

# LES FILAMENTS DE SEPTINES

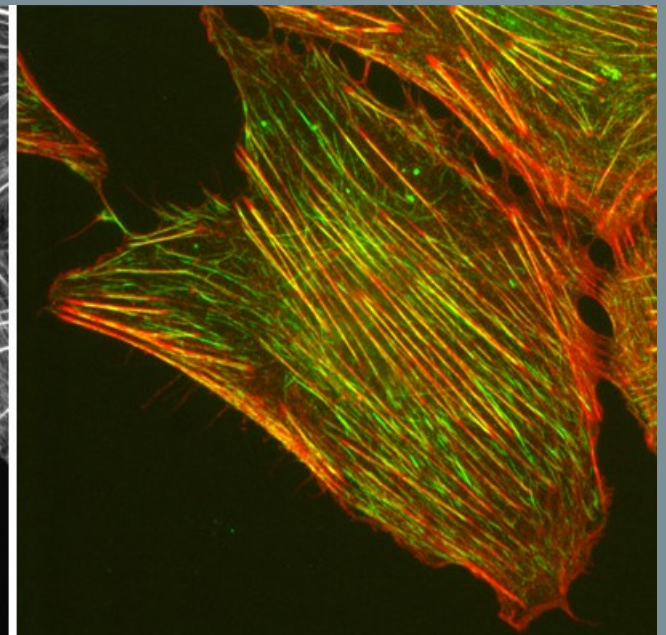
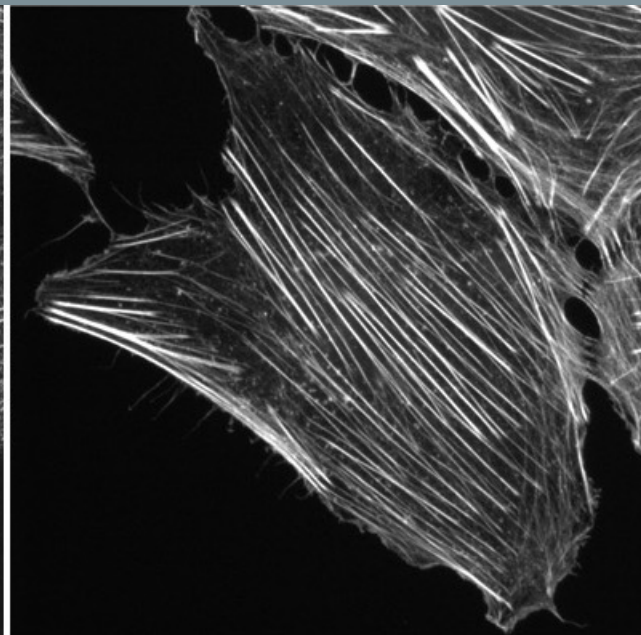
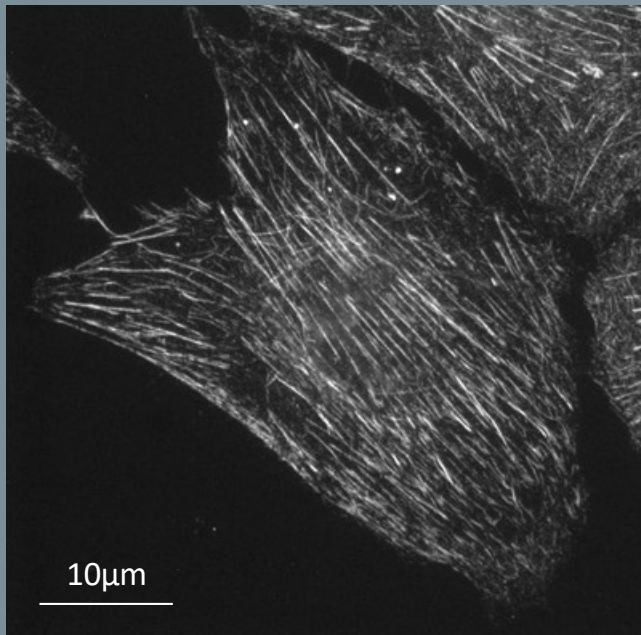
*nouvel élément du cytosquelette*

Septines

Actine

Septines

Actine



# STRUCTURE ET ASSEMBLAGE

## *du cytosquelette de septines*

---

# Une famille de 13 gènes chez l'humain qui codent > 30 isoformes

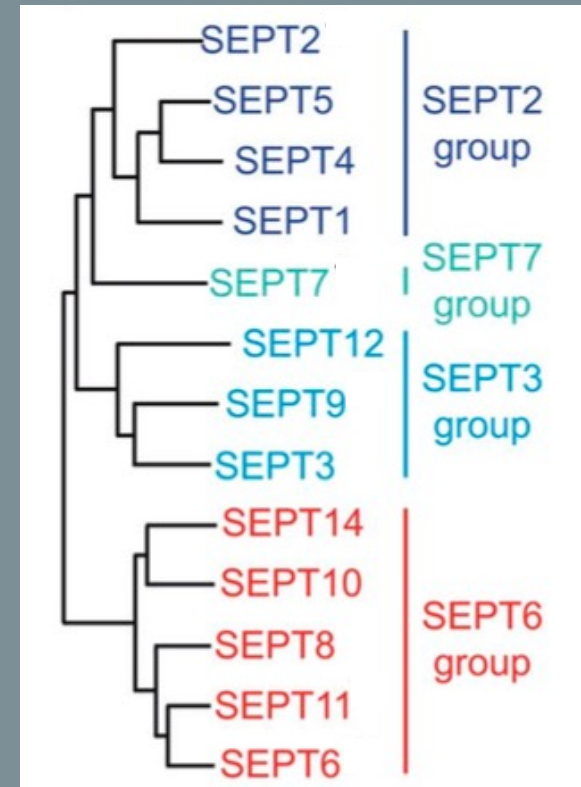
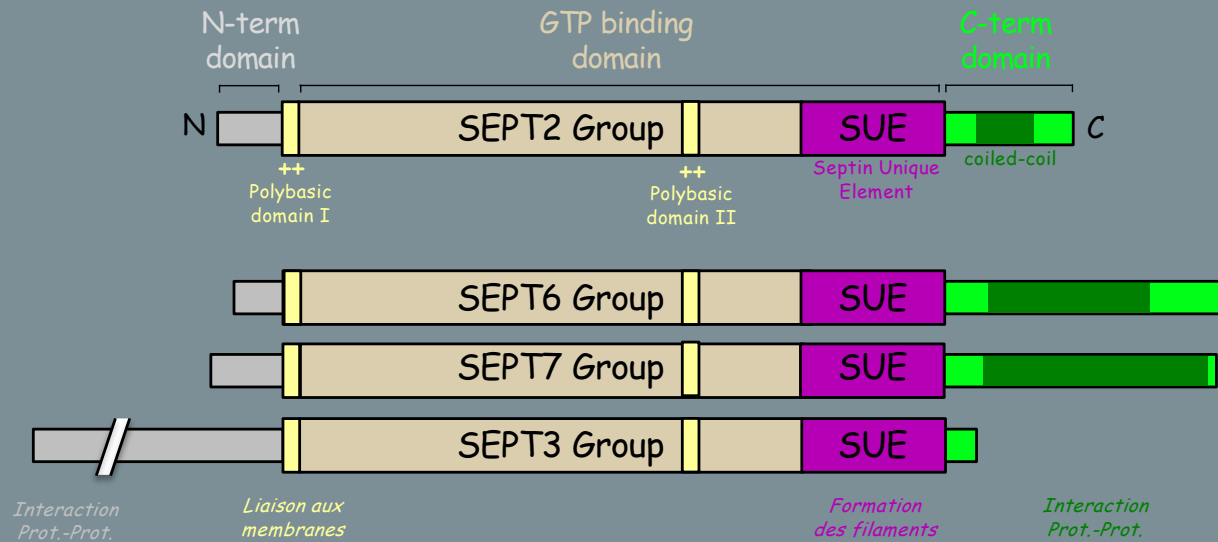
*SEPTINES* car impliquées dans la septation, découvertes en 1971

Protéines ubiquitaires, conservées de la levure aux humains (*absentes chez les plantes*)

Quatre groupes de protéines  
fondés sur des homologies de séquence

## Structure primaire

Protéines liant le GTP, superfamille des GTPases



D'après Ribet et al., *J. Cell Biol.* (2017)

Omrane et al., *iScience* (2019)

Kinoshita et al., *J. Biochem.* (2003)

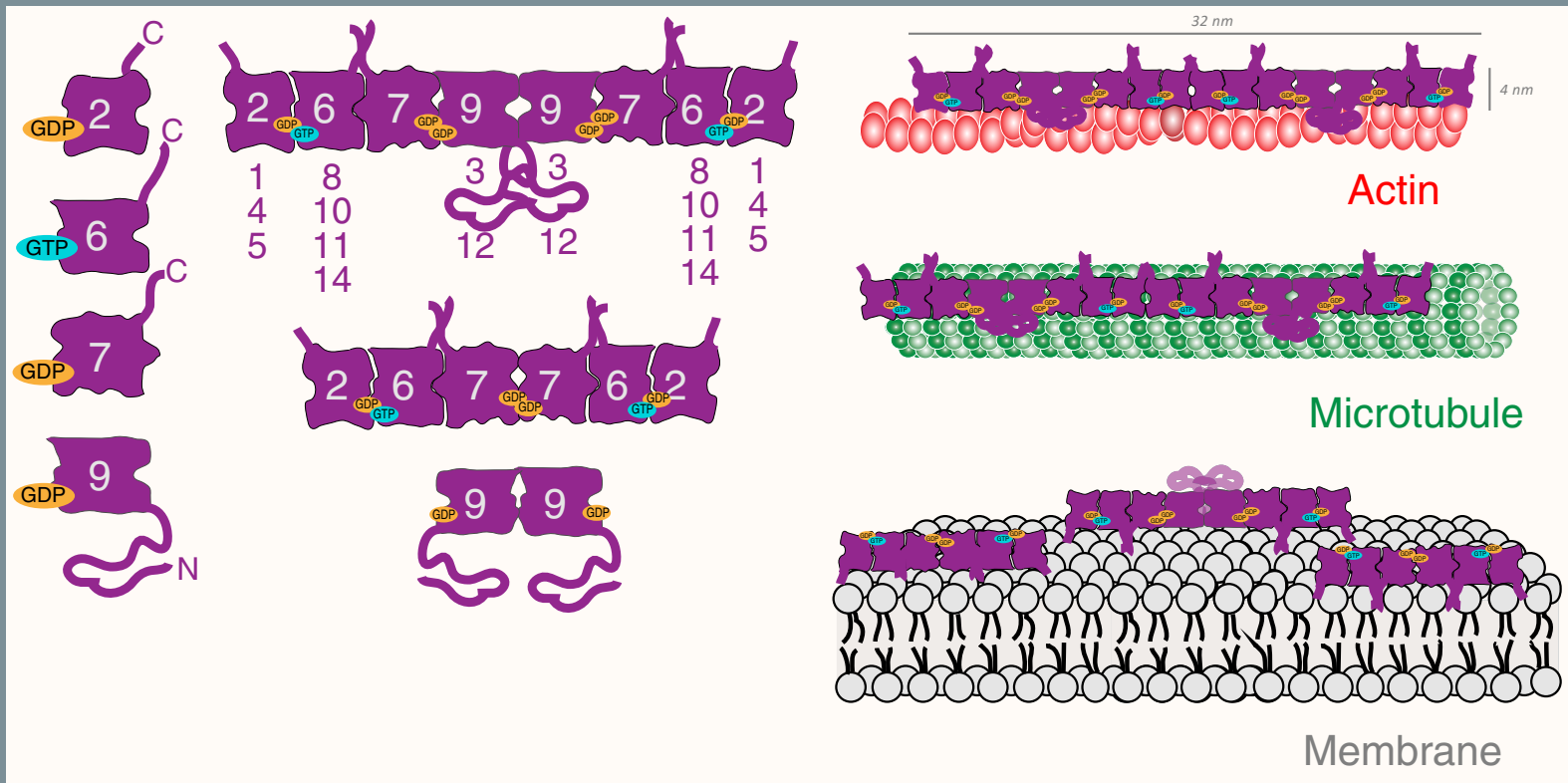
# Oligomérisation, formation de filaments et association avec d'autres éléments du cytosquelette

Filaments

4<sup>ème</sup> élément du cytosquelette

Mostoway et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. (2012)

Auto-assemblage en hétéromères palindromiques (hexamères et octamères)

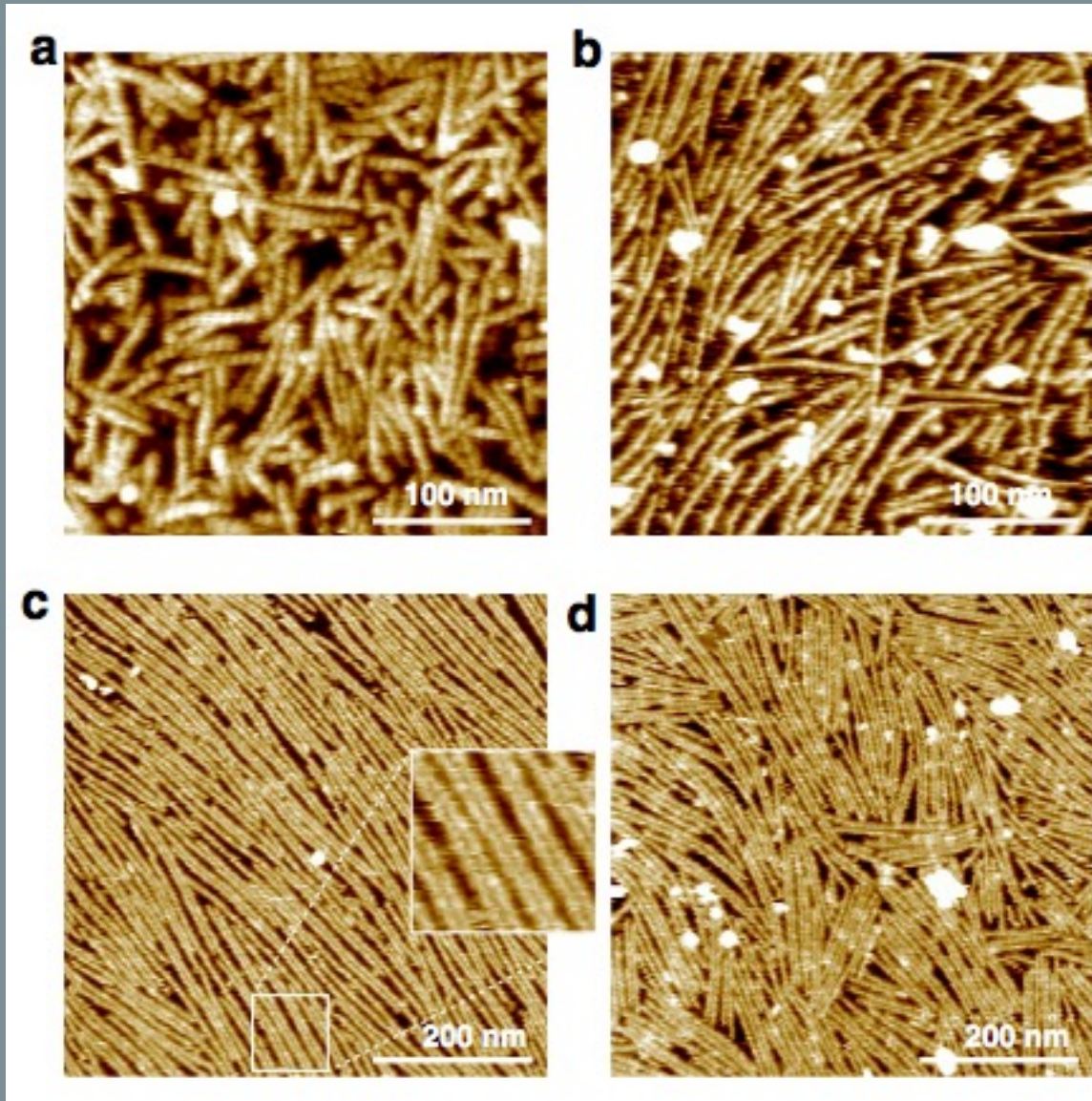


D'après Spiliotis and Nakos, Curr. Biol. (2021)

Mendonça et al., Cytoskeleton (2019) Soroor et al., Mol. Biol. Cell (2021)

