

coding RNAs in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(2): 296-301.

- [14] Mi HL, Kyung SK, Jongsun K. A comparative study of the effects of inhibitory cytokines on human natural killer cells and the mechanistic features of transforming growth factor-beta[J]. *Cell Immunol*, 2014, 290(1): 52-61.
- [15] Donatelli SS, Jun-Min Z, Gilvary DL, et al. TGF- $\beta$ -inducible microRNA-183 silences tumor-associated natural killer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(11): 4203-4208.
- [16] Emmanuel Z, Nelson EA, Mehrdad M, et al. IL-2 regulates FOXP3 expression in human CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells through a STAT-dependent mechanism and induces the expansion of these cells in vivo[J]. *Blood*, 2006, 108(16): 1571-1579.
- [17] Bassuoni MAE, Obada MA, Korah T, et al. Assessment of Treg Cells CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> in Chronic Cirrhotic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma Egyptian Patients [J]. *Hepatitis Monthly*, 2008, 8(3): 173-177.
- [18] Lei Z, Jin Y, Hui W, et al. Imbalance in the Th17/Treg and cytokine environment in peripheral blood of patients with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 1-8.
- [19] Correale P. Immunity feedback and clinical outcome in colon cancer patients undergoing chemo-immunotherapy

with gemcitabine + FOLFOX followed by subcutaneous granulocyte macrophage colony-stimulating factor and aldesleukine (GOLFIG-1 trial)[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(13): 4192-4199.

- [20] Correale P, Tagliaferri PA, Del-Vecchio M, et al. Behavior of Circulating CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Regulatory T Cells in Colon Cancer Patients Undergoing Surgery[J]. *J Clin Immunol*, 2011, 31(11): 1095-1104.
- [21] Motoyoshi Y, Kaminoda K, Saitoh O, et al. Different mechanisms for anti-tumor effects of low- and high-dose cyclophosphamide[J]. *Oncol Rep*, 2006, 16(2): 141-146.
- [22] Le DT, Jaffee EM. Regulatory T-cell modulation using cyclophosphamide in vaccine approaches: a current perspective[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(40): 3439-3444.
- [23] Jacobs JFM, Punt CJA, Joost LW, et al. Dendritic cell vaccination in combination with anti-CD25 monoclonal antibody treatment: a phase I/II study in metastatic melanoma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(23): 5067-5078.
- [24] Baur AS, Lutz MB, Stephan S, et al. Denileukin diftitox (ONTAK) induces a tolerogenic phenotype in dendritic cells and stimulates survival of resting Treg[J]. *Blood*, 2013, 122(20): 2185-2194.

(收稿日期: 2016-03-22 修回日期: 2016-05-06)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.25.039

## septin 基因家族的功能及其与人类疾病关系的研究进展\*

马 强<sup>1,2</sup>综述, 孙厚良<sup>1,2</sup>, 赵丽芳<sup>3</sup>, 郝 坡<sup>1,2 $\Delta$</sup> 审校

(1. 重庆三峡医药高等专科学校 404120; 2. 重庆市抗肿瘤天然药物工程技术研究中心 404120;  
3. 漯河医学高等专科学校, 河南漯河 462002)

[关键词] Septin; 基因家族; 分类; 生理功能; 人类疾病

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)25-3570-04

septin 是一类具有鸟苷三磷酸酶(GTPase)活性的基因家族, 该家族成员在进化上相对比较保守, 各家族成员之间除了 N 端和 C 端稍有不同外, 位于中央的鸟苷三磷酸(GTP)结合结构域和多碱性氨基酸结构域都是高度保守的<sup>[1]</sup>。此外, 该基因家族的分布也较为广泛, 目前除植物外, 在绝大多数的真核生物中均发现有 septin 基因的存在。并且根据组织表达和互作蛋白的不同, 这些 septin 基因家族成员可执行不同的细胞功能, 包括细胞极性、胞质分裂及细胞凋亡等一系列重要的生理功能。而 septin 基因的表达也会受到严格的控制, 这样可以维持纤维丝的正确组装和正常的细胞功能。但如果是因为基因突变和表达变化引起 septin 蛋白改变, 就会导致疾病的发生, 目前人们发现大多数 septin 家族成员的表达变化与人类多种疾病的发生有着密切联系, 如肿瘤的发生、病原微生物感染、神经系统退行性疾病及精子的发生过程等。但是由于 septin 基因

