



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**  
**MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

---

---

**"SEPTINAS, UN NOVEDOSO COMPONENTE DEL CITOESQUELETO"**

**T E S I S**  
**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**  
**MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

**PRESENTA:**

**BRENDA TATIANA ÁNGELES MARÍN**

**ASESORES: DRA. SAMANTHA JARDON XICOTENCATL**

**DR. CARLOS GERARDO GARCÍA TOVAR**

**CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX. NOVIEMBRE 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **A S E S O R E S D E T E S I S**

### **Dra. Samantha Jardon Xicotencatl**

Laboratorio 4 “Biología Celular y Morfología Veterinaria”.

Unidad de Investigación Multidisciplinaria.

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Campo 4.

Universidad Nacional Autónoma de México.

### **Dr. Carlos Gerardo García Tovar**

Laboratorio 4 “Biología Celular y Morfología Veterinaria”.

Unidad de Investigación Multidisciplinaria.

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Campo 4.

Universidad Nacional Autónoma de México.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	4
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	5
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	6
<b>II. ANTECEDENTES</b>	8
<b>III. JUSTIFICACIÓN</b>	10
<b>IV. OBJETIVOS</b>	10
4.1 Objetivo general	10
4.2 Objetivos particulares	10
<b>V. METODOLOGÍA</b>	11
<b>VI. RESULTADOS DE LA REVISIÓN</b>	12
<b>VII. CONCLUSIONES</b>	31
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	32

## **RESUMEN**

En el presente trabajo, hablaremos de las septinas, las cuales son una gran familia de proteínas altamente conservadas en células eucariotas que últimamente han estado bajo estudios minuciosos porque parecen ser un nuevo componente del citoesqueleto celular. Se realizaron búsquedas de información en diversas bases de datos tales como SciELO, Elsevier, Medline, PubMed, de éstas se escogieron los artículos en donde se exponen los resultados de estudios relacionados con la gran familia de proteínas Septinas como partícipes de las diferentes funciones del citoesqueleto.

En la mayoría de la literatura recabada, se describe su estudio más frecuentemente en hongos/levaduras, en mediana medida se describe en enfermedades que afectan al ser humano y en mucho menor medida se recabó información respecto al campo de la Medicina Veterinaria.

La microscopía de fluorescencia ha revolucionado nuestro conocimiento del citoesqueleto, permitiendo su visualización en células vivas. A la fecha las septinas se consideran como un cuarto elemento del citoesqueleto a las proteínas septinas. Sin embargo, debido a su compleja estructura, se sugiere que la función de las septinas aún no está descrita en su totalidad. Por eso, el camino de la investigación aún tiene mucho campo por estudiar, ya que, de tener esos avances en información, la medicina en general tendría ventajas para diagnóstico de diversas enfermedades en humanos y animales.

## LISTAS DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Título</b>	<b>página</b>
<i>Figura 1.</i>	Principales actividades del citoesqueleto en tres diferentes células no musculares.	13
<i>Figura 2.</i>	Propiedades de los microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios.	16
<i>Figura 3.</i>	Un modelo de arquitectura de Septinas y dinámica de remodelación durante el ciclo celular.	18
<i>Figura 4.</i>	Citoesqueleto de septinas.	20

## I. INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista evolutivo un organismo unicelular es simplemente una estructura dentro de la cual se realizan las funciones vitales básicas de nutrición y reproducción. Dicho organismo, en adaptación al medio, y para poder crecer y optimizar sus funciones, va desarrollando mecanismos para interactuar con otros organismos (Sacanelles & Garay, 2017).

Existen diferentes organismos, estos se clasifican en:

- Procariontes: Estos presentan una serie de capas bien definidas y carecen de un núcleo definido, se reproducen rápidamente por fisión y por un mecanismo que intercambia material genético, característica que les permite evolucionar rápidamente.
- Eucariotas: Se dividen generalmente por mitosis y presentan membranas internas que rodean al material genético formando el núcleo celular o estructuras subcelulares denominadas organelos, que aíslan el resto del citoplasma y realizan funciones especializadas (Sacanelles & Garay, 2017).

Los avances en la microscopía y en otras técnicas de investigación, han puesto de manifiesto, que el interior de una célula eucariota está altamente estructurado. La gran diversidad celular que existe, no solo en un organismo sino entre las distintas formas de vida tiene un componente en común: un armazón intracelular llamado citoesqueleto. (Becker, et al., 2007).

El término citoesqueleto, expresa de una manera acertada la función de esta red de polímeros, que es la de proporcionar una estructura arquitectónica a las células eucariotas, este armazón brinda soporte y estructura a la célula, organización interna e interacción con el exterior, movimiento, entre otras (Alberts, et al., 2012).

Durante el periodo de 1975 y 1979 el grupo dirigido por Keith Porter demostró que el citoplasma de los eucariontes está formado por una red de filamentos que pueden anclarse a la membrana celular o radiar del centro de la célula hacia la periferia o viceversa, estructura conocida como citoesqueleto (Sacanelles & Garay, 2017).

Este armazón está formado por tres componentes: filamentos de actina, microtúbulos y filamentos intermedios. Cada uno de estos elementos estructurales del citoesqueleto tiene un tamaño, distribución intracelular y características, cada uno se origina por la polimerización de un tipo de subunidad diferente (Becker, et al., 2007).

El citoesqueleto gobierna la posición y movimiento de vesículas y organelos, y controla cambios dinámicos de la forma, polaridad y movimiento celular. Esta estructura se consideró como característica exclusiva de los eucariontes, idea que cambió drásticamente en la década de los 1990, cuando se descubrió que los procariontes poseen proteínas homólogas a tubulina y actina (Sacanelles & Garay, 2017).

Los avances tecnológicos han permitido la generación de nueva información acerca de estas importantes estructuras de la célula, sugiriendo la existencia de un cuarto componente: las septinas, las cuales se han identificado en prácticamente todas las células eucariontes, exceptuando las plantas, siendo en las levaduras la especie más estudiada (Mostowy & Cossart, 2012 ; Sacanelles & Garay, 2017).

Las septinas toman un rol importante en el citoesqueleto celular, ya que participa de la misma manera que las anteriores proteínas mencionadas (Sacanelles & Garay, 2017).