# Les hétéro-oligomères s'assemblent bout à bout pour former des filaments non polarisés

Surface époxy hydrophobe

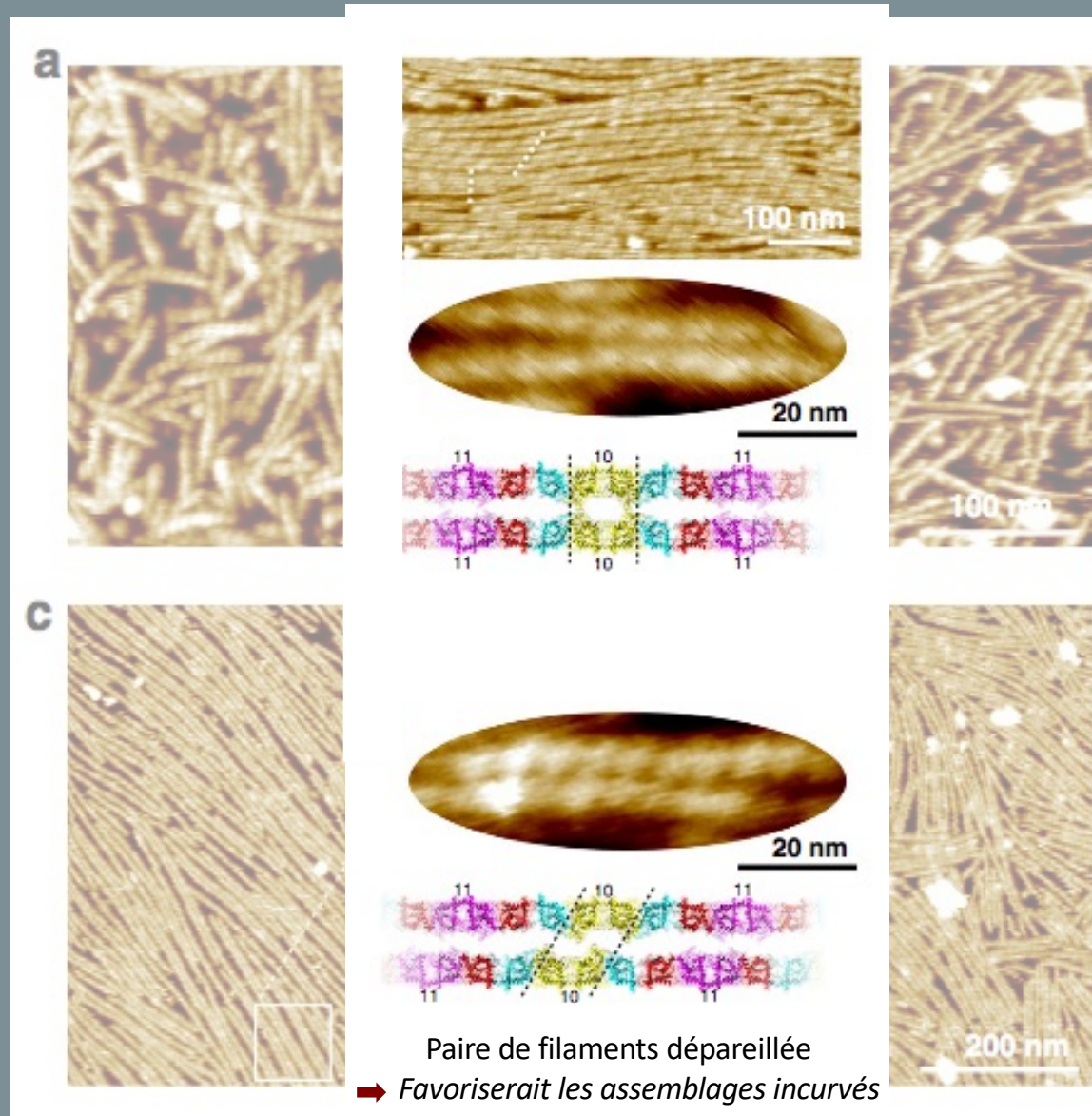


Filaments désorganisés

Surface en mica  
Chargée négativement  
comme la membrane plasmique

Filaments appariés

# Les hétéro-oligomères s'assemblent bout à bout pour former des filaments non polarisés



# LOCALISATION SUBCELLULAIRE

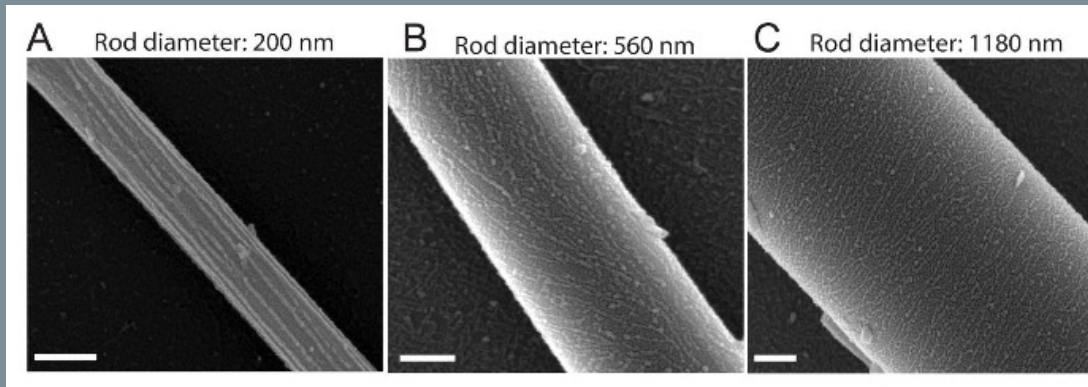
*du cytosquelette de septines*

---

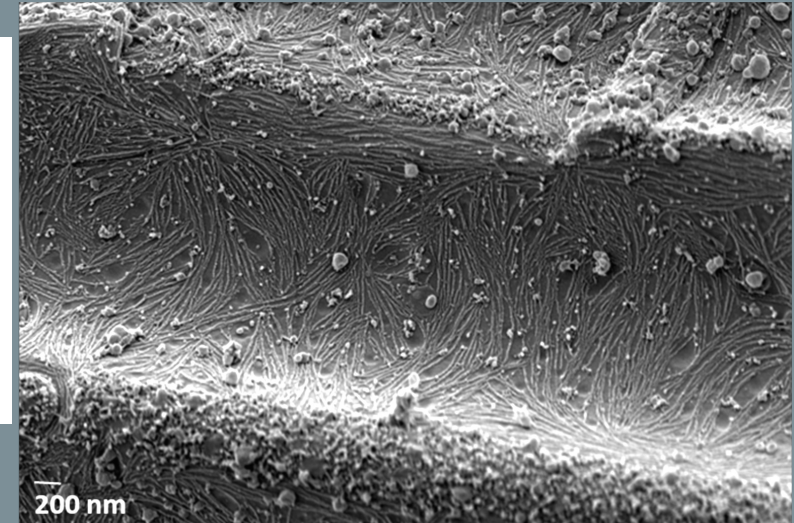
# Liaison des septines à la membrane plasmique

Orientation des filaments de septines en fonction de la courbure de la membrane

*In vitro*

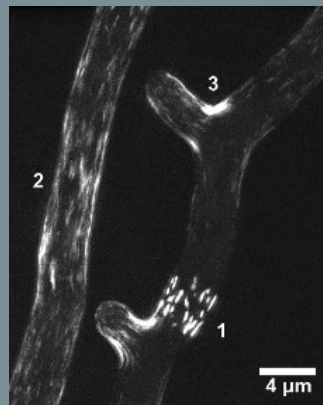


Cannon et al., *J. Cell Biol.* (2019)

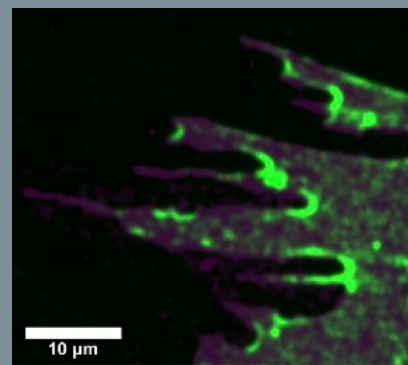


Beber et al., *Nat. Com.* (2019)

*In vivo*

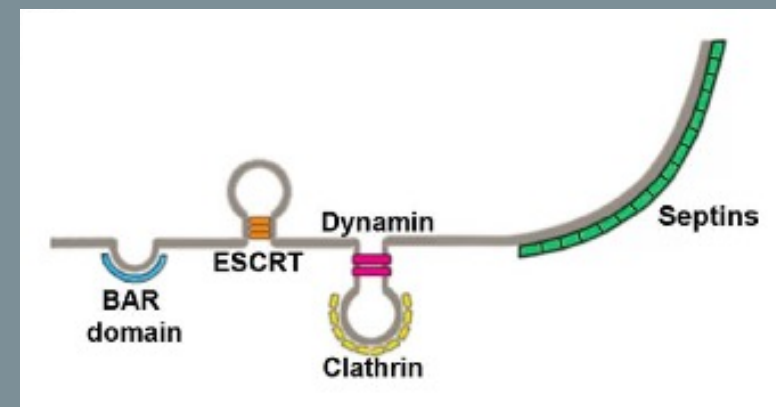


Septines chez un champignon filamenteux



Septines dans des fibroblastes de mammifères

Appétence pour les courbures positives



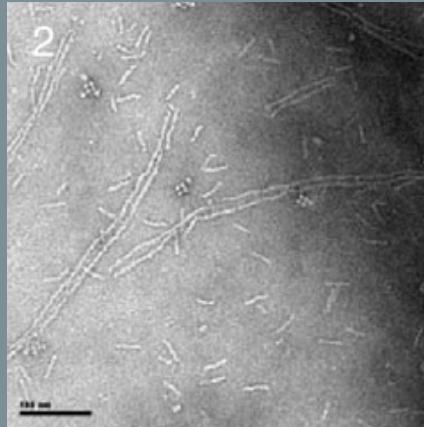
Bridges et al., *J. Cell Biol.* (2016)



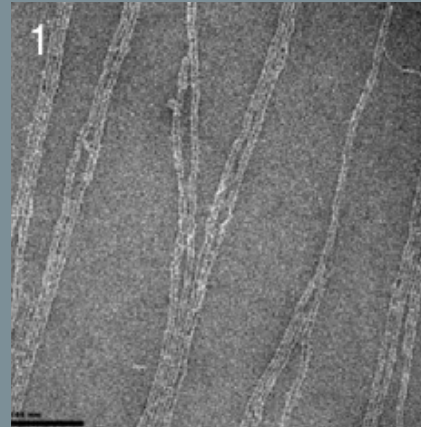
# Liaison des septines aux membranes riches en phosphoinositides

*In vitro*

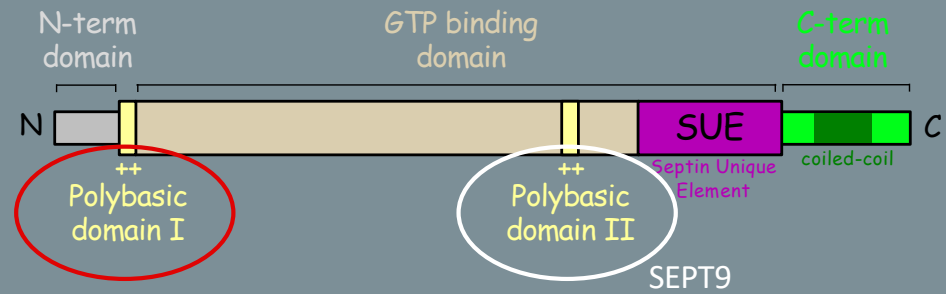
DOPC



DOPC + PIP2



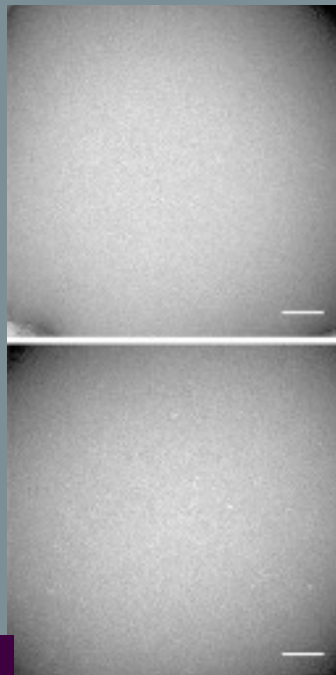
Structure primaire



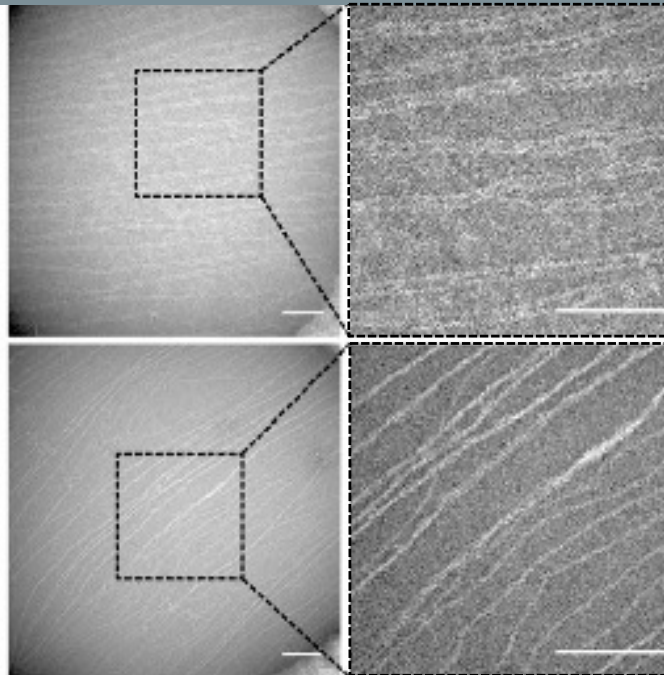
SEPT9  
Omrane et al., iScience (2019)

Bertin et al., J. Mol. Biol. (2010)

DOPC



DOPC + PtdIns4,5P2



Spécificité

Membrane plasmique  
riche en PtdIns(4,5)P2

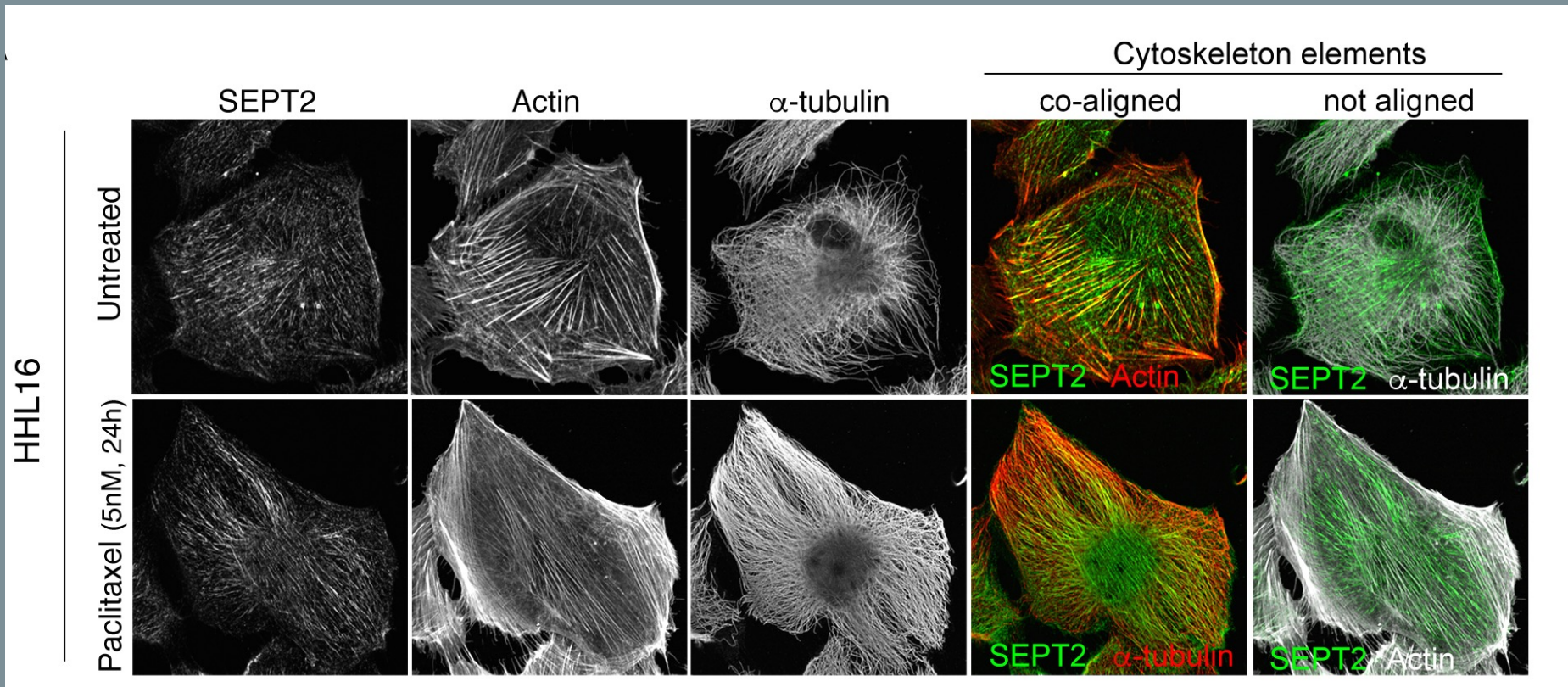
Membrane de l'appareil de Golgi  
riche en PtdIns(4)P