家族成员非常庞大, 并且它们的结构和功能都比较复杂, 因此, 对这些家族成员与多种疾病关系的具体作用机制尚未完全研究清楚。本文将试图从 septin 基因家族的分类、结构、功能及与人类疾病发生、发展的关系方面对近年来的研究进展作一综述。

### 1 septin 基因家族的分类及结构

septin 最早发现于上世纪 70 年代初, 它是作为一种参与芽殖酵母(*saccharomyces cerevisiae*)胞质分裂过程所必需的蛋白质<sup>[1]</sup>。而人类 septin 作为基因家族的一部分, 尽管它们都具有相似的序列, 但功能却不完全相同, 并且这些 septin 家族成员都来自于一个共同的祖先<sup>[2]</sup>。目前, 已知的人类 septin 家族由 13 个基因组成(表 1), 它们是 SEPT1~SEPT12 及 SEPT14, 而之前人们所熟知的 SEPT13 基因目前已被确定是与 SEPT7 相关的伪基因, 由于这些 SEPT 基因会出现多种亚型, 因此能编码几十种不同的 septin 蛋白, 其所编码蛋白质的

表 1 人类 septin 基因家族成员汇总表

基因名称	染色体	染色体定位	基因组大小(bp)	相对分子质量( $\times 10^3$ )	编码多肽的数量
SEPT1	16	chr16:30,389,454~30,394,171	4 718	41.8	3
SEPT2	2	chr2:242,254,602~242,293,441	38 840	41.5	6
SEPT3	22	chr22:42,372,931~42,394,225	21 295	39.3	5
SEPT4	17	chr17:56,597,611~56,606,828	21 295	55.1	10
SEPT5	22	chr22:19,701,987~19,710,845	8 859	42.3	4
SEPT6	X	chrX:118,750,909~118,827,333	76 425	48.9	8
SEPT7	7	chr7:35,840,596~35,946,715	106 120	48.8	7
SEPT8	5	chr5:132,091,695~132112980	26 559	55.8	8
SEPT9	17	chr17:75,277,492~75,496,674	219 187	65.4	15
SEPT10	10	chr2:110,303,626~110,343,400	71 410	60.0	7
SEPT11	4	chr4:77,870,895~77,959,768	88 874	49.4	5
SEPT12	16	chr16:4,827,615~4,838,522	10 908	40.8	2
SEPT14	7	chr7:55,861,237~55,930,482	69 246	50.0	1

相对分子质量在  $(39\sim 60)\times 10^3$ <sup>[2]</sup>。此外,根据系统发育和进化分析的结果,人们将 septin 基因家族成员又分为几个不同的亚家族,这些亚家族成员中的 SEPT2、SEPT7 和 SEPT9 目前已经被证实具有 GTP 酶活性,能够水解鸟苷二磷酸(GDP),而 SEPT6 亚家族的成员不具备这种能力<sup>[3]</sup>。这也就意味着 GTP 水解作用的缺失是一种像人类这样拥有数量众多 septin 的生物体一个主要的特征。然而,这些研究结果背后的原因仍不清楚。GTP 的结合已被证实有诱导结合区构象变化的特性,并且其作用机制被认为与 Ras 蛋白超家族的功能有关<sup>[1,4]</sup>。但是,septin 蛋白的组装是否需要 GTP 的水解及 GTP 结合区的构象变化是否会影响到 septin 纤维微丝的形成,这些问题在很大程度上仍是个未知数。