Aunque se han realizado avances significativos en la comprensión de la función de las septinas, aún hay mucho que aprender sobre estas proteínas y su papel en la biología celular. La investigación continua en el campo de las septinas, ya que tiene el potencial de proporcionar información valiosa sobre los procesos celulares y la patogénesis de enfermedades humanas, lo que podría conducir al desarrollo de nuevas terapias y tratamientos (Estey, et al., 2011).

Los grupos de las septinas de diferentes organismos van a variar en número y composición, todos estos grupos estudiados poseen la capacidad de formar filamentos, que son necesarios para la formación de estructuras más complejas. Las septinas han tenido diversos roles y se han dado a conocer por las investigaciones realizadas por distintos autores, como por ejemplo como biomarcadores, los cuales son usados como una herramienta predictiva utilizada para la detección y el diagnóstico de una enfermedad, siendo un predictor de pronóstico o como indicador para una terapia de tratamiento

dirigida. Estos son utilizados de manera clínica, para así mejorar la calidad de vida o esperanza de ésta, detectando diferentes enfermedades (Gruyter, 2011).

## II. ANTECEDENTES

La arquitectura de la célula eucariota posee un componente imprescindible denominado citoesqueleto. El citoesqueleto es una red compleja de proteínas que pueden anclarse a la membrana celular o radiar del centro de la célula hacia la periferia o viceversa. Su función mecánica es particularmente importante en las células animales, donde no existe una pared celular que dé consistencia a las células. Sin el citoesqueleto, la célula se rompería puesto que la membrana es básicamente una lámina lipídica (Montagna & Bejerano, 2015).

El citoesqueleto controla cambios dinámicos de la forma, polaridad y movimiento celular, permite a la célula adoptar diferentes formas, organizar los distintos componentes regulando la posición y movimiento de vesículas y organelos. (Sacanelles & Garay, 2017) El análisis del movimiento y de las fluctuaciones en las formas de los filamentos del citoesqueleto permite estudiar las propiedades mecánicas relevantes a su función biológica (Alberts, et al., 2012; Delorme-Axford & Coyne, 2011; Sacanelles & Garay, 2017).

Los filamentos de actina y los microtúbulos son polímeros compuestos por un único tipo de proteína (*actina y tubulina, respectivamente*), mientras que los filamentos intermedios son diversos, más de 50 proteínas de filamentos intermedios han sido identificadas y clasificadas en grupos basados en similitudes en sus secuencias de aminoácidos. Estos tres tipos de filamentos abarcan grandes longitudes en las células, ya que están formados por dos o más protofilamentos, que permite la interacción entre éstos y sus subunidades, lo cual determina que la polimerización y despolimerización ocurra sólo por la adición o sustracción de monómeros en los extremos y no mediante la ruptura o quiebre de los filamentos (Sacanelles & Garay, 2017; Macías, et al., 2016; Alberts, et al., 2012). Actualmente se ha reportado la existencia de un cuarto elemento del citoesqueleto: las proteínas septinas (Woods & Gladfelter, 2021).

Durante la década de 1970 se encontraron por primera vez “mutantes” que no lograban mantener el proceso de la citocinesis de la levadura en formación, además se encontró que las proteínas mutadas en condiciones normales se ensamblan en estructuras filamentosas y anillos ubicados en el huso mitótico de la célula madre (Gruyter, 2011).

En la década de 1980, surgió el término de “septina” en el laboratorio del Dr. Pringley que se usó por primera vez en el artículo publicado en el contexto en el que ahora lo emplean generalmente (Gruyter, 2011).

Las septinas son consideradas como un componente del citoesqueleto que se asocia a los demás elementos del mismo para adoptar distintos arreglos estructurales; sin embargo, sus funciones en la célula animal no están completamente descritas, debido a su compleja estructura. Están altamente conservadas en eucariotas superiores y ausentes en plantas. (Cao, et al., 2007; Montagna & Bejerano, 2015; Mostowy & Cossart, 2012; Woods & Gladfelter, 2021).

Según Leland Hatwell, ganador del Premio Nobel en 2001, las septinas son una gran familia de genes conservados evolutivamente que codifican las proteínas con funciones más allá de la citocinesis (Hall & Rusell, 2011).

Otra información sugiere que la capacidad de las septinas en levaduras para formar filamentos es esencial para la supervivencia. De hecho, anular su capacidad de formar filamentos conduce a la localización incorrecta en la membrana plasmática y provoca la muerte celular (Alberts, et Al., 2012).

Además, se han identificado 14 genes ortólogos de septinas, y los genes se comparten en dominios que son exclusivos de esa familia (Cao, et al., 2007).

Con el surgimiento de los estudios genéticos y citológicos, se reveló que los anillos de septinas podrían funcionar como puntos de referencia especiales para establecer y mantener la polaridad celular actuando como barreras de difusión para segregar moléculas corticales entre la madre y la yema y cómo andamios para incluir otras proteínas o estructuras subcelulares de orden superior (Weirich, et al., 2008).

Dentro de los estudios bioquímicos de las septinas han sido identificados al menos tres genes, los cuales son los más complejos: SEPT 4/5/8, SEPT 7/9b/11, SEPT 2/6/7. La

cristalografía de rayos X y microscopía electrónica, revelaron que las septinas se unen a nucleótidos por lo que podrían asociarse a ciertos oncogenes (Gruyter, 2011)

### **III. JUSTIFICACIÓN**

Dada que la información acerca de las septinas está mayormente descrita en levaduras, en este trabajo se realiza una revisión que concentre la información de este cuarto componente del citoesqueleto en mamíferos, con la finalidad de generar más interés en la investigación de este componente y la aplicación en el campo de la biología celular en medicina veterinaria.

Este trabajo permitirá recolectar la información necesaria y los conceptos e investigaciones de diferentes autores, para poder así conocer y analizar el enfoque de las septinas y cuál es su relación con el citoesqueleto celular y cómo influye en éste, para así poder conocer de mejor manera su funcionamiento y el papel que cumplen en las diferentes funciones celulares.

### **IV. OBJETIVOS**

#### *4.1 Objetivo general*

Realizar una revisión actualizada sobre la familia de septinas como elemento novedoso del citoesqueleto, su estructura y función.