Membrane des endosomes précoces  
riche en PtdIns(3)P

DOPC = dioleoylphosphatidylcholine  
Phosphoinositides = dérivés phosphorylés du phosphatidylinositol

# Association avec d'autres éléments du cytosquelette

Co-alignement avec l'actine sous-corticale et les fibres de stress

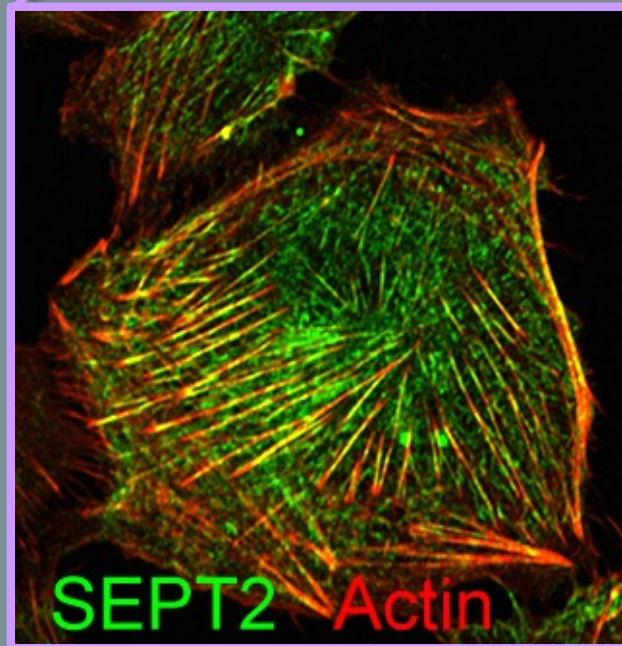
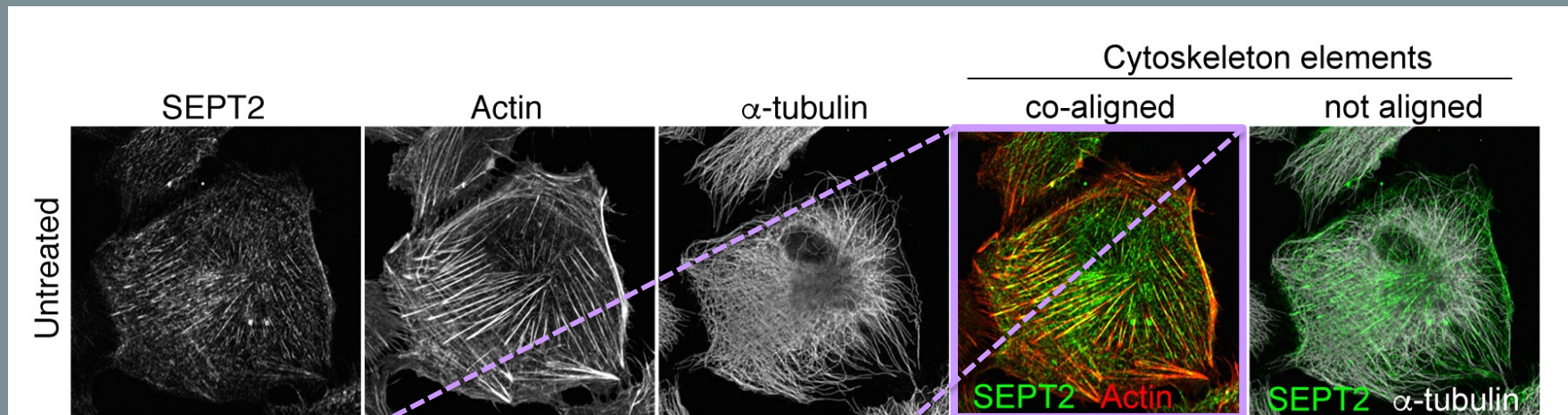


Targa et al., Cell Death Dis. (2019)

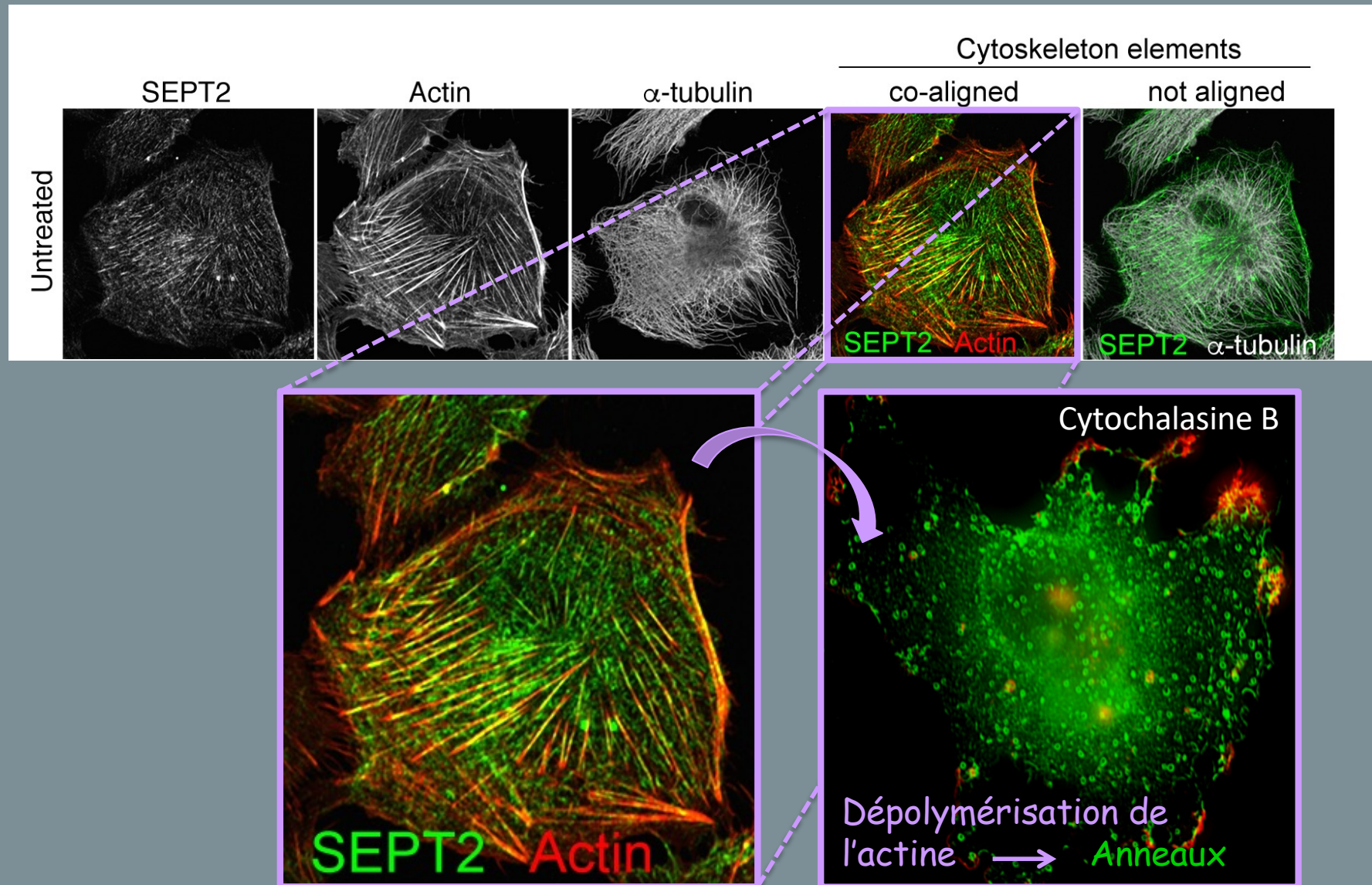
Co-alignement avec les microtubules

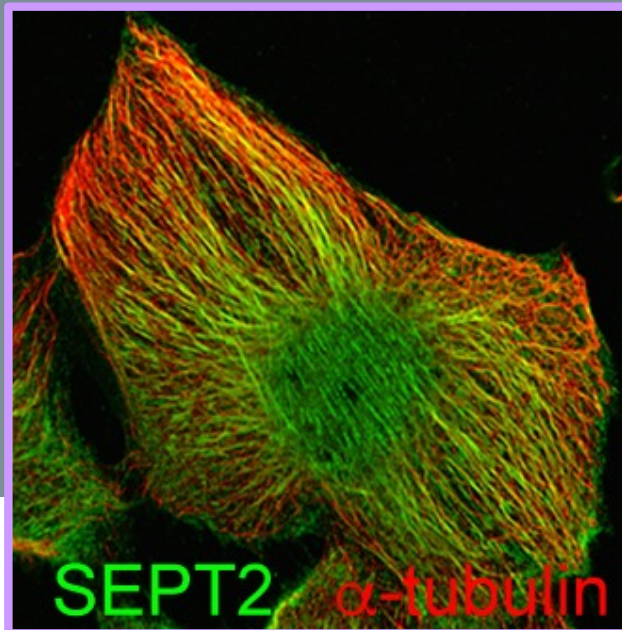
*Suite à un traitement par du Paclitaxel*

## Co-alignement avec l'actine sous-corticale et les fibres de stress

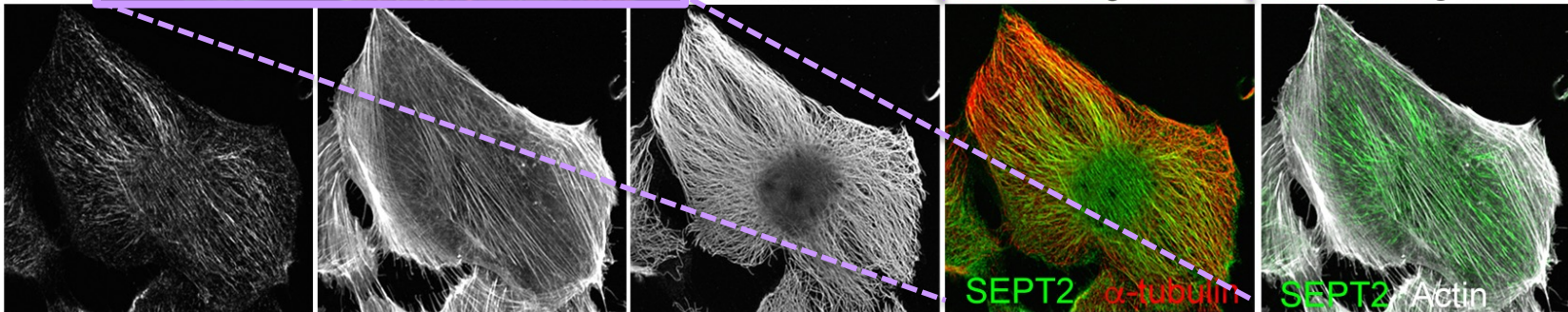


## Co-alignement avec l'actine sous-corticale et les fibres de stress





Paclitaxel (5nM, 24h)



Co-alignement avec les microtubules

*Suite à un traitement par du Paclitaxel*

# LES SEPTINES

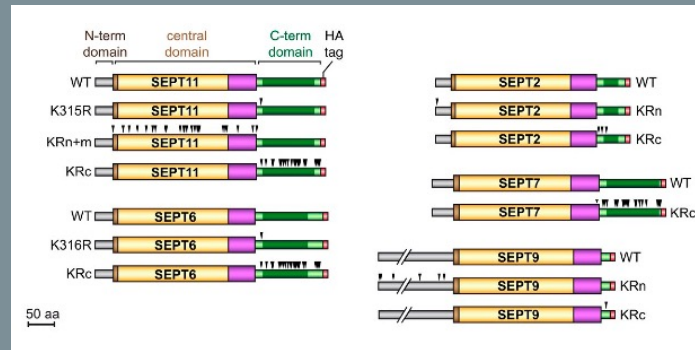
## *Modifications post-traductionnelles*

---

# SUMOylation

Liaison covalente de protéine(s) SUMO sur une(des) Lysine(s) des protéines cibles

→ régulant ainsi leurs propriétés biochimiques



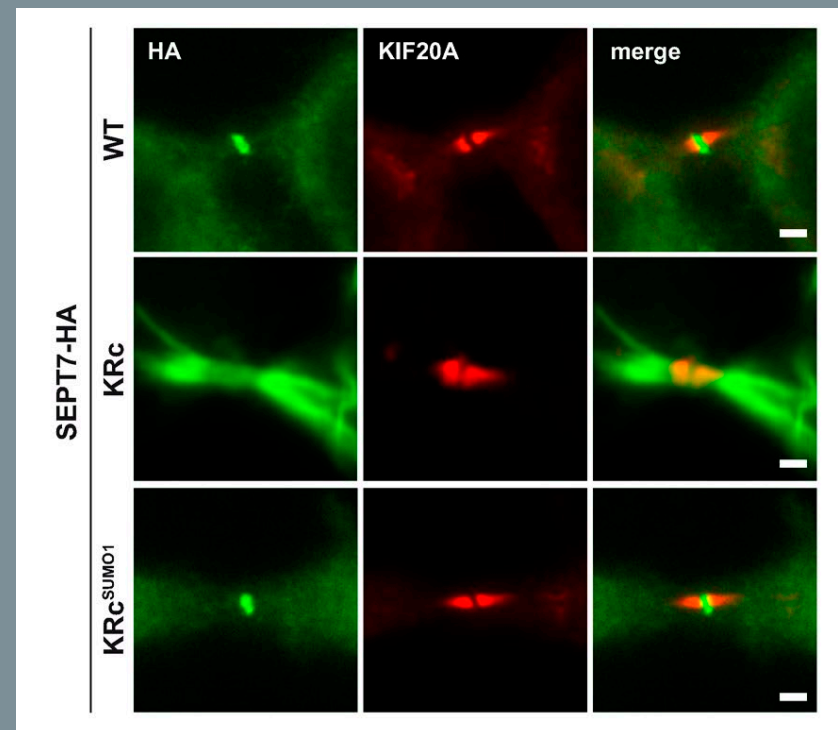
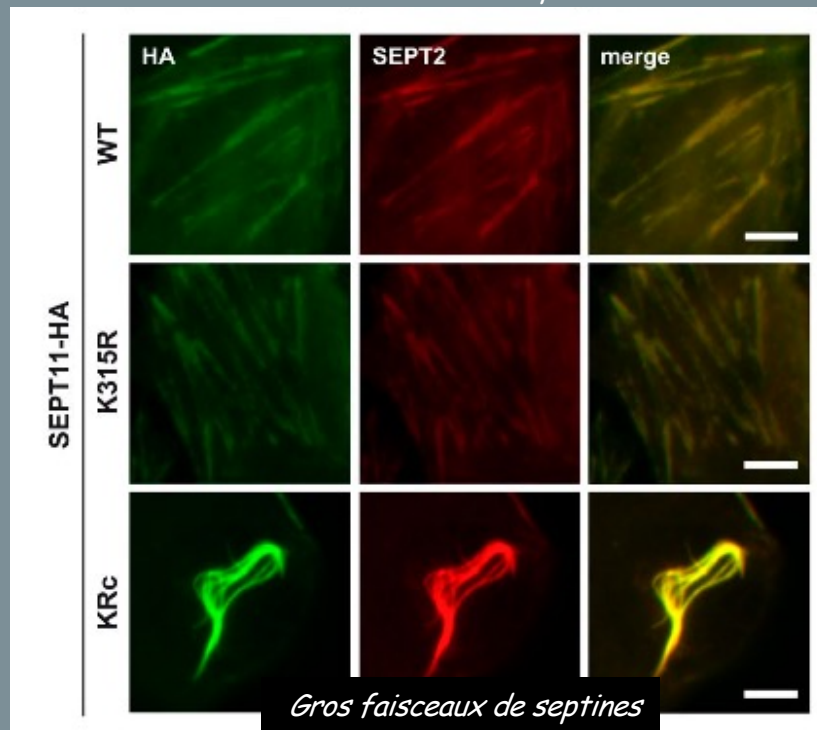
Les septines des 4 groupes peuvent être SUMOylées