septin 蛋白序列 N 端的多元区侧翼有一个高度保守的 GTP 结合结构域(图 1),该结构域主要负责 septin 蛋白与细胞膜之间进行互作和结合。在 septin 多元区的上游,含有一个富含脯氨酸的结构域,该结构域在参与蛋白质与蛋白质及蛋白质与细胞骨架组分相互作用中显得尤为重要<sup>[5]</sup>。此外,septin 蛋白结构复杂性的增加使得自身能同时编码多个复合的转录组,并且能产生多种变异剪接本。在人类所有的 septin 基因家族成员中,除了 SEPT14 只能编码一种亚型的多肽外,其余 SEPT 基因均能编码 2 种或 2 种以上的多肽。最近,随着微小核糖核酸(miRNAs)和反义转录本被注释到 septin 的基因组区域,意味着这种严格的转录调控机制可能会协调这个复杂基因家族的蛋白表达。



绿色表示脯氨酸富含域(N 端可变区);灰色表示多元结构域;黄色表示 GTP 酶结构域;橙色表示含 septin 特征元件域;蓝色表示卷曲螺旋(C 端可变区)。

图 1 septin 结构域示意图

2 septin 的生理功能

2.1 参与胞质分裂 septin 基因最早发现于分裂缺陷型的酿酒酵母中,而酵母的胞质分裂受阻往往也是由该基因的缺失或突变引起的。在酵母中,septin 能定位于母细胞分裂的芽颈连

接处,并且 septin 已被证明是参与募集许多胞质分裂相关蛋白必不可少的招募者<sup>[6]</sup>。此外,septin 环的组装过程并非是为胞质分裂提供所需的能量,而是发挥必要的调控作用。septin 支架在酵母中的组装过程需要微管和纺锤极体的定位,并且随着后续的分离,经过复制的染色体分别进入到母细胞和子细胞中。哺乳动物的 septin 与酵母类似,在完成胞质分裂的过程中都起着重要的作用。研究表明,通过显微注射亲和纯化的 SEPT9 抗体,再利用小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)使胞质分裂在早期和晚期阶段出现缺陷,最终会导致双核细胞的形成或者子细胞分离失败,而 SEPT2、SEPT7 和 SEPT11 缺失也与 SEPT9 的研究结果一致<sup>[7]</sup>。要成功实现细胞分裂,最重要的就是胞质分裂和染色体分离之间要建立协调的关系。Spiliotis 等<sup>[8]</sup>分别利用 SEPT2 和 SEPT6 对应的抗体进行荧光定位,发现这两种蛋白质都能定位在紧密附着有着丝点的纺锤体微管上。当 SEPT2 和 SEPT6 通过 siRNA 干涉后,则会导致赤道板的染色体丢失、染色体不分离及主轴伸长。

2.2 参与建立细胞的扩散阻碍作用 除了在酵母母细胞芽颈连接处起支架作用外,septin 还可通过芽颈限制细胞表皮因子的交换以起到扩散阻碍的作用。和酵母类似,哺乳动物细胞也能在胞质分裂的地方形成 septin 环状结构。然而,他们的扩散阻碍作用并未像酵母一样得到广泛的研究。此外,皮层障碍在哺乳动物卵裂沟内的扩散是目前中体(mid-body)已知的方式。septin 的扩散阻碍作用是由纤毛在 septin 形成环状结构的基础上建立的<sup>[9]</sup>。初级纤毛是脊椎动物绝大多数细胞顶面的一个细胞突起,其功能是作为一种感受器,并在细胞发育和组织稳态的信号通路上起到关键的协调作用。人类疾病和已知的纤毛发育障碍主要是由细胞器的结构和功能缺陷引起的。在纤毛形成期间纤毛会利用质膜进行膜融合,并能把相关感知和转导多种胞外信号的独特组蛋白保留下来。此外,一种内含 septin 的扩散隔膜就是在纤毛膜的基础上形成的,并且已证明初生纤毛在形成过程中需要保留受体的信号通路<sup>[10]</sup>。这种扩散阻碍限制了纤毛和外周纤毛膜之间的纤毛膜蛋白的扩散,也为 septin 从真菌到哺乳动物的进化保守角色提供了一个经典的案例。