#### *4.2 Objetivos particulares*

- Conocer el funcionamiento de los buscadores de publicaciones científicas más usados a nivel mundial y la importancia del empleo de las "palabras clave" en la búsqueda y selección de material de consulta científica.
- Recopilar información publicada acerca de la estructura de la septina, a través de la consulta de diversas fuentes de información como revistas, artículos científicos, libros y trabajos académicos previos.
- Analizar, sintetizar, comparar e integrar la información recopilada para proporcionar una visión actual sobre la estructura y función de las septinas, y su relación con los demás componentes del citoesqueleto.

- Definir el rol de las septinas en la citoarquitectura y su posible relación con enfermedades de impacto veterinario.

## V. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de literatura en las bases: PubMed, Google académico, Elsevier y SciELO de las cuales se seleccionaron artículos relevantes acerca de la familia de las septinas como componente del citoesqueleto, poniendo especial interés en los diferentes estudios en el campo veterinario.

Con base a una primera búsqueda se eligieron los artículos con las primeras publicaciones sobre el tema y posterior a ello se delimitó un periodo de quince años para la búsqueda de información actual.

Para la búsqueda de información se emplearon las palabras clave: "citoesqueleto, elementos del citoesqueleto y septinas" (septins, cytoskeleton, cytoskeletal elements).

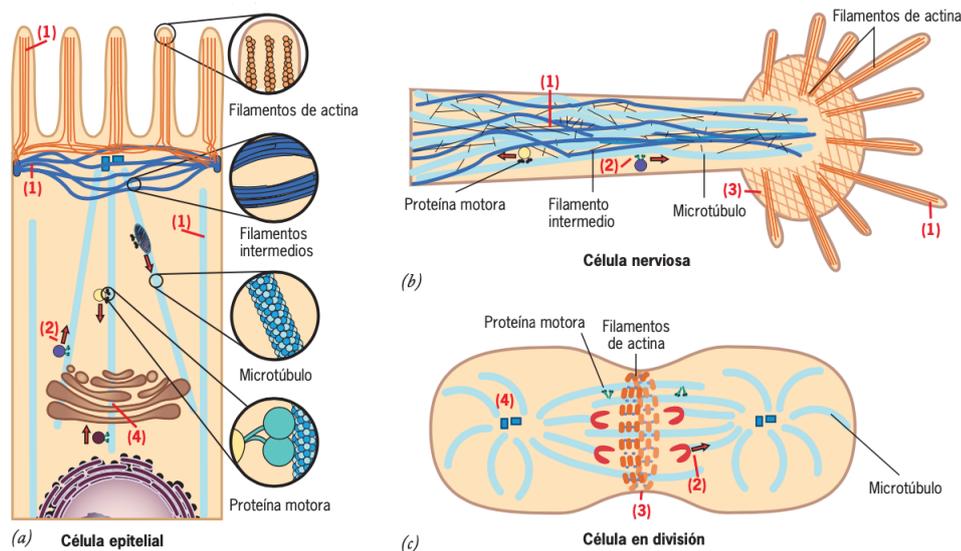
## VI. RESULTADOS DE LA REVISIÓN

Hasta hace unas pocas décadas, se describía al citosol como una sustancia gelatinosa en la que estaban suspendidos el núcleo y otros orgánulos, se sabía que estaba compuesto por un 20-30% de proteínas, de las cuales se conocía acerca de su importancia estructural y funcional. Los avances en la microscopía y en otras técnicas de investigación, pusieron en manifiesto la alta estructuración presente en el citosol de la célula eucariota. Parte de esta estructura la proporciona el citoesqueleto: un entramado complejo de filamentos y túbulos interconectados que se extienden a lo largo del citosol, desde el núcleo hasta la cara interna de la membrana plasmática (Becker, et al., 2007)

La correcta función de las células depende de su estructura y organización, así como de sus capacidades de interacción con el entorno, dependen crucialmente del citoesqueleto y sus funciones:

1. Un andamio dinámico que brinda *soporte estructural*, el cual puede determinar la forma de la célula y resistir fuerzas que tiendan a deformarla.

2. Un marco interno encargado de establecer las *posiciones de los organelos* dentro de la célula. Esta función resulta muy evidente en las células epiteliales polarizadas, como las que se muestran en la figura 1 en las que ciertos organelos están dispuestos en un orden definido del extremo apical de la célula a la parte basal (Karp & Araiza, 2011).
3. Una red de rieles que dirigen el *movimiento de materiales* y organelos dentro de las células. Los ejemplos de esta función comprenden el traslado de las moléculas de RNAm a partes específicas de una célula, el movimiento de portadores membranosos del retículo endoplásmico al aparato de Golgi y el transporte de vesículas que contienen neurotransmisores a lo largo de la célula nerviosa (Karp & Araiza, 2011).
4. El aparato *generador de fuerza que mueve las células* de un sitio a otro. Los organismos unicelulares se mueven por “arrastramiento” sobre la superficie de un sustrato sólido o al propulsarse por su ambiente acuoso con la ayuda de organelos locomotores especializados que contienen microtúbulos (cilios y flagelos) que sobresalen de la superficie celular. Los animales tienen diversas células con capacidad de locomoción independiente, como los espermatozoides, los leucocitos y los fibroblastos. La punta de un axón en crecimiento también tiene una gran movilidad y su movimiento se parece al de una célula sanguínea que “se arrastra” (Karp & Araiza, 2011).
5. Un componente esencial de la maquinaria para la *división celular*. Los elementos del citoesqueleto constituyen el aparato que se encarga de separar los cromosomas durante la mitosis y la meiosis, además de dividir la célula madre en dos células hijas durante la citocinesis (Karp & Araiza, 2011).



**Figura 1. Principales actividades del citoesqueleto en tres diferentes células no musculares.** (1) Estructura y soporte. (2) Transporte intracelular. (3) Contractibilidad y movilidad. (4) Organización espacial. Las células que se muestran en esta ilustración incluyen (a) una célula epitelial polarizada, (b) la punta de una célula nerviosa en proceso de elongación y (c) una célula cultivada en fase de división (Karp & Araiza, 2011).

El citoesqueleto es una intrincada red de filamentos proteicos. El término "filamento" se designa a estructuras que aparecen como puntos al corte transversal y como líneas simples al corte longitudinal con diversos tipos con espesor y composición, incluso dentro de una misma célula (Weirich, et al., 2008).