La SUMOylation impacte la filamentation et la localisation des septines

Impact sur la cytokinèse

Cellules en interphase

Cellules en mitose

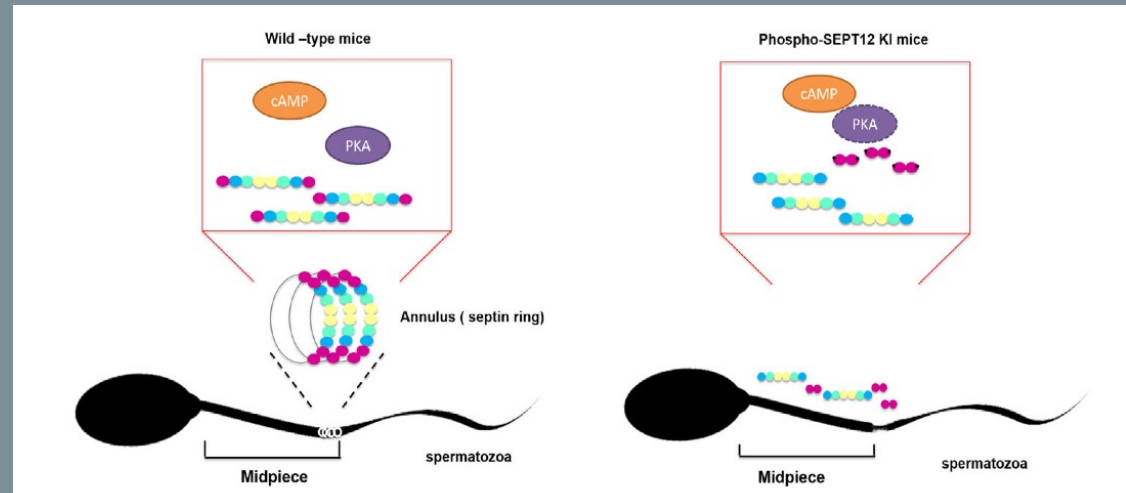


# Phosphorylation

La phosphorylation dissocie les complexes de septines, entraînant la perte de l'espace annulaire

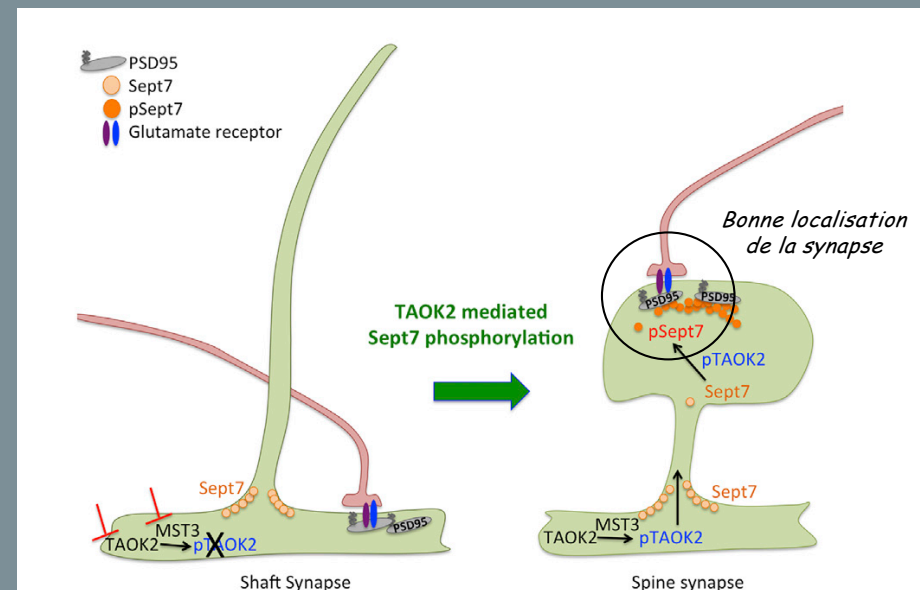
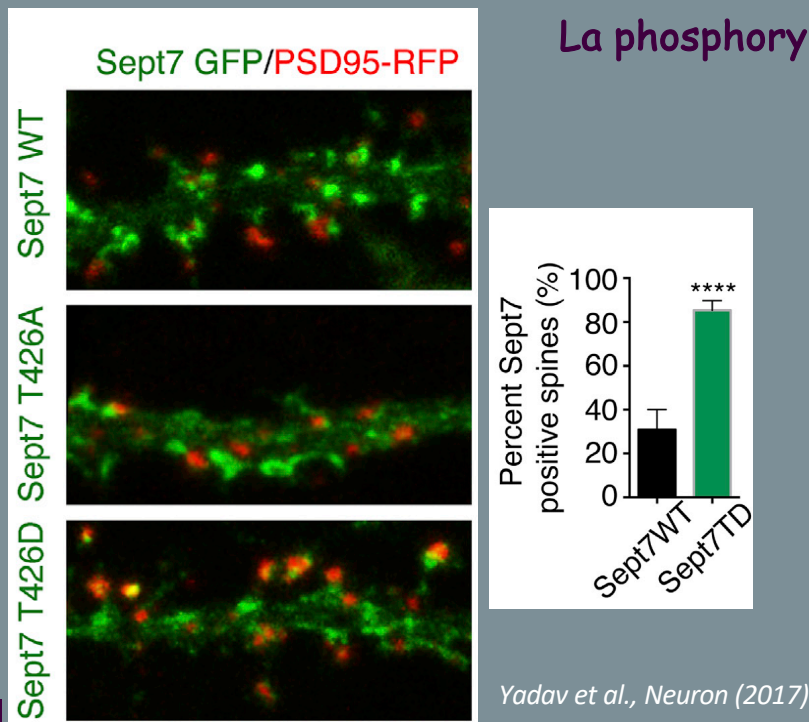
Impact sur la mobilité du spermatozoïde

Lin et al., Cytoskeleton (2019)



## La phosphorylation entraîne un changement de localisation des septines

Impact sur la maturation des épines dendritiques





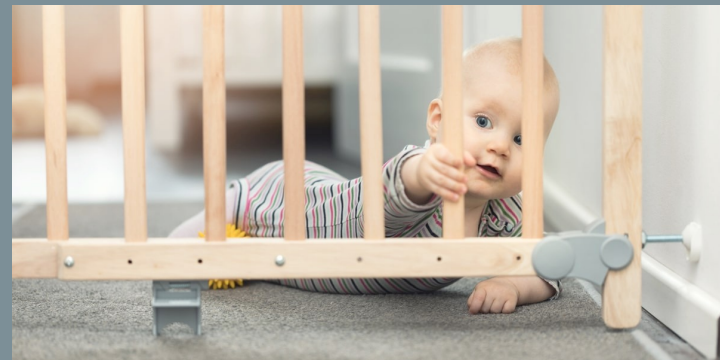
# RÔLE DES SEPTINES

## *au niveau moléculaire*



Protéines d'échafaudage

Barrières de diffusion

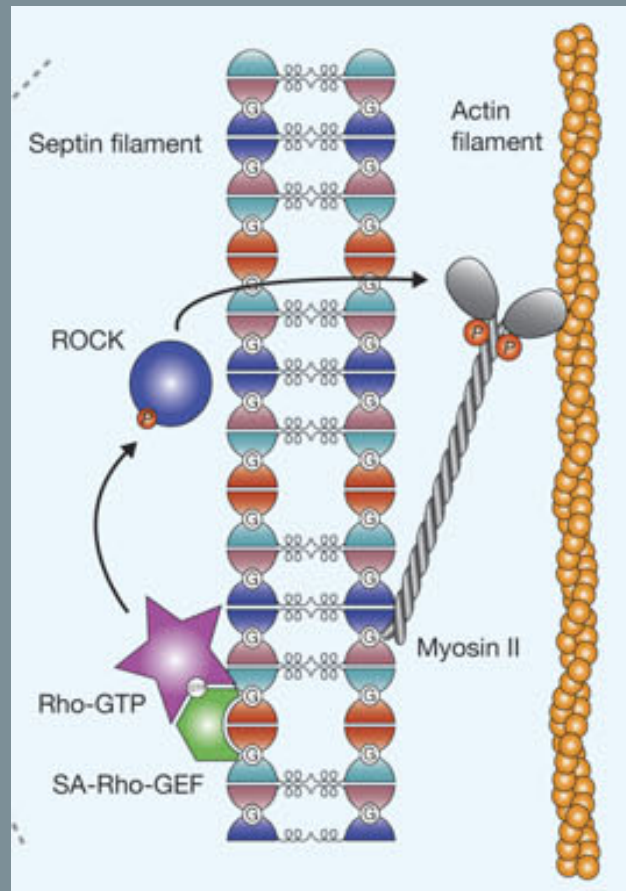


# Rôle de protéines d'échafaudage

## Phosphorylation de la Myosine II par la kinase ROCK

Les filaments de septines le long des fibres de stress échafaudent des protéines pour l'activation de la myosine

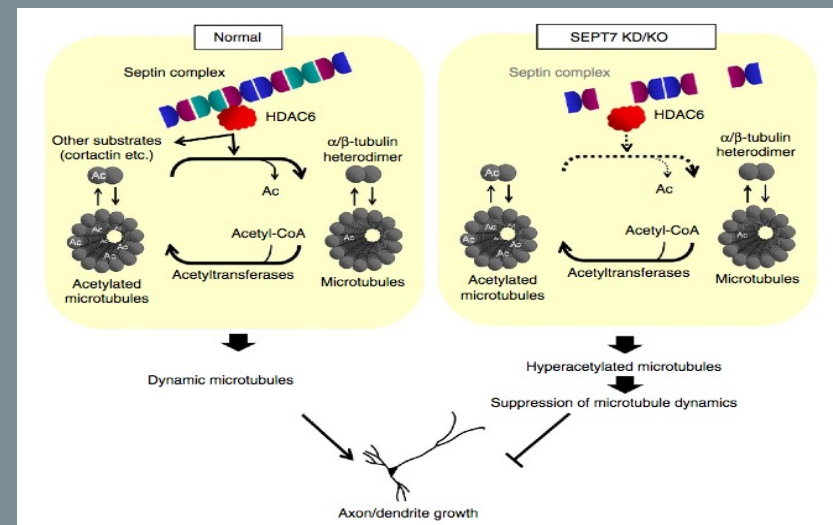
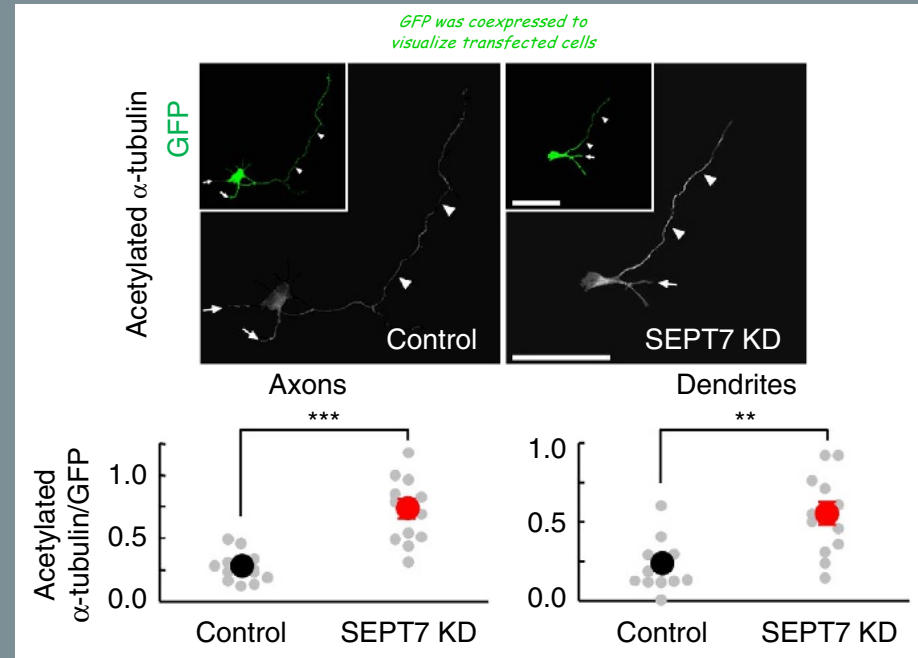
→ Contraction musculaire / Division & migration cellulaire



Joo et al., Dev. Cell (2007)

Beise and Trimble, J. Cell Sci. (2011)

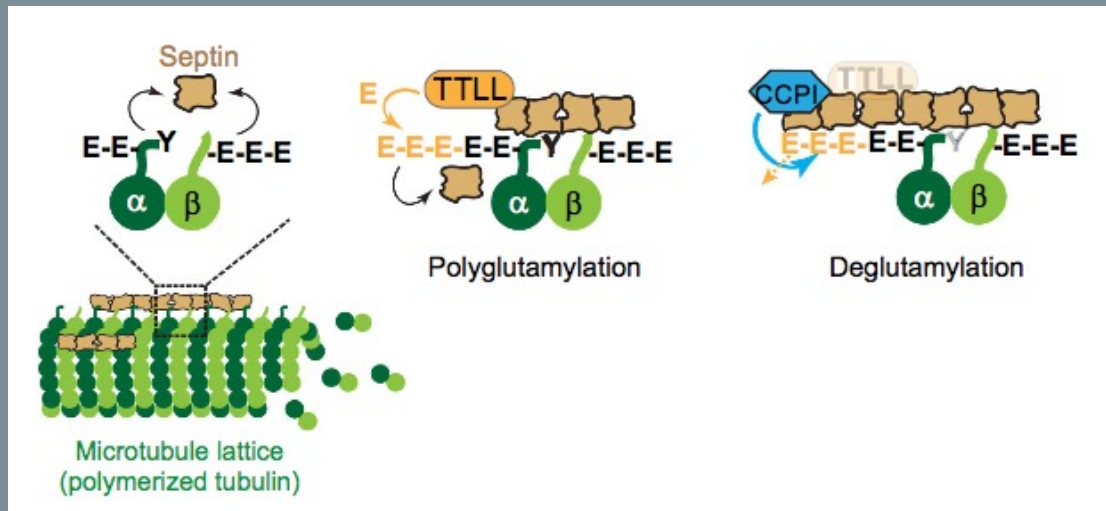
## Régulation du niveau d'acétylation du microtubule



Ageata-Ishihara et al., Nat. Commun. (2013)

# Rôle de protéines d'échafaudage

## Régulation du niveau de polyglutamylation du microtubule

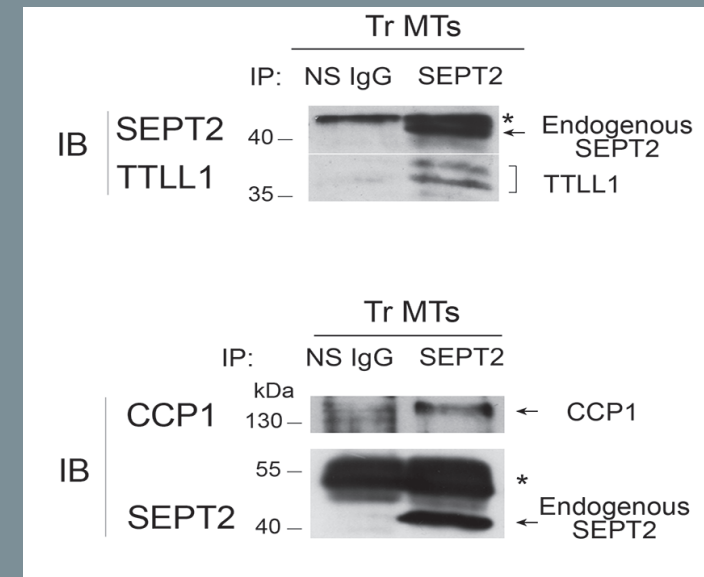


*Spiliotis, J. Cell Sci. (2018) d'après Froidevaux-Klipfel et al., Oncotarget (2015)*

Favorise ainsi le recrutement de CLIP170 et de MCAK  
Récupération de la dynamique microtubulaire