2.3 参与细胞极性的形成 细胞极性是生物体和组织发育及

实现生理功能所必需的基本过程。与酵母同源的哺乳动物 septin 也需要建立和保持细胞极性,而细胞极性分化的共同特征就是存在一个不对称的质膜组织。在细胞水平上,建立和保持细胞极性在不同的生物体中都要遵循共同的过程。与酵母类似,建立哺乳动物的细胞极性可以利用高度保守的 Ras 和 Rho 家族<sup>[11]</sup>。细胞极性的建立需要囊泡膜沿着供体与膜受体之间连接形成的细胞骨架轨道进行运输。酵母已经被证明是一个研究细胞极性建立和调控机制的很好模型。同时,septin 在哺乳动物细胞极性中扮演的角色也初露端倪。Bowen 等<sup>[12]</sup>在体外进行犬肾细胞的极化研究时发现,SEPT2 能指导微管生长和捕获的方向,该过程对于保持微管的正确方向是至关重要的。先前的研究发现 septin 通过与微管蛋白 MAP4 (microtubule-associated protei)、微管乙酰化作用及微管聚谷酰胺的结合,从而控制微管的稳定<sup>[13]</sup>。

### 3 Septin 与人类疾病的关系

**3.1 Septin 与肿瘤** 越来越多的研究证实,septin 基因家族直接参与了肿瘤的发生、发展。Septin 与肿瘤发生有关的报道首次出现在恶性血液病中。研究表明,在患有急性髓细胞性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 的同卵双胞胎患者体内,人们发现参与人类细胞分裂的周期相关基因 hCDCrel/SEPT9 如果出现染色体易位,就很容易和 MLL (myeloid/lymphoid ormixed-lineage leukemia) 基因形成融合基因或者伴侣基因<sup>[14]</sup>。后来,人们陆续发现 SEPT2、SEPT5、SEPT6 及 SEPT11 4 种 septin 基因都可以与 MLL 形成类似的融合基因<sup>[7,13]</sup>。这种融合现象多见于婴儿型急、慢性粒细胞性白血病。此外,SEPT9 的过量表达也与某些癌症的发生有关。如人类乳腺癌的发生跟 SEPT9 基因产生的一种剪接本 SEPT9\_v1 有直接的关系,在乳腺癌细胞及其组织中均能检测到该剪接本上调表达。而恰恰乳腺癌细胞的增殖、侵袭及恶性转化的速率与该剪接本过量表达有密切的关系。另外,SEPT9\_v1 还可稳定氨基末端激酶 JNK (c-Jun N-terminal kinase) 的表达水平,防止 JNK 降解,从而促进 JNK/c-Jun 通路的活化,使下游的细胞周期蛋白 CyclinD1 表达上调,促进肿瘤细胞的增殖<sup>[15]</sup>。

除研究较为深入的 SEPT9 基因外,其他 septin 家族成员也与人类肿瘤的发生有密切的关系。如人类 SEPT1 的过量表达会使皮肤鳞状细胞癌发生概率增加<sup>[16]</sup>;最新的研究发现,SEPT2 的下调表达能使过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 活化,从而抑制肝癌细胞的生长<sup>[17]</sup>;SEPT3 的表达则与髓母细胞瘤等神经元来源的肿瘤有关<sup>[18]</sup>;SEPT4 表达有组织特异性,并且与结肠癌、前列腺癌、肾细胞癌和膀胱癌的发生有关。此外,人们还发现 SEPT4 的两个变异剪接本表达下调会抑制结肠癌细胞的增殖及恶性转化<sup>[19]</sup>。