De manera general se clasifican en tres grandes grupos, de acuerdo con su estructura y función, así como se muestra en la figura 2:

- *Filamentos de actina o microfilamentos*: Son finas fibras de proteínas de 3 a 7 nm de diámetro, están compuestas predominantemente de una proteína llamada actina. Estos filamentos son polímeros helicoidales de la proteína globular (G-actina), están presentes en todos los eucariontes y por su asociación con otras proteínas forman filamentos estables, que se pueden organizar en una variedad de haces paralelos unidireccionales, antiparalelos, redes bidimensionales o geles tridimensionales, como en el caso del sistema contráctil de las células musculares, en la formación de microvellosidades de las células epiteliales o en la formación de lamelipodios (Hall & Russel, 2012).

La actina constituye el 5% de la proteína total de una célula animal. La velocidad de crecimiento del filamento es mayor en el extremo (+), el crecimiento del filamento se favorece por la unión de monómeros de ATP (Montagna & Bejerano, 2015).

Las funciones de los filamentos de actina están reguladas por una variedad de proteínas como la proteína Cap 7 que se une al extremo (+) del filamento e impide el crecimiento de éste. Otras proteínas se unen al filamento controlando su comportamiento como lo hace la espectrina y ankirina en la región cortical de las células. De manera semejante, la distrofina une a la actina con otras proteínas de soporte en el sarcolema (membrana plasmática de la célula muscular), proporcionando estabilidad a la fibra muscular, la diferencia de distrofina es la causa de diferentes miopatías que en conjunto se conoce como distrofia muscular. La interacción con distintas proteínas permite la formación de haces de filamentos acomodados de forma diversa favoreciendo estructuras particulares, ya sea por estabilizar los filamentos o por impedir su polimerización (Montagna & Bejerano, 2015).

- *Microtúbulos*. Son cilindros constituídos por la proteína tubulina y son más rígidos que los otros componentes del citoesqueleto. Los microtúbulos crecen y se extienden hacia la periferia de la célula, a partir de una estructura en el centro de la misma que se denomina centrosoma o centro organizador de los microtúbulos, formando un sistema por el cual se transportan diferentes componentes (vesículas, organelos, etc.).

Los movimientos que realiza la célula son mediados por proteínas motoras que se asocian a los microtúbulos y los estabilizan o desplazan a lo largo de éstos mismos. Las proteínas motoras son variadas y se caracterizan por el tipo de microtúbulo al que se unen, dirección a la que se desplaza y componente que transportan (Mostowy & Cossart, 2012).

Estos microtúbulos se forman a través de la polimerización de unidades de tubulina, compuestas por dímeros de  $\alpha$  y  $\beta$  tubulina, unidas fuertemente por uniones no covalentes, éstas se polimerizan formando 13 protofilamentos paralelos entre sí; cada protofilamento tiene una polaridad estructural, con la  $\alpha$  tubulina expuesta en un extremo (-) y la  $\beta$  tubulina en el otro extremo (+) (Ong, et al., 2014).

Los dímeros de tubulina contienen unida una molécula de GTP (trifosfato de guanosina). Cuando la polimerización es rápida, la tubulina se une más rápido de lo que el GTP se hidroliza y entonces el túbulo está formado por tubulina-GTP y se favorece el crecimiento en dirección al extremo (+). Esta polaridad permite al microtúbulo crecer (polimerizar)

por la adición de dímeros de tubulina disponibles para su polimerización. Así cuando la polimerización es rápida, el túbulo está compuesto sólo por tubulina-GTP (Ong, et al., 2014).

Estas modificaciones de la polimerización y despolimerización de los microtúbulos pueden tener un profundo efecto en su organización y función celular. Como, por ejemplo, cuando se presenta la exposición a la “Colchicina”, este compuesto se une fuertemente a los dímeros de tubulina libre en el citoplasma y previene su polimerización, lo que lleva a la desaparición del huso acromático (Sacanelles & Garay, 2017).

- *Filamentos intermedios*. Su diámetro es de 8 a 10 nm. Se encuentran en todos los vertebrados y en algunos invertebrados; no se conocen en plantas. Varían de unos tipos celulares a otros. Están agrupados en cuatro familias principales y muchas otras menos extendidas además de las láminas nucleares (Alberts, et al., 2012) .

Forman una red alrededor del núcleo y se distribuyen por todo el citoplasma, estos se anclan a la membrana en la zona de las uniones intercelulares llamadas desmosomas y con el sustrato en las hemidesmosomas (Hall & Rusell, 2012).

Además, de que estos filamentos intermedios son flexibles y tienen gran fuerza tensora, la cual se deforma en condiciones de tensión, pero no se rompen; éstos proporcionan el soporte arquitectónico y su principal función es permitir a la célula contener el estrés mecánico. Sin embargo, pueden desensamblarse rápidamente en algunas condiciones fisiológicas, tales como la migración celular (Woods & Galdfelter, 2021).

Los filamentos intermedios tienen diferentes proteínas que forman una estructura, que se asemeja a una cuerda formada por varias hebras y éstos se agrupan en cuatro diferentes y principales clases:

\*Filamentos de queratina: Son característicos de células epiteliales. Las células epiteliales son un tipo de célula que recubre el interior y exterior de las superficies del cuerpo.

\*Filamentos de vimetina: Es la clase de mayor heterogeneidad. Se presentan en células de tejido conectivo, células musculares y células de soporte del sistema nervioso.

\*Neurofilamentos: Éstos son característicos de las neuronas para mantener su estructura y soporte.

\*Las láminas nucleares: Se encuentran en la cara interna de la envoltura nuclear.

Estos filamentos intermedios pueden ser regulados por modificaciones que incluyen la glicosilación, acetilación, prenilación (modificación con lípidos de la vía de síntesis de colesterol) y la sumoilación (modificación por la adición de la proteína sumo), las cuales alteran su funcionamiento (Hall & Rusell, 2012).

