有遗传病史。我现在怀孕 18 周了，请问我的宝宝是否会有遗传的危险？

答：先天性耳聋的发生率大约为每 1 500 个新生儿中 1 人发病，主要为常染色体隐性遗传，占 75% 以上。非遗传性先天性耳聋约占 20%。遗传性耳聋分为非综合征和综合征性两大类，分别占 80% 和 20% 左右，目前已明确的耳聋致病基因约 50 个。综合征性遗传性耳聋是一些综合征的伴随症状，如 Alport 综合征、Vohwinkel 综合征、Pendred 综合征、Wolfram 综合征、Stickler 综合征、Waardenberg 综合征、Usher 综合征等。此外，还有一类线粒体基因突变引起的耳聋如糖尿病性耳聋等。非遗传性耳聋可因先天感染、孕妇代谢因素、服用药物等所引起。因此，按照你提供的家系分析，假定你母亲属于遗传性耳聋，且为常染色体隐性遗传，你现在没有发病，最多是携带者，你先生及其家族成员没有类似病史，你们所生子女不会发生遗传性耳聋。当然如果能明确你母亲的致病基因，通过基因检测可以知道你是否携带该致病基因。你父亲的药物性耳聋一般认为属于非遗传性耳聋，但不能排除存在易感基因的可能，应尽量避免使用同类导致耳聋的药物。

(中国科学院遗传与发育生物学研究所 李巍)