**3.2 Septin 与感染性疾病** 人们在研究宿主与微生物的相互作用时,惊奇地发现 septin 在细菌感染和先天免疫中也扮演着很重要的角色。Septin 首次与吞噬作用的过程联系起来主要是根据他们已知的调控膜运输的功能。几种 septin 蛋白都能在小鼠的巨噬细胞中表达,并且 SEPT2 和 SEPT11 都能定位在吞噬体上<sup>[20]</sup>。此后不久,随着研究的深入,septin 开始出现新的功能,其在保护宿主免受病原体的感染上起到关键的作用。这项研究主要是围绕志贺氏杆菌 (*Shigella*) 开展,研究发现 septin 能聚集组装成一个笼状结构,该结构能防御细菌在细胞间进行扩散<sup>[21]</sup>。膜动力学的调控对于 T 淋巴细胞的迁移也起到至关重要的作用。利用小发卡 RNA (small hairpin RNA,

shRNA) 消除 septin 的细胞骨架,会导致 T 细胞的形态结构发生变化,此时 T 细胞会出现明显的皱缩及多余的尖端突起<sup>[22]</sup>。此外,其他病原体如单增李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 和立克次氏体 (*Rickettsia*) 在入侵宿主细胞时同样会受到 septin 蛋白形成的类似笼状结构的组织防御<sup>[9,23]</sup>,这种结构可以将病原体包裹在内部,从而有利于体内的溶菌酶对其进行降解清除。

**3.3 Septin 与神经系统疾病** 研究表明,septin 基因家族部分成员的功能失调与阿尔茨海默病、帕金森病及遗传性神经病性肌萎缩等神经系统疾病的发生和发展有着直接的关系。Macedo 等<sup>[24]</sup>基于分子流行病学的研究发现,SEPT3 第 11 号外显子的一个多态性位点与阿尔茨海默病发生有关;Walden 等<sup>[25]</sup>研究发现,SEPT5 的其中一个剪接本 SEPT5\_v2 作为一种结合蛋白可与 SEPT5 另一个变异体 v1 结合,并在常染色体隐性青少年帕金森病脑组织中积聚。此外,遗传性神经病性肌萎缩 (Hereditary neuralgic amyotrophy, HNA) 作为一种罕见的常染色体显性遗传性疾病,目前已被证实该病的发生与 SEPT9 的突变有直接的关系<sup>[26]</sup>。此外,患有帕金森病、痴呆症及多发系统萎缩等疾病的患者中枢神经系统均可看见大量的莱维小体 (Lewy body),该小体已被确认为此类神经系统疾病患者脑内的特征性标志物,值得注意的是,SEPT4 参与了该小体的形成<sup>[27]</sup>。

**3.4 Septin 与男性不育症** Septin 家族可能与男性不育症有关。在已发现的 13 个人类 septin 成员中,SEPT1、SEPT4、SEPT6、SEPT7 及 SEPT12 均被证明在精子细胞的分化、成熟及精子的运动功能中发挥着重要的作用。其中,SEPT4 能定位于精子的环结构。在精子发生过程中,SEPT4 能促进精子环结构的形成。研究表明,把雄性小鼠 SEPT4 基因敲除后,会造成小鼠精子环结构形成缺陷,进而使鞭毛形态及运动功能受到影响,最终导致不育症。2010 年 Chao 等<sup>[28]</sup>报道 1 例畸形精子无力症患者,其精子的鞭毛环结构缺失率达 97%,进一步的定位结果显示,SEPT7 信号在该患者的精子鞭毛环结构处较弱,因此临床上也把 SEPT7 作为检测精子成熟的生物标记。除此之外,SEPT6 和 SEPT12 的表达缺陷也会造成精子环结构的紊乱,出现精子无力现象,导致不育<sup>[29]</sup>。