	Microtúbulos	Microfilamentos	Filamentos intermedios
Estructura	Tubo hueco con una pared formada por 13 protofilamentos	Dos cadenas de actina entrelazadas	Ocho protofilamentos unidos extremo a extremo, con solapamientos escalonados
Diámetro	Exterior: 25 nm Interior: 15 nm	7 nm	8-12 nm
Monómeros	Tubulina $\alpha$ Tubulina $\beta$	G-actina	Varias proteínas; véase Tabla 15.5
Polaridad	Extremos (+), (-)	Extremos (+), (-)	Sin polaridad conocida
Funciones	Axonema: motilidad celular Citoplásmica: organización y mantenimiento de la forma de la célula animal Movimiento de los cromosomas Disposición y movimiento de los orgánulos	Contracción muscular Movimiento ameboide Locomoción celular Flujos, corrientes citoplásmica División celular Mantenimiento de la forma de la célula animal	Soprote estructural Mantenimiento de la forma de la célula animal Formación de la lámina nuclear y el andamiaje Reforzamiento de los axones de las células nerviosas (proteína NF) Mantenimiento de las fibras musculares en registro (desmina)

**Figura 2. Propiedades de los componentes del citoesqueleto.** En esta tabla se concentran las principales características de los microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios. (Beker, 2007)

Se pensaba que el citoesqueleto era una estructura exclusiva de los eucariontes, reforzando esta idea, la secuenciación de un gran número de genomas bacterianos no proporcionó evidencias de alguna proteína que presentara secuencias similares a las proteínas que forman el citoesqueleto. Sin embargo, esta idea está cambiando con la identificación en procariontes de una variedad de proteínas que llevan a cabo funciones homólogas a los tres tipos principales de proteínas del citoesqueleto (Andrew, et. al., 2016; Woods & Galdfelter, 2021). Además de los microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios, se demostró la existencia de un cuarto componente del citoesqueleto conformado por las septinas. (Andrew, et. al., 2016; Woods & Gladfelter, 2021).

## Las Septinas

Las septinas son proteínas citoesqueléticas conservadas en eucariotas superiores, están presentes en animales, hongos y algas, pero ausentes en plantas. Estas proteínas se ensamblan en estructuras de orden superior (filamentos, anillos) y funcionan como andamios moleculares para la unión de otras proteínas y como barreras de difusión (DeRose, et. al., 2020). Fueron descubiertas y analizadas por primera vez en levaduras por su función en la citocinesis (Ong, 2014).

Estas proteínas están implicadas en una variedad de procesos celulares, incluyendo división celular, migración celular, formación de filamentos de actina y la regulación de la morfología celular. También se ha demostrado que las septinas están involucradas en la patogénesis de enfermedades humanas, como cáncer y enfermedades neurodegenerativas (Estey, et. al, 2011).

Las septinas parecen mostrar capacidad para construir filamentos esenciales en levaduras, algunos autores afirman que anular esta capacidad acarrea a una localización incorrecta en la membrana plasmática y provoca la muerte celular. Además, se caracterizan por su capacidad para formar complejos heteroméricos y polímeros que se organizan en estructuras filamentosas llamadas filamentos de septina. Estas fibras tienen una estructura única y pueden actuar como barreras físicas en la célula para separar diferentes compartimentos o regular el movimiento de proteínas y organelos (Macías, et. al., 2016).

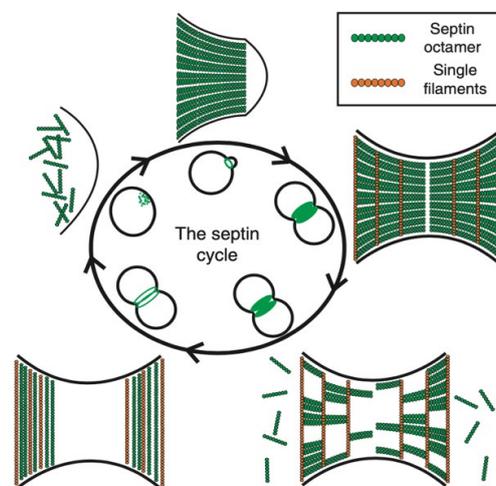
### **Estructura de las Septinas**

Inicialmente fueron identificados filamentos de alrededor de 10 nm, formando un anillo o *septum* en las células eucariontas. Las septinas son proteínas de 30-65 kDa que se unen entre sí formando complejos heterooligoméricos (tetrámeros, hexámeros u octámeros) que pueden ensamblarse en forma de filamentos o anillos. El mecanismo de ensamblaje no se conoce completamente, debido a la existencia de múltiples septinas e isoformas de éstas, así como a su diferente distribución en los distintos tipos celulares, la arquitectura exacta de la estructura de las septinas sigue sin estar clara (DeRose, et. al., 2020).

Aunque los septos animales se asocian ampliamente con las estructuras basadas en la actina en las células, no se sabe si los septos se organizan como filamentos en las células y si la organización de la septina afecta a la función de la septina. Se personalizó un ensayo de complementación tripartita de GFP dividido, mostrando que todas las septinas que decoran las fibras de estrés de actina son filamentos que contienen octamer. El

agotamiento de los octámeros o la prevención de que los septos se polimericen provoca una pérdida de fibras de tensión y una reducción de la rigidez celular. La microscopía de superresolución reveló fibras de septina con anchos compatibles con su organización como filamentos de septina emparejados. Las mediciones de distancia resueltas por nanométricos y el seguimiento de una sola proteína mostraron además que los filamentos de septina están unidos a la membrana e inmovilizados en gran medida. Finalmente, los ensayos de reconstitución mostraron que los filamentos de septina median el anclaje de la membrana de actina. Se propone que la organización de la septina como filamentos a base de octámeros es esencial para la función de la septina en el anclaje y estabilización de los filamentos de actina en la membrana plasmática (Martins, et. al., 2023).

Los filamentos formados por septinas pueden asociarse con los filamentos de actina, microtúbulos y con fosfolípidos de la membrana, sin embargo, al igual que los filamentos intermedios, las septinas no presentan polaridad (Sacanelles & Garay, 2017).