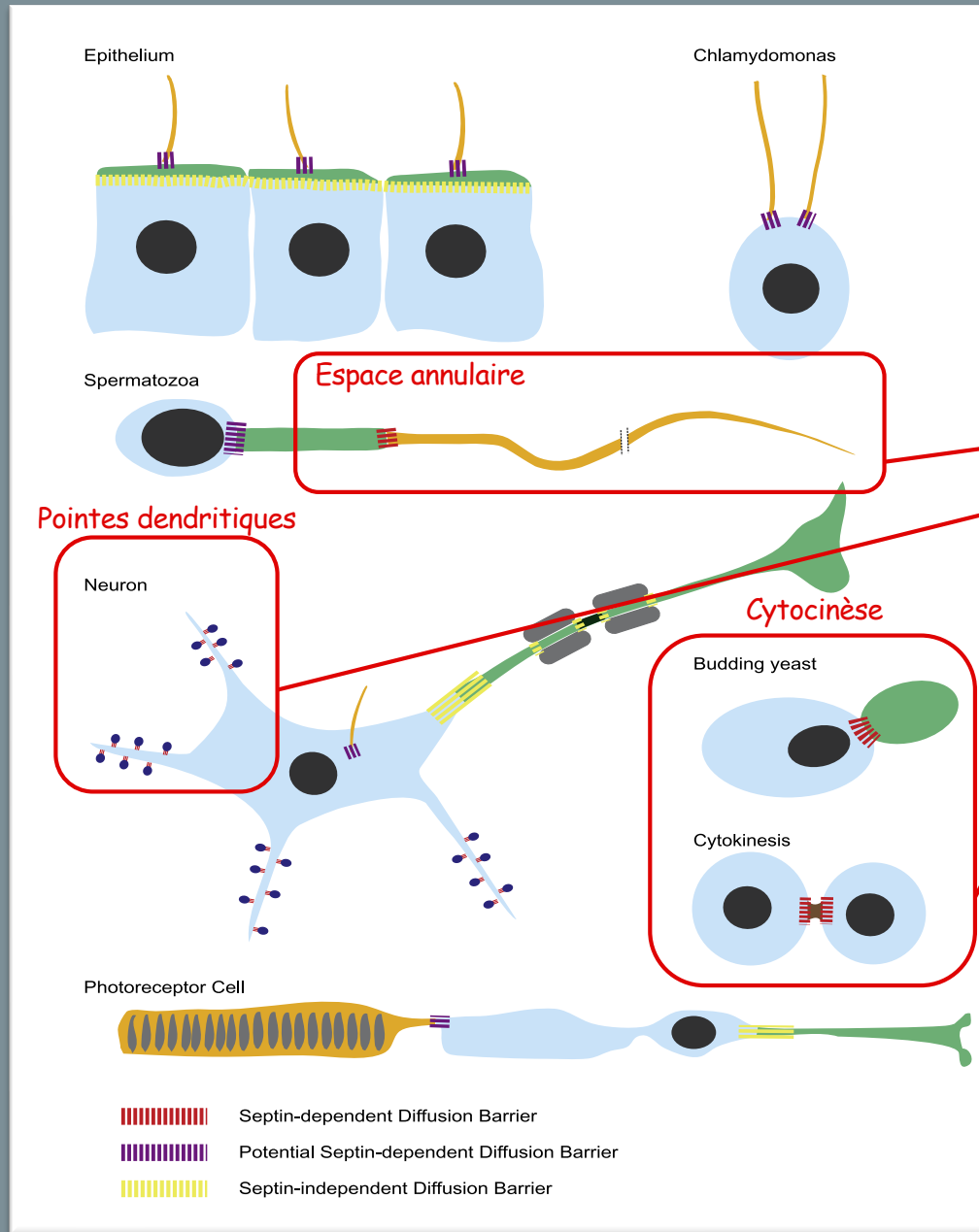
→ *Efficacité de la Chimiothérapie*  
*Limiter la résistance aux Taxanes (contre l'effet stabilisateur des taxanes)*

## Expériences de co-immunoprécipitation



*Froidevaux-Klipfel et al., Oncotarget (2015)*

# Rôle de barrières de diffusion



Exemples où le rôle des septines a été clairement démontré

Caudron and Barral, *Dev. Cell* (2009)

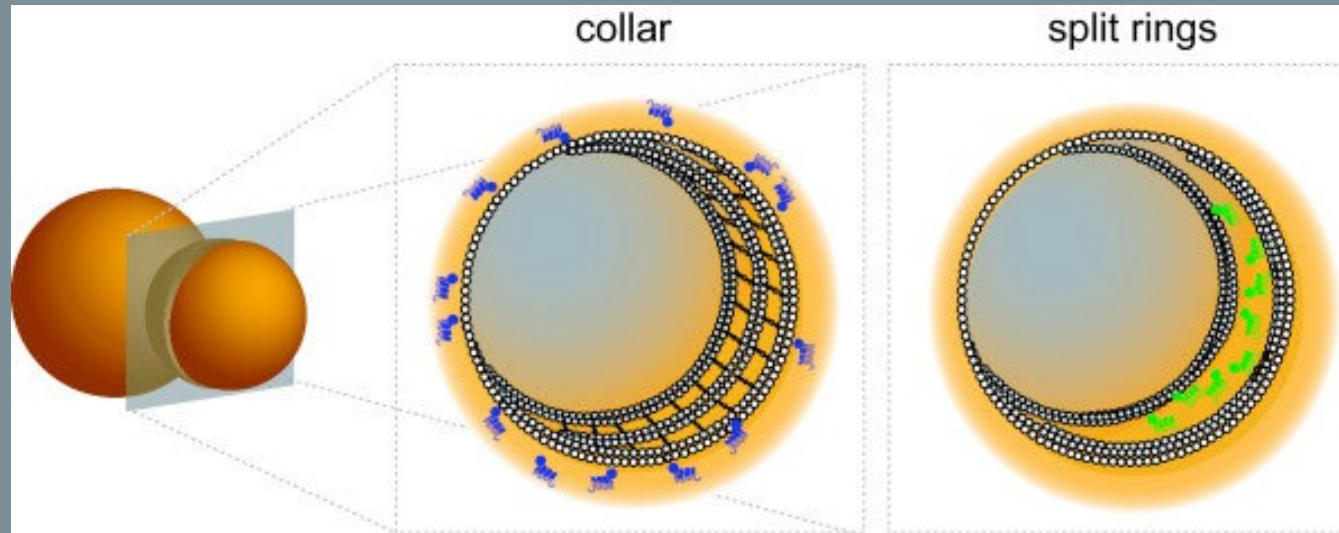
# Rôle de barrières de diffusion

## Exemple de la division cellulaire

Les septines, en établissant une barrière de diffusion lors de la croissance du bourgeon, jouent un rôle dans la polarité cellulaire

Avant la cytokinèse,  
des protéines (en bleu)  
sont retenues dans le bourgeon

Au début de la cytokinèse,  
ces mêmes protéines (en vert)  
sont alors accumulées au niveau du cou

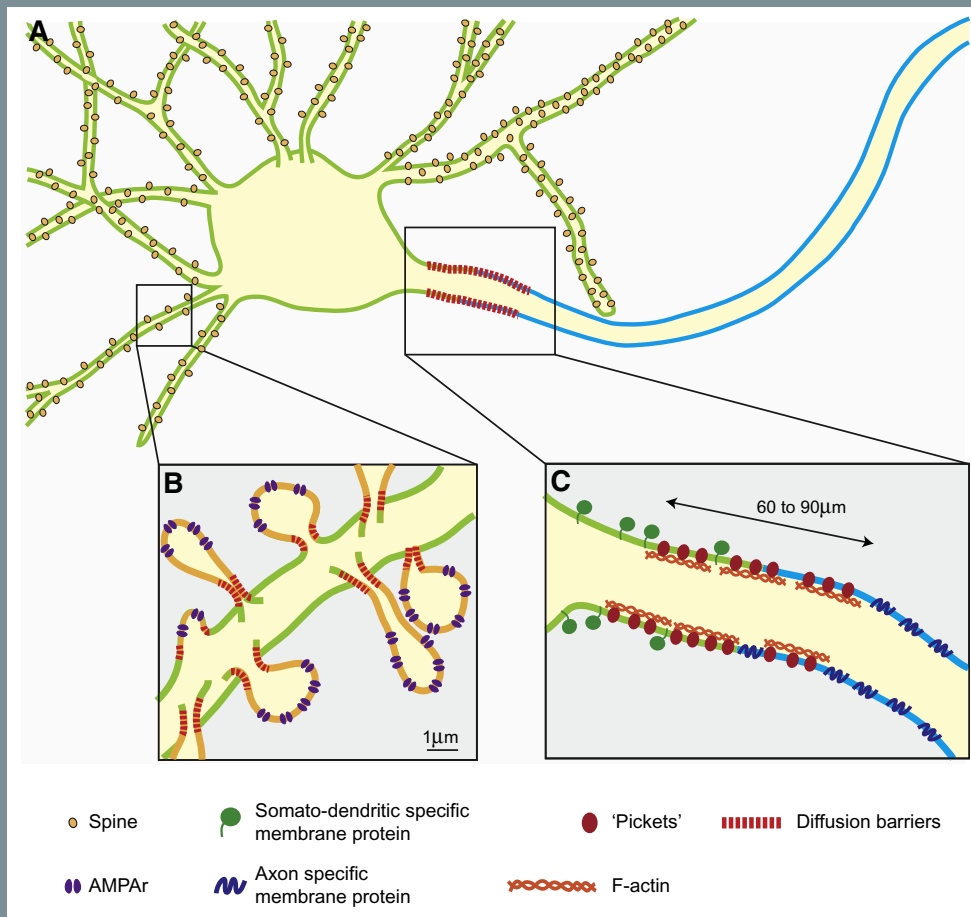


*McMurray and Thorner, Cell Div. (2009)*

# Rôle de barrières de diffusion

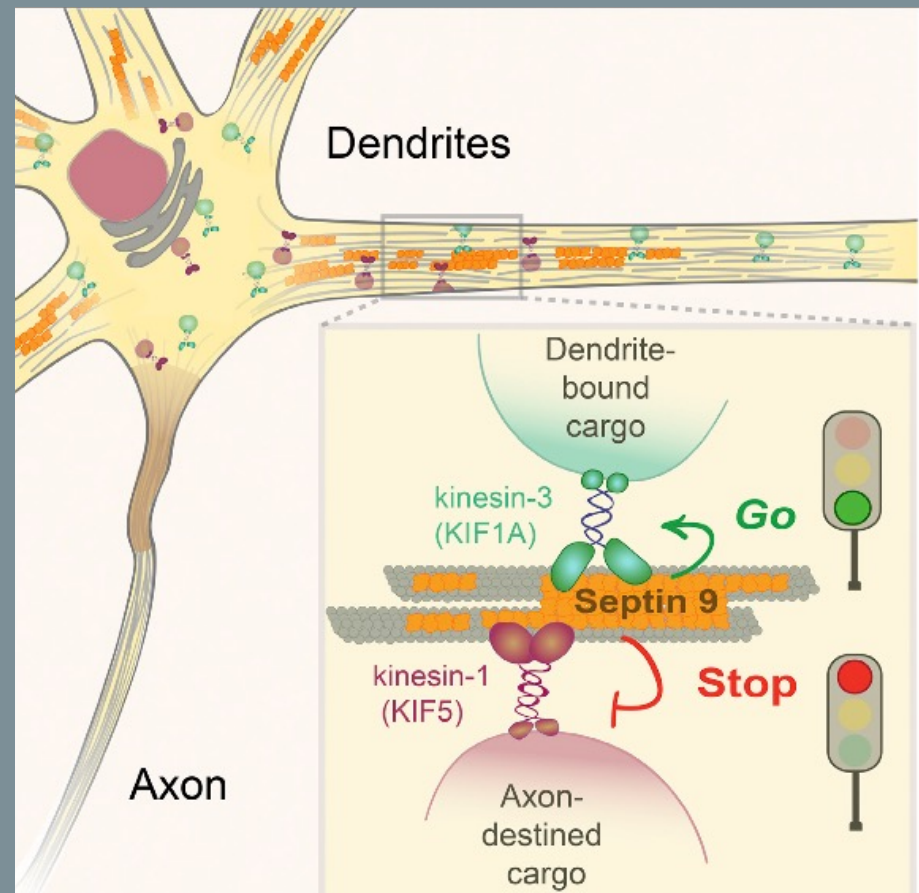
## Exemple des neurones

Les septines jouent un rôle important au niveau des dendrites



Caudron and Barral, *Dev. Cell* (2009)

Tri directionnel assuré par SEPT9 à l'entrée de la dendrite



Karasmanis et al., *Dev. Cell* (2018)

# IMPLICATION DES SEPTINES

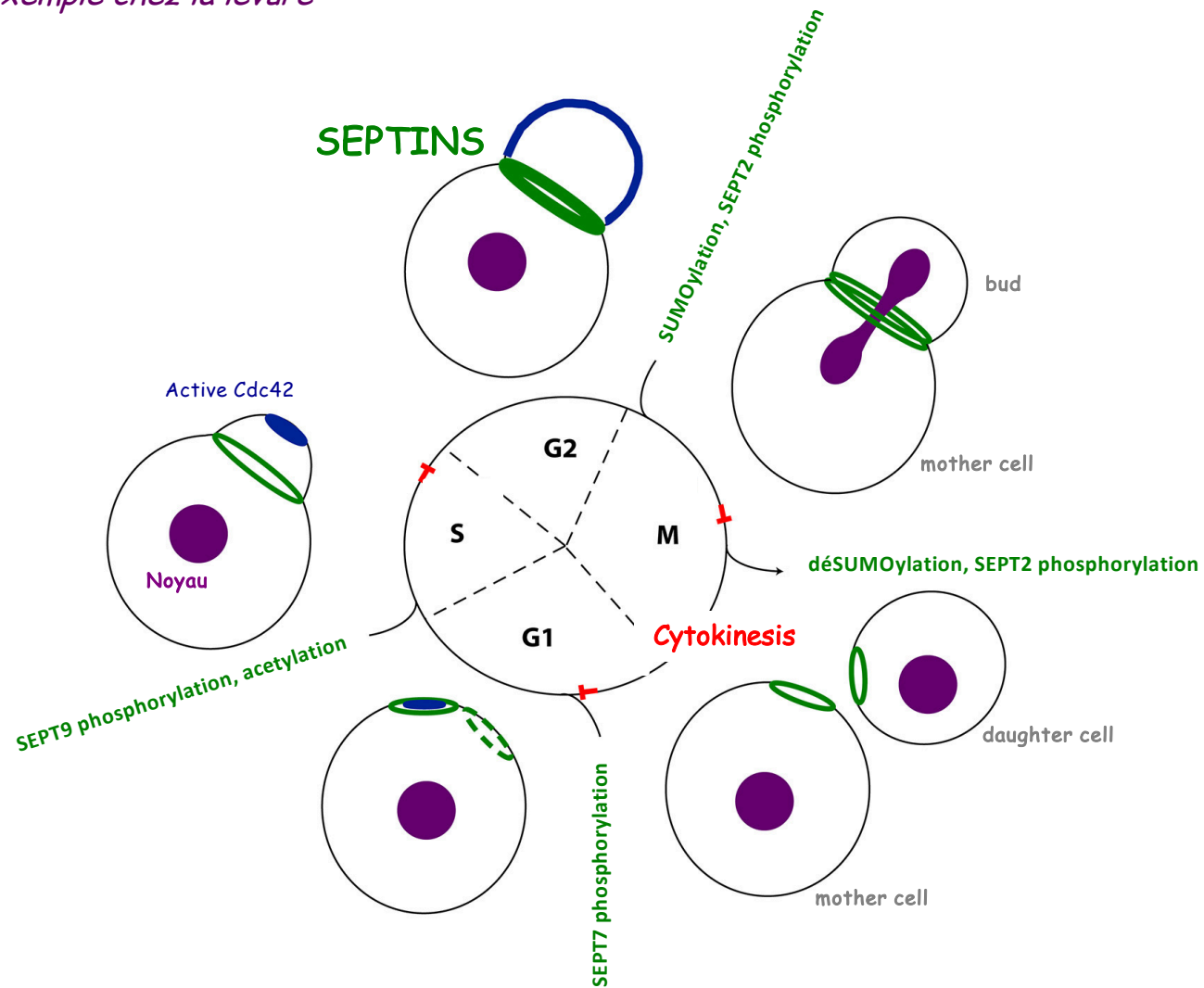
## *dans des processus cellulaires*

- ✓ Cytocinèse
- ✓ Trafic vésiculaire
- ✓ Polarité cellulaire
- ✓ Migration cellulaire
- ✓ Dynamique du cytosquelette
- ✓ Internalisation de pathogènes
- ✓ Apoptose
  
- ✓ Oncogenèse
- ✓ Neurodégénération
- ✓ ....