## 4 展 望

Septin 基因首次在酵母中被发现距今已过去 40 多年的时间,在哺乳动物细胞中的研究也过去了有 20 年的时间,在这期间,人们对 septin 进行了大量而深入的研究工作,也取得了很多研究成果,尤其是作为支架蛋白的 septin 丝状结构为深入研究 septin 的功能提供了大量的证据。目前的研究表明,septin 参与了很多重要的生理过程,其中包括细胞分裂、细胞极性形成、细胞的扩散阻碍、囊泡运输、胞吞胞吐和细胞凋亡等。在这些过程中 septin 可能扮演了一种脚手架蛋白的角色,其功能可能是招募或阻隔相关的细胞功能蛋白来参与完成上述的一系列生理过程,但由于 septin 基因家族结构的特殊性和成员的复杂性,其详细的生理功能还有待进一步深入研究。此外,septin 的异常表达与人类疾病的发生、发展有直接的关系。这些人类疾病包括肿瘤发生、神经功能障碍和病原微生物感染及男性不育症等。随着后续研究的深入,septin 作为一种蛋白载体发挥功能的方式也逐渐得到了众多研究者的认同,这些 septin 蛋白要么加强功能蛋白间的相互作用,要么阻隔二者间的互作,通过这两种作用方式来调节细胞信号通路的活化或抑制。正是由于它们的特殊性和重要性,septin 基因家族与人类疾病的关

系才越来越受到人们的关注,并取得了很多重要进展,这也为今后的研究奠定了基础,未来的研究重点可能会更多的集中到 septin 蛋白在细胞吞噬中所发挥的作用上,此外,继续对 septin 进行基因水平上的探索也是今后研究的趋势,而这些 septin 功能的研究和阐释必将会对人类疾病的诊断和治疗产生重要的意义。