**Figura 3. Morfología de las septinas.** Se describe un modelo de arquitectura de septinas y su dinámica de remodelación durante el ciclo celular (Ong, 2014)

Las septinas son una familia conservada de GTPasas que se asocian con numerosos componentes del citoesqueleto y el prospecto interno de la membrana plasmática. Estas proteínas están involucradas en muchos procesos biológicos, incluida la división celular y el tráfico de membranas, y sirven como un componente de andamiaje del citoesqueleto utilizado para reclutar otras proteínas y formar barreras de difusión para mantener la composición de los dominios de la membrana. Con el fin de llevar a cabo sus funciones celulares, los septinos se someten a interacciones a través de sus interfaces NC o G para formar estructuras heteroméricas en forma de varilla que pueden polimerizarse en filamentos y asociarse lateralmente en haces (Vissa, et. al., 2018).

Las Septinas poseen tres dominios:

-*Dominio central*: que se trata de una zona polibásica, que puede unirse a fosfoinosítidos de la membrana plasmática. Es el dominio más conservado y se compone de seis hélices que se enrollan en un dominio similar a una vara. Estas hélices están conectadas por bucles cortos y largos que forman un núcleo helicoidal en la proteína.

-*Dominio de unión a GTP*: significa que pueden unirse e hidrolizar el nucleótido GTP; esta actividad está mediada por un sitio activo presente en el dominio GTPasa de la proteína. El dominio GTPasa es unido covalentemente a un grupo fosfato en el nucleótido GTP durante la hidrólisis y esto provoca un cambio conformacional en la proteína que es esencial para la formación y estabilización de los complejos septina.

- *Dominio altamente conservado*: es llamado también "elemento único", posee 53 aminoácidos y una función desconocida (Andrew, et. al., 2016; Woods & Gladfelter, 2021).

Las septinas son un grupo de proteínas conservadas evolutivamente existiendo una gran diversidad genética, por ejemplo a partir del gen SEPT9 se producen 18 RNAs diferentes y un total de 15 polipéptidos. Todas ellas son proteínas de unión a GTP capaces de ensamblarse formando complejos heterooligoméricos y estructuras altamente ordenadas que incluyen filamentos, anillos y horquillas en forma de reloj de arena los cuales se localizan en el sitio de división de la membrana plasmática, en los anillos de los espermatozoides y en la base de los cilios y dendritas, mientras que el gen SEPT4 se expresa principalmente en células neuronales postmitóticas y células germinales masculinas post-meióticas (Estey, et al, 2011).

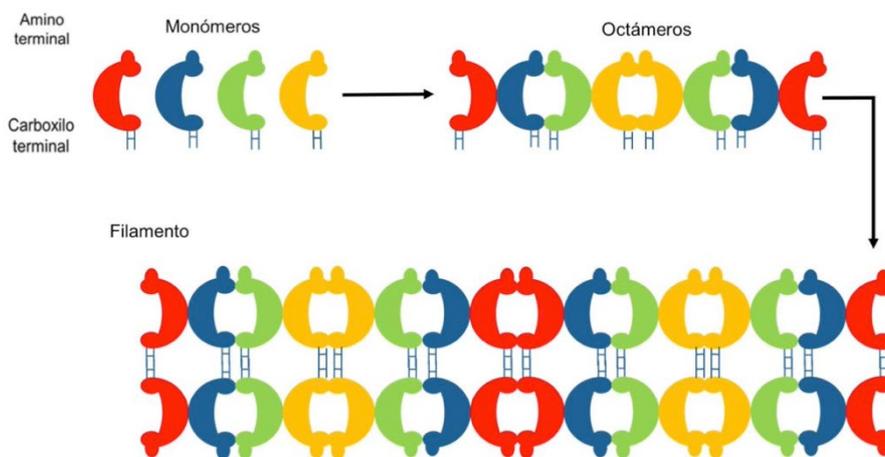
Los filamentos de septina se forman a través de la polimerización de proteínas septina individuales en una estructura de filamento que está organizada en forma de anillo, hélice o malla. La formación de filamentos de septina implica una serie de pasos que incluyen la nucleación, elongación y encapsulamiento (capping) (Alberts, et. al., 2012).

En la nucleación, un pequeño número de septinas se agrupan y se organizan en una estructura de filamento inicial, se fijan en ese punto para dar inicio a la elongación, en

donde las septinas se van agregando al extremo que va quedando libre permitiendo su crecimiento (Macías, et. Al., 2016). Finalmente, en el encapsulamiento (capping), las septinas se vuelven a agrupar en el extremo libre de la estructura que creció, limitando así su enlongación (Woods & Gladfelter, 2021).

Estos procesos son impulsados por la unión del nucleótido GTP en el dominio GTPasa de las proteínas septina, lo que permite que las proteínas se unan y se orienten en la dirección correcta para la formación del filamento (Macías, et. al, 2016).

Una vez formado, el filamento de septina puede organizarse en diversas estructuras tridimensionales, como anillos, hélices y mallas, y estas estructuras complejas se utilizan en una variedad de procesos celulares, incluyendo la formación de barreras de difusión y la organización del citoesqueleto celular (Estey, et. al., 2011).



**Figura 4. Citoesqueleto de septinas.** Las subunidades de las diferentes septinas, representadas en diferentes colores, interactúan entre sí a través de las regiones amino y carboxilo terminal formando hetero-hexámeros o hetero-octámeros que se unen por sus extremos carboxilo terminal constituyendo filamentos, haces de filamentos o anillos (Estey, et al., 2011).

### **Función de las Septinas**

A las septinas se les infiere un rol en la mecanobiología y mecanotransducción cuyo principal mecanismo de acción sería a través de la interacción con los otros componentes del citoesqueleto. Existe evidencia de la participación de las septinas en diferentes

procesos celulares como la citogénesis, ciliogénesis, neurogénesis, migración celular, mitosis, crecimiento y polarización de las células, aunque se cree que no contribuyen en la generación de fuerza contráctil (Orellana-Muñoz, 2016).

Las septinas realizan sus diversas funciones a través de la formación de filamentos y estructuras de orden superior, sus complejos heterooligoméricos pueden ensamblarse tanto en filamentos como en anillos asociados a microfilamentos, microtúbulos y membranas adquiriendo la función de andamiaje para otras proteínas (Ong, 2014).