*see Peterson and Petty, Clin. Genet. (2010)*

# Division cellulaire

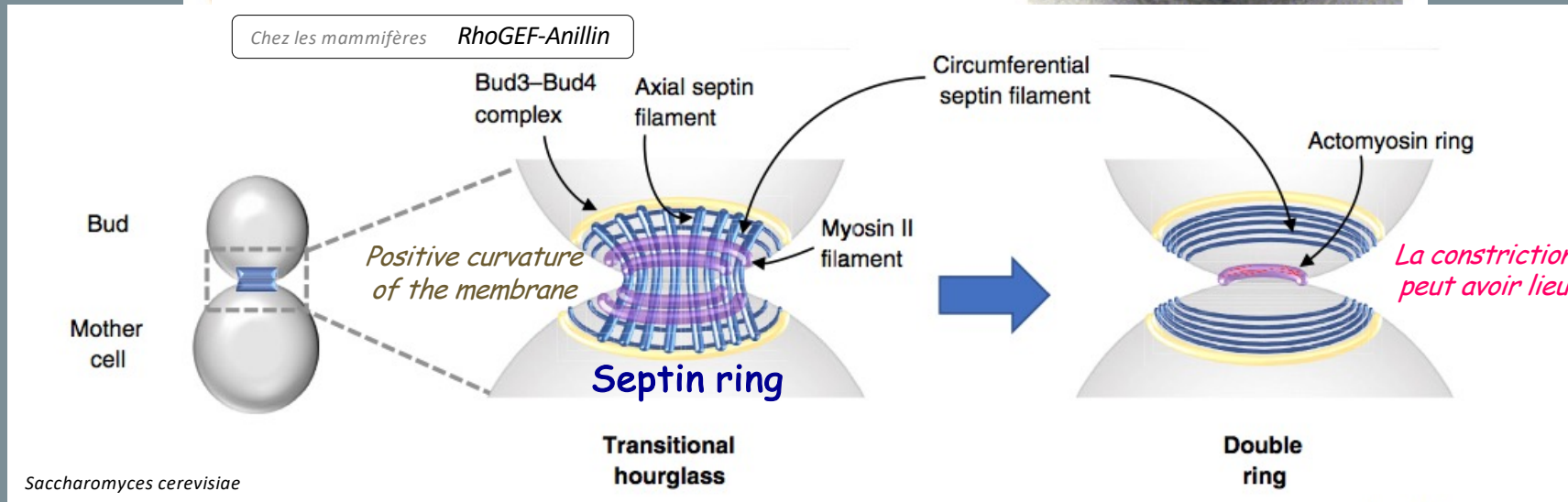
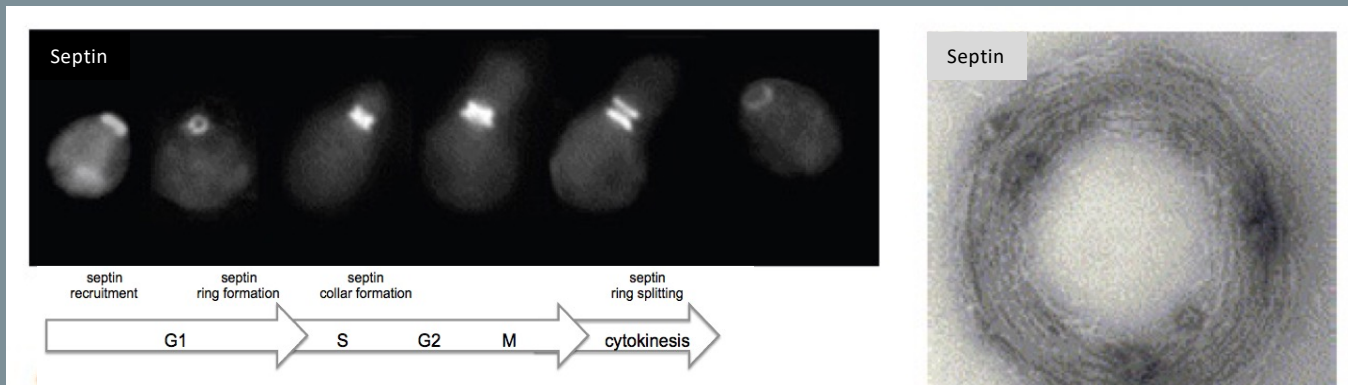
Exemple chez la levure



Glomb and Gronemeyer, *Front. Cell Dev. Biol.* (2016)



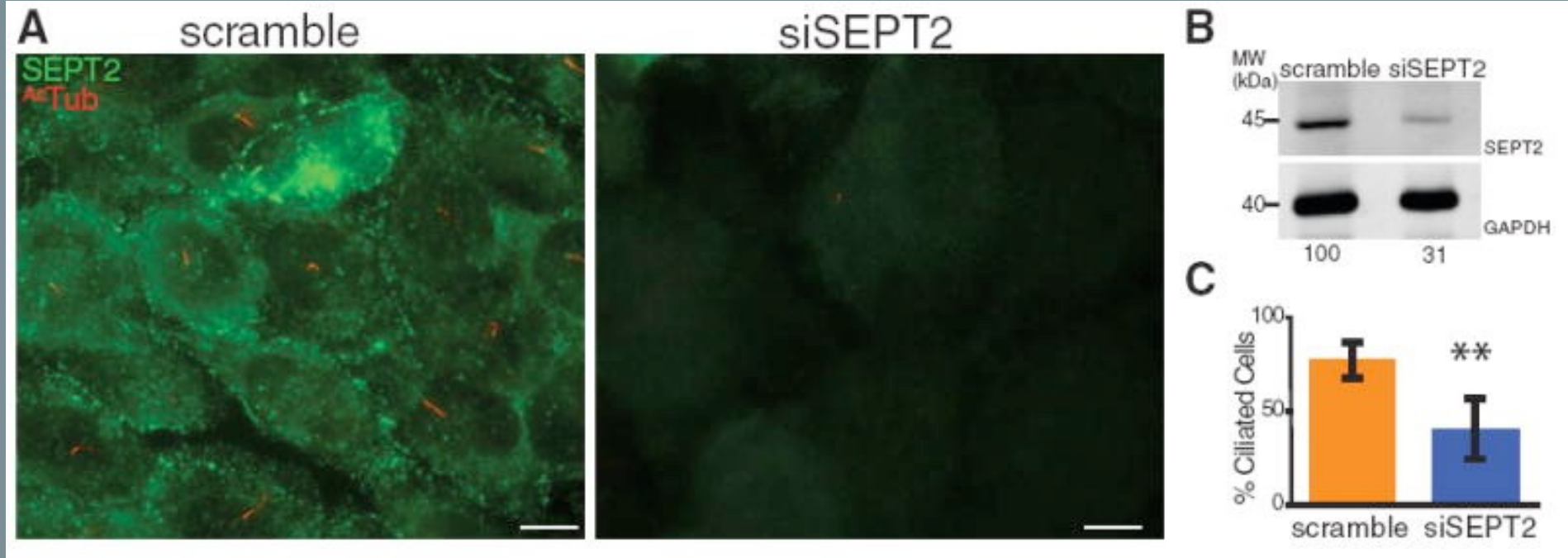
# Rôle crucial lors de la cytokinèse



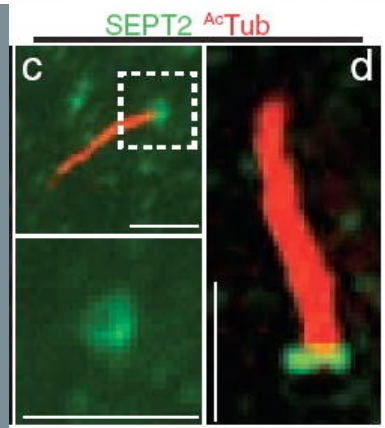
*L'extinction de Bud3-Bud4 perturbe l'organisation des filaments de septines*

Piatti, Curr. Biol. (2020)  
Chen et al., Curr. Biol. (2020)

# Intégrité du cil primaire



Hu et al., Science (2010)

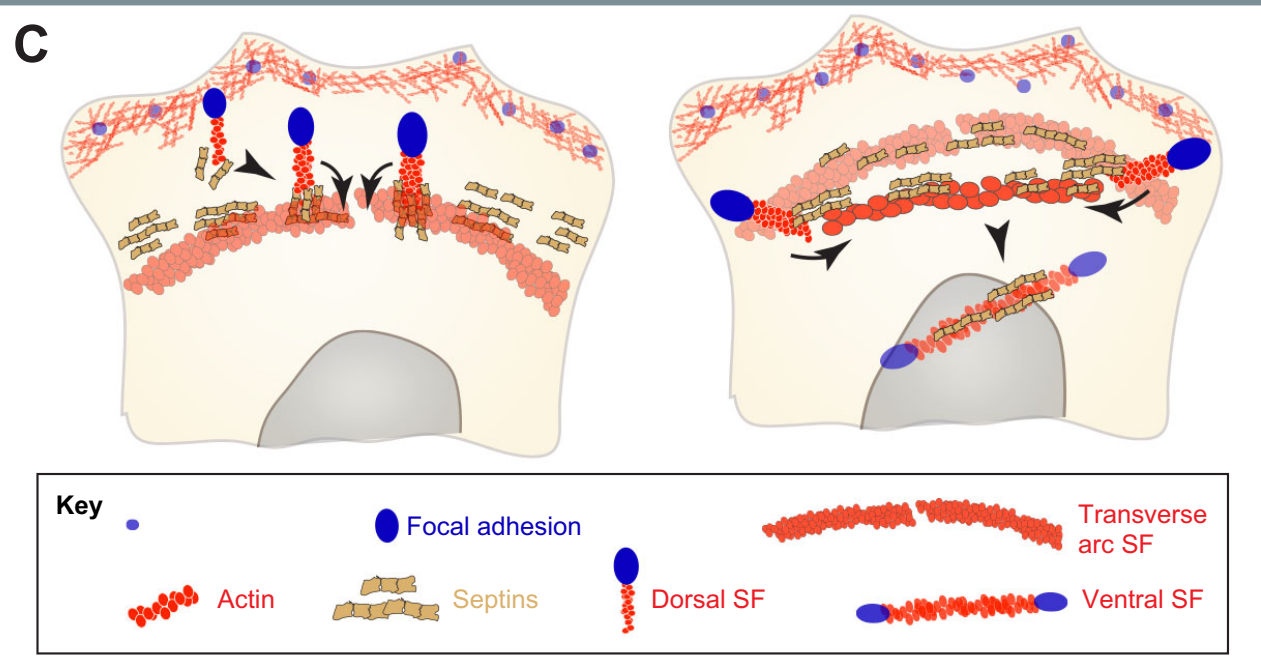
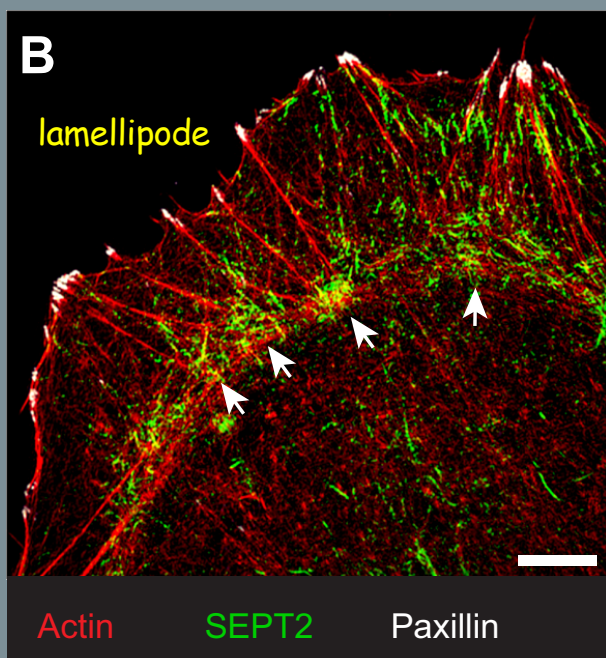


*Désorganiser cette barrière de diffusion à la base du cil résulte en une perte de localisation de protéines membranaires dans le cil, une inhibition de la voie de signalisation Sonic Hedgehog et une inhibition de la ciliogenèse*

# Migration

Certaines septines sont essentielles pour la migration de différents types cellulaires, dont les cellules épithéliales, les fibroblastes, les lymphocytes et les neurones

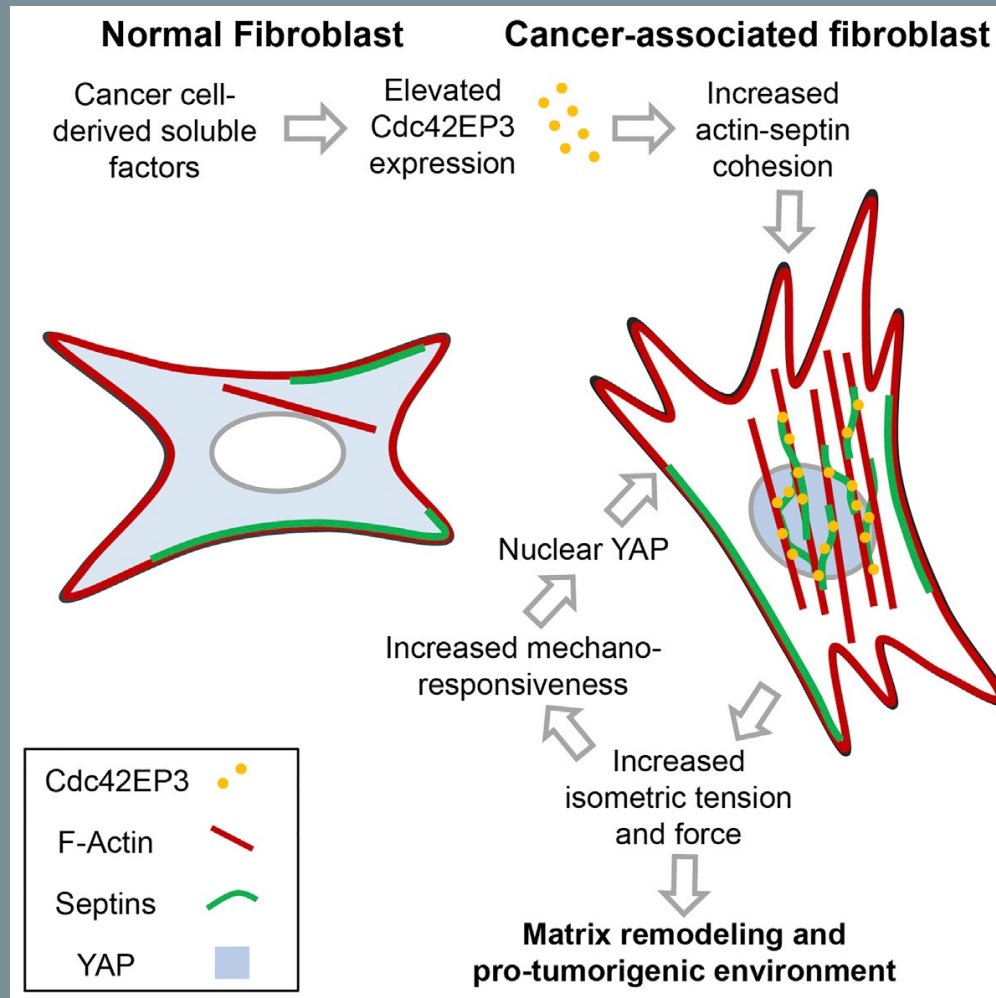
*Les septines coordonnent l'organisation et la contractilité de l'actomyosine au niveau du lamellipode*



Spiliotis, J. Cell Sci. (2018)

# Mécanotransduction

*Implication des septines dans la réponse aux changements de l'environnement cellulaire et la translocation nucléaire de YAP, un régulateur de l'expression génique*