#### 参考文献

- [1] Weirich CS,Erzberger JP,Barral Y. The septin family of GTPases:architecture and dynamics[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2008,9(6):478-489.
- [2] Russell SE,Hall PA. Septin genomics:a road less travelled [J]. *Biol Chem*,2011,392(8/9):763-767.
- [3] Zent E,Wittinghofer A. Human septin isoforms and the GDP-GTP cycle[J]. *Biol Chem*,2014,395(2):169-180.
- [4] Sirajuddin M,Farkasovsky M,Zent E,et al. GTP-induced conformational changes in septins and implications for function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2009,106(39):16592-16597.
- [5] Montagna C,Bejerano-Sagie M,Zechmeister JR,et al. Mammalian septins in health and disease[J]. *Int J Nano Med*,2014,9:1883-1889.
- [6] Hanrahan J,Snyder M. Cytoskeletal activation of a checkpoint kinase[J]. *Mol Cell*,2003,12:663-673.
- [7] Estey MP,Di Ciano-Oliveira C,Froese CD,et al. Distinct roles of septins in cytokinesis;SEPT9 mediates midbody abscission[J]. *J Cell Biol*,2010,191(4):741-749.
- [8] Spiliotis ET,Kinoshita M,Nelson WJ. A mitotic septin scaffold required for mammalian chromosome congression and segregation[J]. *Science*,2005,307(5716):1781-1785.
- [9] Saarikangas J,Barral Y. The emerging functions of septins in metazoans [J]. *EMBO Rep*,2011,12(11):1118-1126.
- [10] Hu Q,Milenkovic L,Jin H,et al. A septin diffusion barrier at the base of the primary cilium maintains ciliary membrane protein distribution [J]. *Science*,2010,329(5990):436-439.
- [11] McCaffrey LM,Macara IG. Widely conserved signaling pathways in the establishment of cell polarity[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*,2009,1(2):a001370.
- [12] Bowen JR,Hwang D,Bai X,et al. Spiliotis ET. Septin GTPases spatially guide microtubule organization and plus end dynamics in polarizing epithelia[J]. *J Cell Biol*,2011,194(2):187-197.
- [13] Spiliotis ET. Regulation of microtubule organization and functions by septin GTPases[J]. *Cytoskeleton*,2010,67(6):339-345.
- [14] Santos J,Cerveira N,Correia C,et al. Coexistence of alternative MLL-SEPT9 fusion transcripts in an acute myeloid leukemia with t(11;17)(q23;q25)[J]. *Cancer Genet Cytogenet*,2010,197(1):60-64.
- [15] Gonzalez ME,Makarova O,Peterson EA,et al. Up-regulation of SEPT9\_v1 stabilizes c-Jun-N-terminal kinase and contributes to its pro-proliferative activity in mammary epithelial cells[J]. *Cell Signal*,2009,21(4):477-487.
- [16] Mizutani Y,Ito H,Iwamoto I,et al. Possible role of a septin, SEPT1, in spreading in squamous cell carcinoma DJM-1 cells[J]. *Biol Chem*,2013,394(2):281-290.
- [17] Cao LQ,Shao ZL,Liang HH,et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) inhibits hepatoma cell growth via downregulation of SEPT2 expression[J]. *Cancer Lett*,2015,359(1):127-135.
- [18] Sellin ME,Stenmark S,Gullberg M. Cell type-specific expression of SEPT3-homology subgroup members controls the subunit number of heteromeric septin complexes[J]. *Mol Biol Cell*,2014,25(10):1594-1607.
- [19] Fuchs Y,Brown S,Gorenc T,et al. Sept4/ARTS regulates stem cell apoptosis and skin regeneration[J]. *Science*,2013,341(6143):286-289.
- [20] Huang YW,Yan M,Collins RF,et al. Mammalian septins are required for phagosome formation[J]. *Mol Biol Cell*,2008,19:1717-1726.
- [21] Mostowy S,Bonazzi M,Hamon MA,et al. Entrapment of intracytosolic bacteria by septin cage-like structures[J]. *Cell Host Microbe*,2010,8(5):433-444.
- [22] Tooley AJ,Gilden J,Jacobelli J,et al. Amoeboid T lymphocytes require the septin cytoskeleton for cortical integrity and persistent motility[J]. *Nat Cell Biol*,2009,11(1):17-26.
- [23] Reed SC,Lamason RL,Risca VI,et al. Rickettsia actin-based motility occurs in distinct phases mediated by different actin nucleators[J]. *Curr Biol*,2014,24(1):98-103.
- [24] Macedo JN,Valadares NF,Marques IA,et al. The structure and properties of septin 3;a possible missing link in septin filament formation[J]. *Biochem J*,2013,450(1):95-105.
- [25] Walden H,Martinez-Torres RJ. Regulation of parkin E3 ubiquitin ligase activity[J]. *Cell Mol Life Sci*,2012,69(18):3053-3067.
- [26] Leshinsky-Silver E,Ginzberg M,Dabby R,et al. Neonatal vocal cord paralysis-an early presentation of hereditary neuralgic amyotrophy due to a mutation in the SEPT9 gene[J]. *Eur J Paediatr Neurol*,2013,17(1):64-67.
- [27] Ageta-Ishihara N,Yamakado H,Morita T,et al. Chronic overload of SEPT4,a parkin substrate that aggregates in Parkinson's disease,causes behavioral alterations but not neurodegeneration in mice[J]. *Mol Brain*,2013,6(1):35.
- [28] Chao HC,Lin YH,Kuo YC,et al. The expression pattern of SEPT7 correlates with sperm morphology[J]. *J Assist Reprod Genet*,2010,27(6):299-307.
- [29] Kuo YC,Lin YH,Chen HI,et al. SEPT12 mutations cause male infertility with defective sperm annulus[J]. *Hum Mutat*,2012,33(4):710-719.