De manera general podemos clasificar las funciones de las Septinas en tres grandes grupos:

*1. Asimetría espacial (rigidez de la membrana).*

Como se ha mencionado antes las septinas son proteínas formadoras de filamentos que sirven como plataformas de señalización y se asocian con frecuencia con áreas de la membrana plasmática donde hay curvatura a escala de micras, incluido el surco citocinético y la base de las protuberancias celulares en neuronas, hongos y cilios. El reconocimiento de curvatura a escala de micras es una propiedad fundamental del citoesqueleto de septinas que proporciona a la célula un mecanismo para conocer su forma local dada su capacidad para autoensamblarse en complejos que tienen decenas de nanómetros de longitud (Sacanelles & Garay, 2017).

La unión de septinas tanto a la red de actomiosina como a la membrana plasmática ha sido localizada en regiones específicas de una curvatura celular, por lo que ayudarían a la dinámica y adaptación de la forma celular ante cargas mecánicas, de tal forma que son responsables de su curvatura (Mostowy & Cossart, 2012).

Durante el crecimiento hifal en *Aphis gossypii* las septinas se ensamblan en tres estructuras de orden superior espacialmente separables asociadas con la corteza celular: (1) haces rectos y estables o "barras" de filamentos; (2) filamentos delgados y dinámicos, a menudo enriquecidos en los sitios de crecimiento celular y (3) ensamblajes densos en la base de las ramas laterales, que recuerdan a la localización de la septina en la base de las protuberancias en las neuronas (Orellana-Muñoz, 2016).

Los filamentos de septinas participan en la fusión de vesículas, formación de autofagosomas y en la formación de estructuras semejantes a jaulas en respuesta a procesos dependientes de actina durante la interacción huésped-bacteria. Actúan como un andamio macromolecular en las células. Los andamios macromoleculares son estructuras celulares que proporcionan soporte y organización a las células, y son esenciales para una variedad de procesos biológicos (Cao, et. al., 2007).

Los filamentos de septina se encuentran en una variedad de células y se han implicado en muchos procesos celulares incluyendo división celular, migración celular, polaridad celular y formación de barreras de difusión. Los filamentos de septina actúan como un andamio para estos procesos, proporcionando soporte y organización a las proteínas y otras estructuras celulares que están involucradas (Estey, et al., 2011).

Con base en la información de Russo & Krauss (2021), las septinas juegan un papel clave en el reclutamiento de proteínas a lugares celulares particulares para mediar funciones específicas. El ejemplo mejor caracterizado ocurre durante la citocinesis, el proceso por el cual una célula madre se divide para generar dos células hijas distintas. Durante la división celular, se puede observar que los filamentos de septina se organizan en una estructura de anillo que se ubica en la región del surco de división. Este anillo de septina ayuda a coordinar la citocinesis al formar una barrera para evitar la mezcla de los contenidos citoplasmáticos de las células hijas. En las células epiteliales, los filamentos de septina se organizan en una estructura de malla para formar una barrera de difusión que ayuda a mantener la polaridad celular y la integridad tisular.

2. *Polaridad celular (barreras de difusión de membrana, zonas específicas en la membrana)* El transporte intracelular de largo alcance de las vesículas de membrana y los orgánulos está mediado por motores de microtúbulos (kinesinas, dineína) que mueven la carga con precisión y eficiencia espacio-temporal. El tráfico de membrana dependiente de los microtúbulos está controlado espacialmente por septinas, una familia única de GTPasas multimerizantes que se asocian con los microtúbulos y los orgánulos de la membrana (Spiliotis & Kesisova, 2021). La organización de los filamentos de septina en una estructura de malla puede limitar la difusión lateral de las proteínas y lípidos en la membrana celular y, por lo tanto, actuar como una barrera para la difusión (Monstowy & Cossart, 2012). Por ejemplo, en las células epiteliales,

los filamentos de septina se organizan en una estructura de malla cerca de las uniones estrechas entre células. Esta estructura de malla actúa como una barrera de difusión de la membrana que limita la difusión lateral de las proteínas y los lípidos de membrana celular en la dirección apical-basal. Esto es importante para mantener la polaridad celular y la integridad tisular en los tejidos epiteliales (Monstowy & Cossart, 2012).

### 3. *Anclaje a otras proteínas y reclutamiento en lugares específicos.*

Una variedad de estudios ha identificado su participación en la citocinesis, ciliogenesis y neurogénesis, por funcionar como andamio para reclutar otras proteínas y/o formar barreras de difusión a compartimentos discretos de dominios celulares. Las septinas atan los orgánulos, restringen la difusión, rigidifican la corteza celular y localizan espacialmente la señalización (Andrew, et. al., 2021).

Parece ser que son las encargadas de realizar papeles como la rigidez en la membrana, el andamiaje de otras proteínas y su reclutamiento en lugares específicos, pero principalmente se ha observado que son capaces de crear barreras de difusión de membrana para establecer zonas específicas en la célula (Alberts, et. al., 2012).

Las septinas se asocian con las membranas celulares en varias formas y esta asociación con las membranas es crucial para su función en las células. La asociación de las septinas con las membranas puede ocurrir de varias maneras:

*-Anclaje directo a la membrana.* Algunas septinas tienen dominios específicos que les permiten interactuar directamente con las membranas celulares. Estas interacciones pueden ser a través de enlaces covalentes, como la farnesilación o la palmitoilación de los residuos de cisteína en las proteínas de septina o mediante la unión no covalente a lípidos específicos en la membrana (Hall & Rusell, 2011).

*-Interacciones indirectas a través de proteínas asociadas a la membrana.* Las septinas pueden interactuar con proteínas específicas asociadas a la membrana para localizarse allí. Por ejemplo, en las células epiteliales, las septinas se unen a la proteína E-cadherina, que es una proteína de unión intercelular que se encuentra en la membrana plasmática (Karp & Araiza, 2011).

*-Asociación transitoria con la membrana.* En algunos casos, las septinas se asocian transitoriamente con la membrana durante ciertos procesos celulares. Por

ejemplo, durante la división celular, las septinas se localizan en la región del surco de división, que es una zona de membrana celular que se está remodelando (Karp & Araiza, 2011).

### **Septinas y hongos**

En algunas especies de hongos, como en el género *Aspergillus*, las hifas (filamentos alargados y ramificados) tienen septos que separan los compartimentos celulares y son esenciales para la distribución de los orgánulos y el movimiento de los nutrientes a través de la hifa (Sacanelles & Garay, 2016).