Autre exemple de coordination entre les cytosquelettes d'actine et de septine

*Activation des fibroblastes → CAFs*

*Activité protumorigénique*

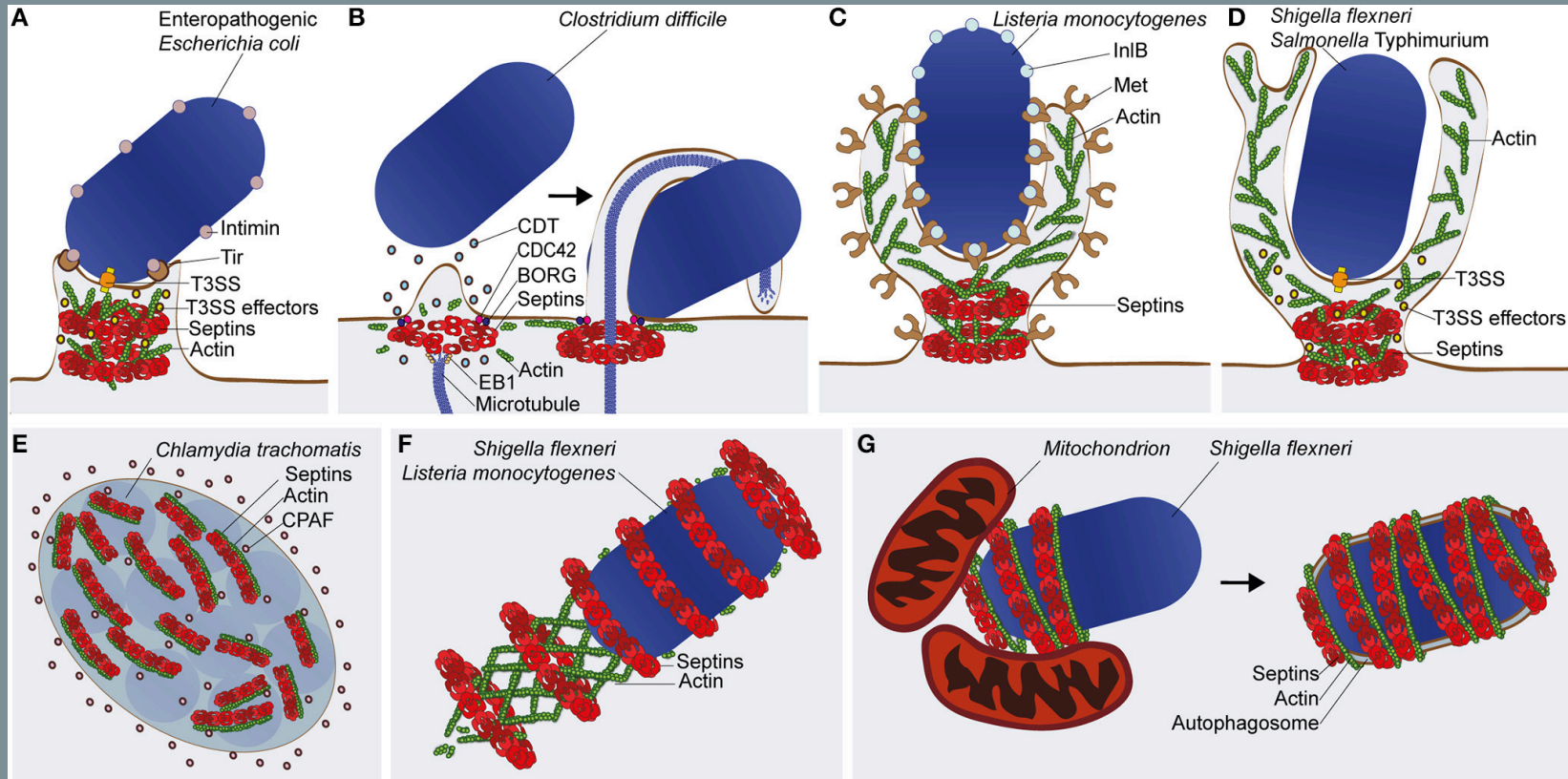
# Internalisation de pathogènes

Les septines facilitent soit l'internalisation, soit la dégradation par autophagie

Anneaux remodelent l'actine sous-corticale

Interaction avec EB1 permet de rediriger la polymérisation du microtubule

Structures en anneaux modifient la membrane et facilitent l'entrée de la bactérie



Forment un manteau autour de la vacuole d'inclusion

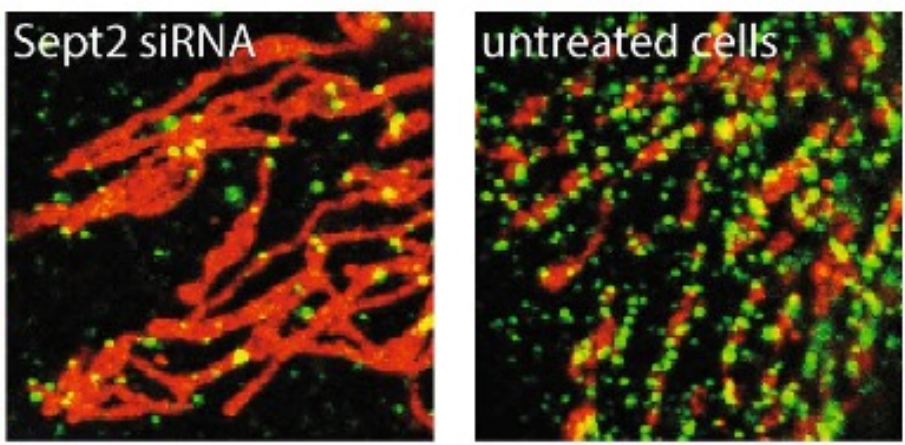
Rôle inconnu des anneaux de septines au niveau de la queue d'actine

Assemblage en structure de type cage  
Restriction de la réplication bactérienne par autophagie

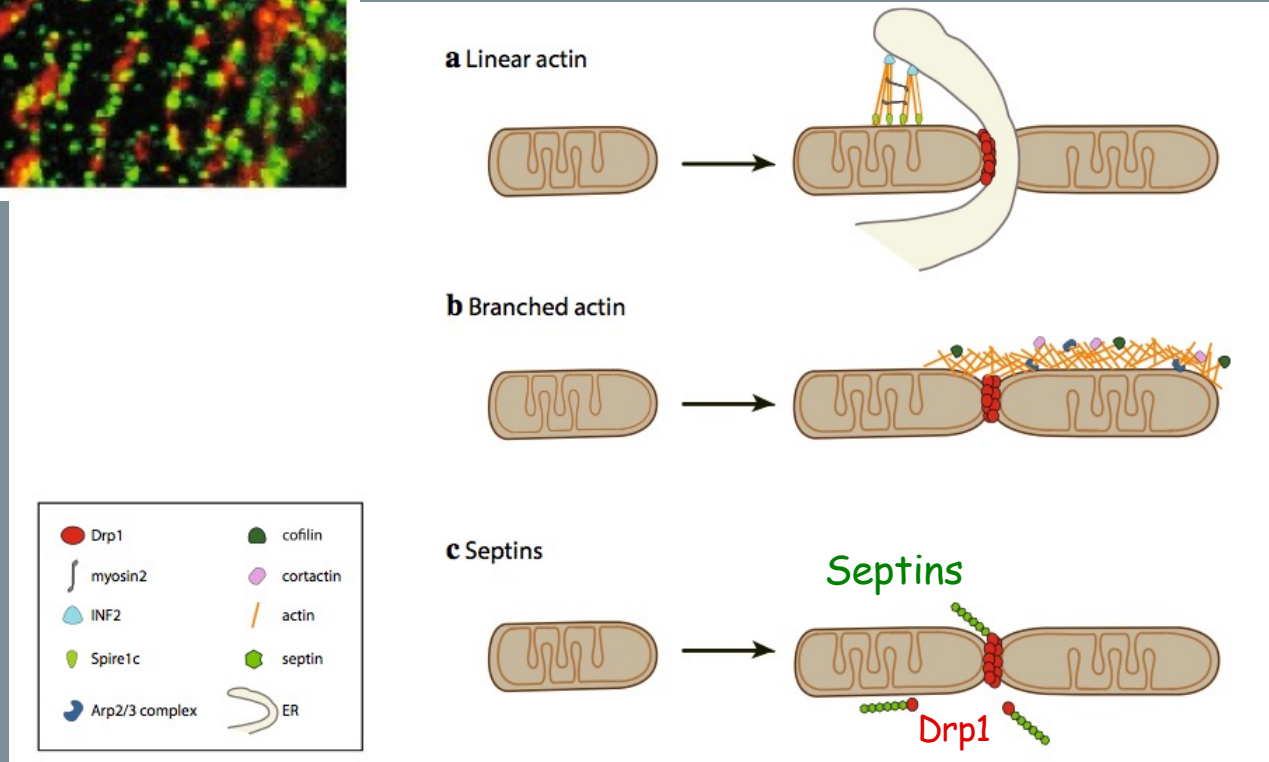
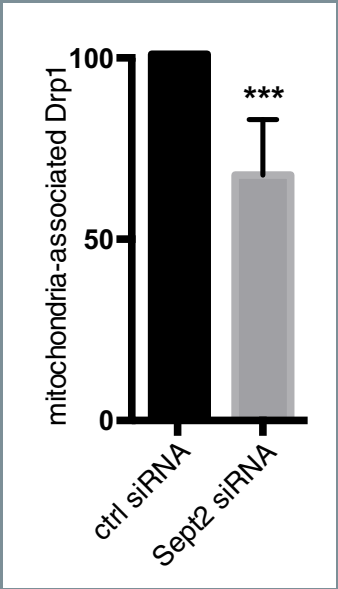
Torraca and Mostowy, Front. Cell Dev. Biol. (2016)

# Fission mitochondriale

Mitochondria/Drp1



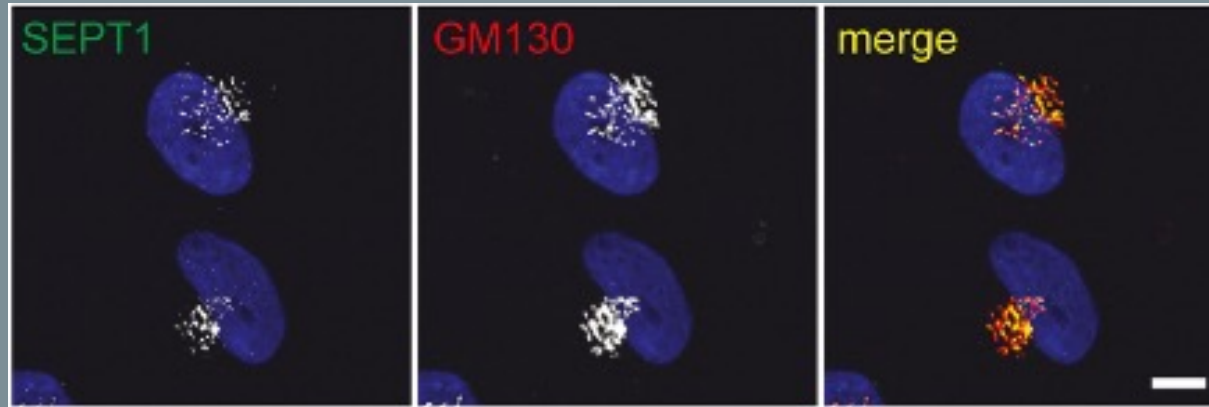
Pagliuso et al., EMBO Rep. (2017)



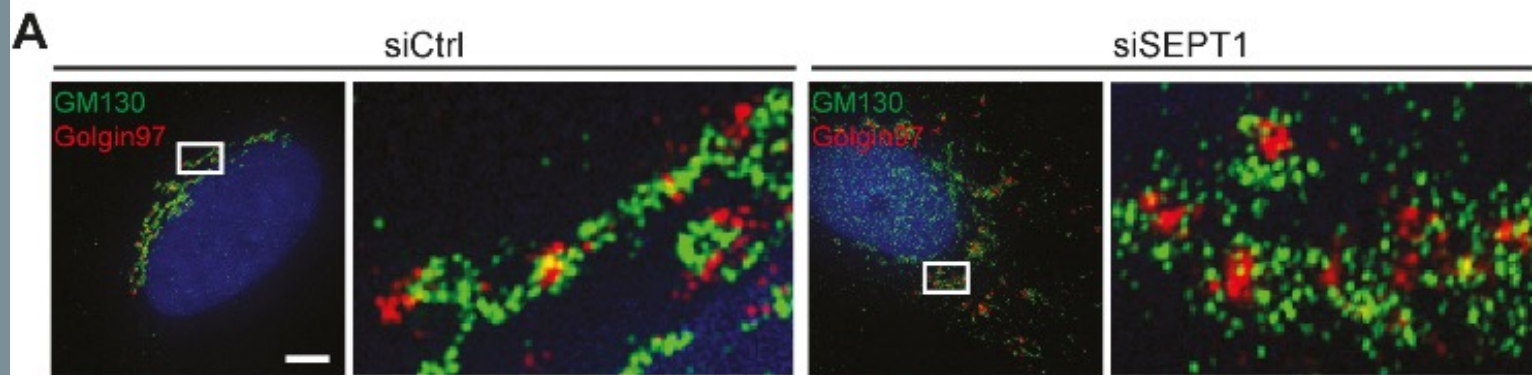
- Drp1
- cofilin
- ∫ myosin2
- cortactin
- INF2
- actin
- Spire1c
- septin
- Arp2/3 complex
- ER

La localisation mitochondriale de Drp1 dépend des septines

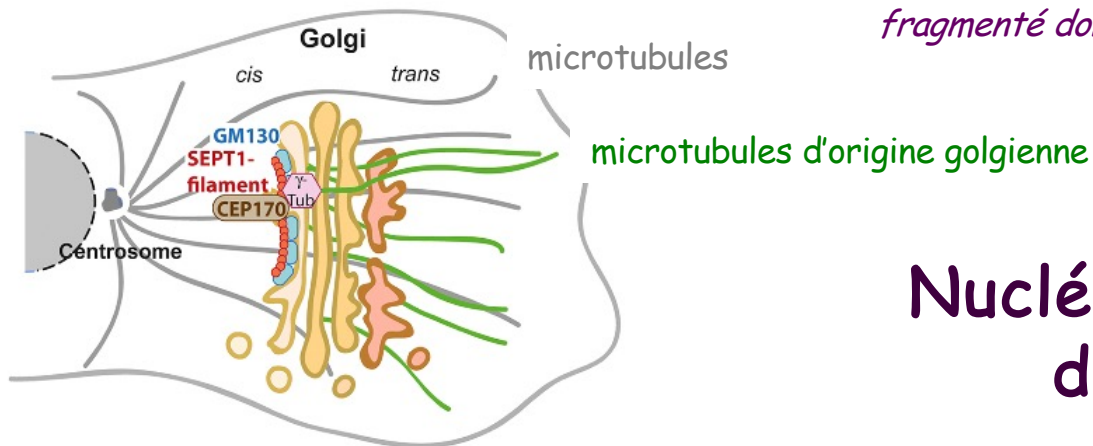
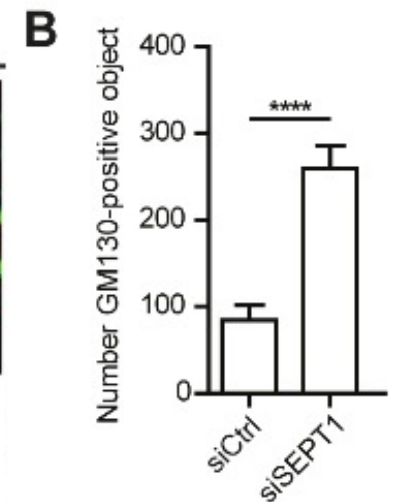
# Maintien de l'intégrité du Golgi



Song et al., J. Cell Sci. (2019)



*En l'absence de SEPT1, le Golgi est fragmenté donc désorganisé*



**Nucléation de microtubules d'origine golgienne**

# Régulation de la stabilité des protéines

Septin- regulated protein	Septin(s) involved in regulation	Protein-septin interaction	Effect(s) of septins on protein stability	Molecular mechanism of septin-mediated effect	References
LCA	Septin 2 Septin 3 Septin 5 Septin 6 Septin 7 Septin 9 Septin 11	Dileucine motif (428L/429L) required for binding	Protect from ubiquitylation-dependent degradation	Unknown	Vagin et al., 2014
EGFR	Septin 9 Septin 2 Septin 7	Not demonstrated	Protects from ubiquitylation and degradation	Septin 9 competes with CBL for binding to CIN85	Diesenberg et al., 2015
<b>ErbB2</b>	Septin 2 Septin 9 Septin 7	Multiprotein complex with several septins	Protect from ubiquitylation and lysosomal degradation	Unknown	Marcus et al., 2016
<b>HIF-1<math>\alpha</math></b>	Septin 9	GTPase domain of septin 9 required for interaction	Protects from ubiquitylation and degradation	Septin 9 competes for RACK1 binding to HIF-1 $\alpha$	Amir et al., 2006, 2009; Golan and Mabeesh, 2013; Vardi-Oknin et al., 2013
MET	Septin 2 Septin 11	Unknown	Differently modulate surface expression and association with the cytoskeleton	Unknown	Mostowy et al., 2011
<b>JNK</b>	Septin 9	GTPase domain of septin 9 required for interaction	Protects from degradation	Unknown	Gonzalez et al., 2009

Vagin and Beenhouwer, *Front. Cell Dev. Biol.* (2016)



# Cancérogenèse

- SEPT5, partenaire de translocation du gène *MLL* dans des leucémies aiguës myéloïdes

*Megonigal et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998)*

- Puis SEPT9, SEPT6, SEPT2 et SEPT11 également identifiées comme partenaires de fusion

*Osakal et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1999)*

Oncogenèse

Au moins 18 isoformes de SEPT9

SEPT9

Isoformes longues → SEPT9\_i1 and SEPT9\_i3

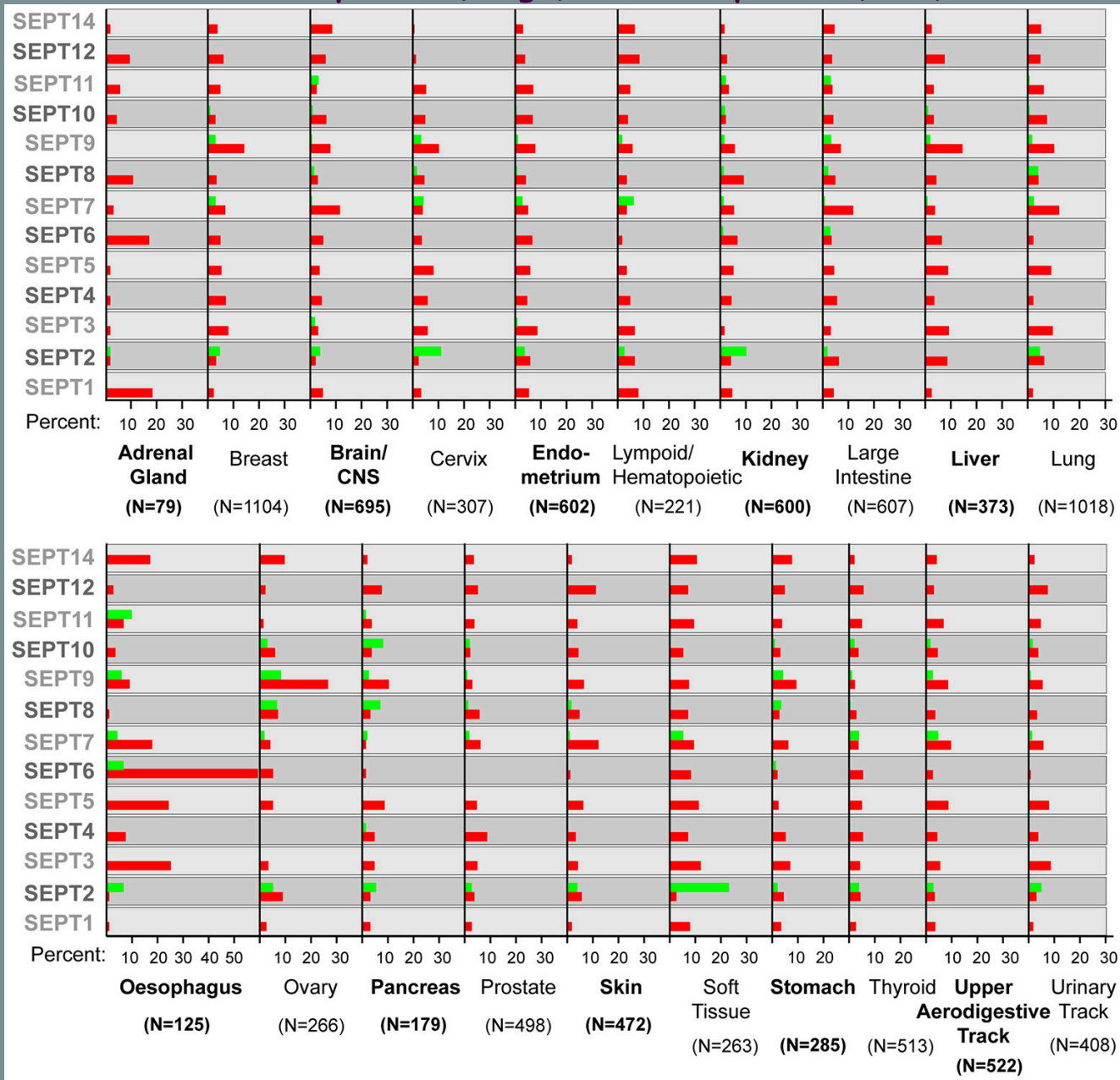
Isoformes courtes

**Biomarqueur pour le cancer colorectal**

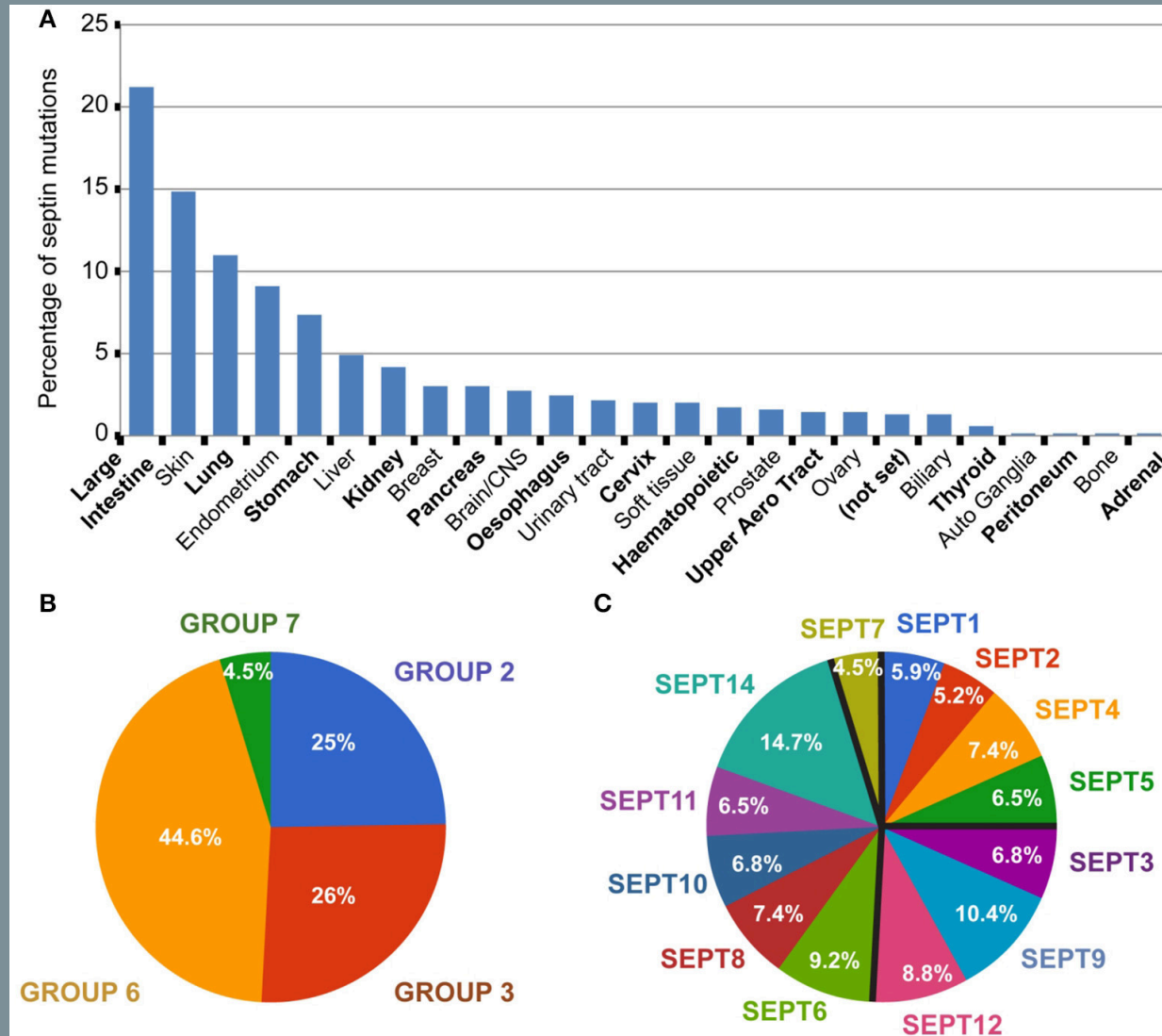
*ADN méthylé de SEPT9 circulant dans le plasma*

*Grutzmann et al., PLoS One (2008)*

## Pourcentage d'échantillons de tumeurs, dans lesquels une septine est surexprimée (rouge) ou sous-exprimée (vert)



## Pourcentages de mutations faux-sens retrouvées dans les gènes de septines dans les cancers humains

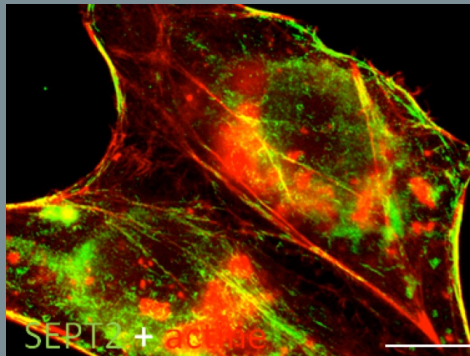


Angelis and Spiliotis, *Front. Cell Dev. Biol.* (2016)

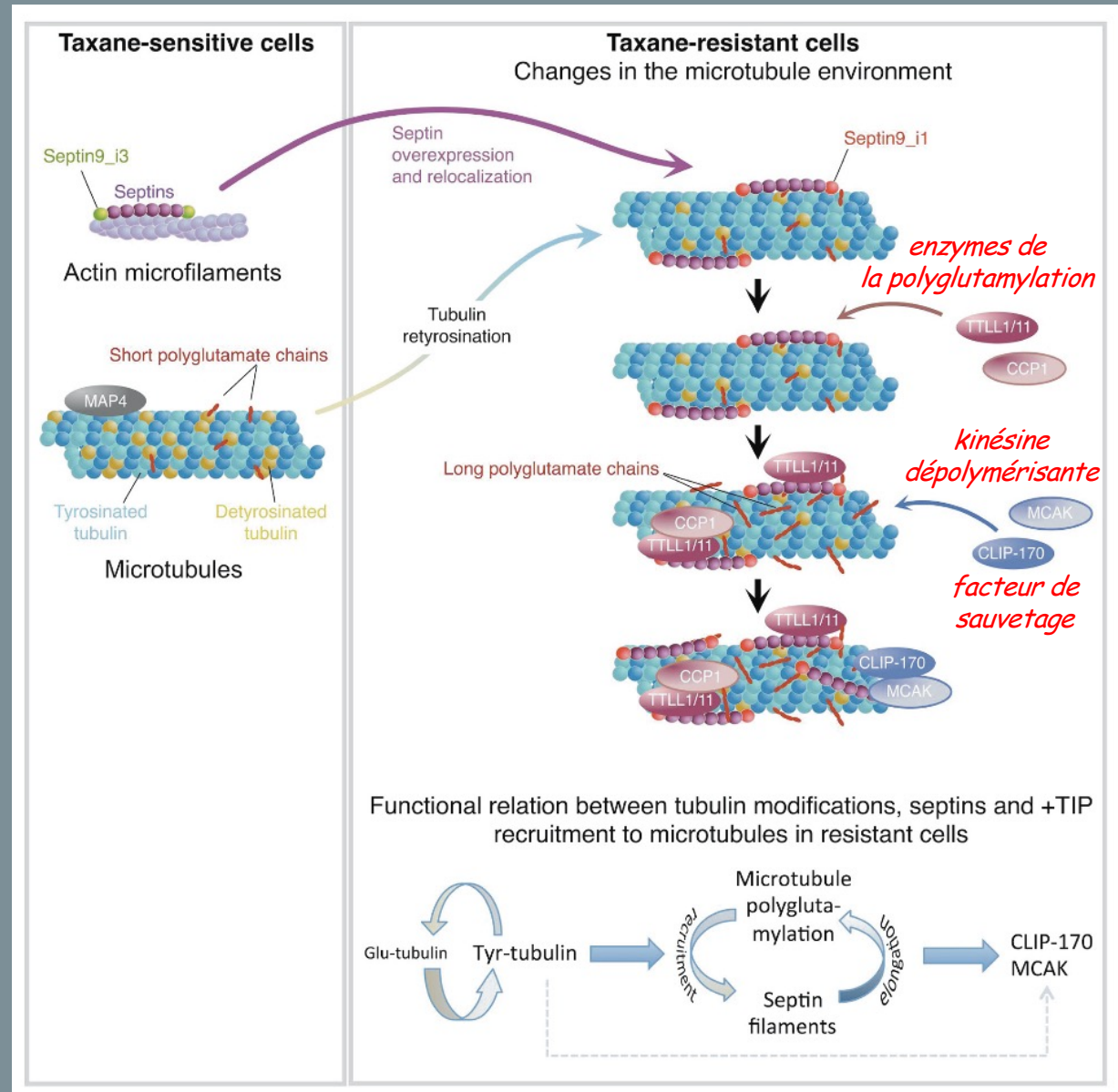
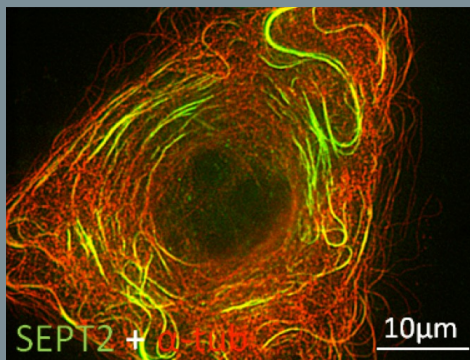
# Implication dans la résistance aux taxanes

## Restauration de la dynamique microtubulaire

Sensitive cells



Resistant cells



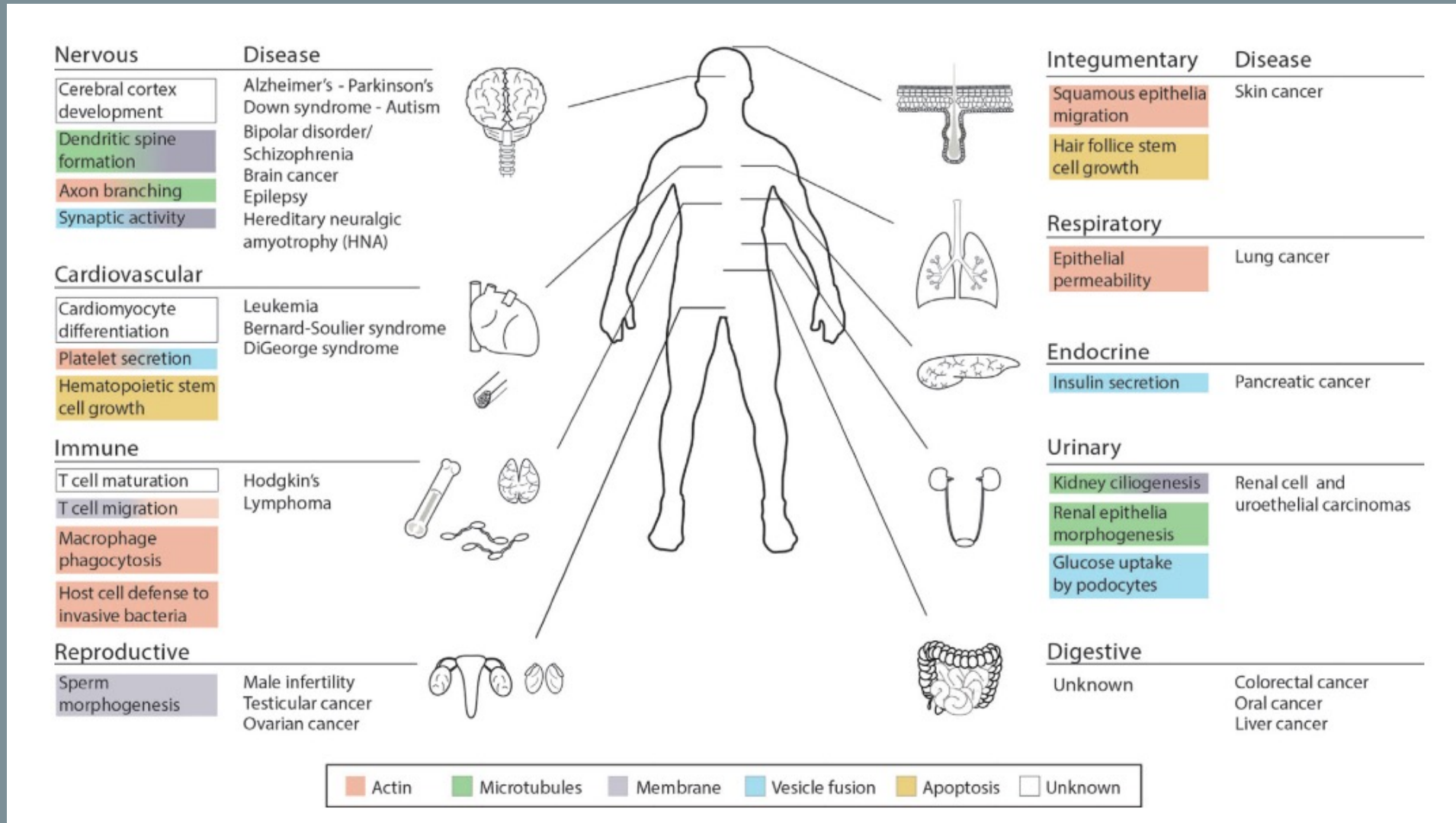
Froidevaux-Klipfel et al., *Proteomics* (2011)

Froidevaux-Klipfel et al., *Oncotarget* (2015)

Targa et al., *Cell Death & Disease* (2019)

Salameh et al., *Current Biology* (2021)

# Septines et pathologies humaines



Dolat et al., Biol. Chem. (2014)

FIN