Se ha demostrado que la dosis génica de las septinas juega un papel importante en la inhibición de la separación celular de las hifas. En los hongos que tienen dos copias de los genes de las septinas, se ha observado que la falta de una copia de estos genes produce una menor cantidad de proteínas de septina y, como resultado, las hifas tienen una menor capacidad de formar septos y separar los compartimentos celulares. Por el contrario, cuando se produce una copia adicional de los genes de las septinas, se observa una mayor cantidad de proteínas de septina, lo que lleva a una mayor formación de septos y una mayor capacidad de separación celular (Orellana-Muñoz, 2016).

Además, la dosis génica de las septinas también parece ser importante para la formación y estabilidad de los anillos de septina. En algunas especies de hongos, como en el género *Candida*, la formación de anillos de septina es esencial para la formación de septos. Se ha demostrado que la sobreexpresión de los genes de las septinas puede llevar a una formación inadecuada de los anillos de septina, lo que a su vez puede llevar a una inhibición de la separación celular y una formación anormal de los septos (Montagna & Bejarano, 2015).

La falta de una copia de los genes de las septinas puede reducir la cantidad de proteínas de septina, lo que lleva a una menor capacidad de formar septos y separar los compartimentos celulares. Por otro lado, la sobreexpresión de los genes de las septinas puede llevar a una formación inadecuada de los anillos de septina y una inhibición de la separación celular. (Orellana-Muñoz, 2016)

En algunos hongos, las septinas forman anillos en el sitio de la división celular para promover la formación de septos y separar los compartimentos celulares. Se ha

descubierto que una dosis génica elevada de la septina SEP7 es importante para inhibir la separación celular de las hifas en el hongo filamentoso *Aspergillus nidulans*. Por otro lado, la eliminación del gen SEP7 resulta en la formación de septos y la separación celular inapropiada de las hifas (Orellana-Muñoz, 2016).

CDC11 es otra proteína de septina que también ha sido implicada en la inhibición de la separación celular en hongos filamentosos como *Aspergillus nidulans*. Se ha encontrado que la eliminación del gen CDC11 resulta en la formación de septos y la separación celular inapropiada de las hifas. Además, se ha demostrado que la sobreexpresión de CDC11 inhibe la separación celular y la formación de septos en las hifas (Cao, et. al., 2007).

Se ha observado que la interrupción de los anillos septales por una alteración en las proporciones relativas de estas proteínas puede provocar la separación celular prematura y la formación de células hijas pequeñas y anormales. Además, se ha demostrado que las proporciones relativas de estas proteínas pueden variar durante el crecimiento hifal en respuesta a cambios en el ambiente externo, lo que sugiere que su regulación es importante para la adaptación de los hongos a diferentes condiciones (Montagna & Bejarano, 2015).

### **Septinas y patologías humanas**

El número de genes de septinas oscila entre un mínimo de dos en el nemátodo *Caenorhabditis elegans* y un máximo de 14 en los seres humanos (Orellana-Muñoz, 2016; Sacanelles & Garay, 2017).

Las septinas están implicadas en varias enfermedades humanas. Se ha descubierto que las mutaciones en genes de septina están relacionadas con varias patologías (Estey, et al, 2011)

Por ejemplo, las mutaciones en el gen SEPT2 se han asociado con la epilepsia y la esquizofrenia. Además, se ha demostrado que las mutaciones en otros genes de septina, incluyendo SEPT3, SEPT5, SEPT9 y SEPT14, están relacionadas con el trastorno del espectro autista. (Estey, et al, 2011)

Las alteraciones funcionales sinápticas con pérdida concomitante de sinapsis representan las características patológicas centrales de la enfermedad de Alzheimer. La acumulación excesiva de oligómeros amiloides citotóxicos es ampliamente reconocido como un evento clave que subyace a la neurodegeneración. Se realizaron exámenes proteómicos sistemáticos en sinaptosomas preparados a partir de un modelo de ratón amiloidógeno de la enfermedad de Alzheimer (APP/PS1). Los resultados de la proteómica revelaron extensas alteraciones en el nivel de los miembros de la familia de las proteínas septinas, que se sabe que forman dinámicamente estructuras supramoleculares pre y postsinápticas altamente organizadas, afectando así la transmisión sináptica. Las investigaciones de microscopía de alta resolución demostraron que las sinapsis con cantidades considerables de septina-3 y septina-5 muestran una mayor acumulación de C1q en ratones APP/PS1 en comparación con los de tipo salvaje. Además, se observó una fuerte correlación positiva entre los niveles de septina sináptica-3 y la deposición de C1q, como se reveló a través de la citometría de flujo y los exámenes de microscopía confocal (Györfy, et. al., 2020).

Además, las septinas también están involucradas en la progresión del cáncer. Se ha demostrado que las septinas están sobre reguladas en varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de próstata. La sobreexpresión de las septinas puede contribuir a la progresión del cáncer al afectar la proliferación celular, la migración y la invasión (Delorme-Axford & Coyne, 2011).

Se ha propuesto que la proteína de interacción citoesquelética Septina 9 (SEPT9), un miembro de la familia de genes septina, tiene funciones oncogénicas.

Las mutaciones en SEPT9 también causan amiotrofia neurálgica hereditaria (HNA). Los pacientes con este raro trastorno experimentan dolor repentino e intenso en el hombro y / o el brazo, y debilidad y desgaste de los músculos del brazo. Curiosamente, las mutaciones que causan esta enfermedad se encuentran en la región amino-terminal de las isoformas más largas de SEPT9, lo que sugiere que esta región única está de alguna manera involucrada en la patogénesis del HNA (Delorme-Axford & Coyne, 2011).

Por último, se ha descubierto que las septinas están implicadas en la respuesta inmune y la inflamación. Se ha demostrado que las septinas pueden regular la formación y la función de los complejos de inflamación, que son importantes en la respuesta inflamatoria

del cuerpo. Las mutaciones en genes de septina también se han asociado con trastornos autoinmunitarios como la enfermedad de Crohn (Woods & Gladfelter, 2021).

Se ha encontrado que las septinas están implicadas en la patogénesis de varias enfermedades hematológicas malignas, incluyendo leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA) y linfoma (Connolly, et al, 2011).

En la LMA, se ha demostrado que la expresión de la septina 9 está aumentada en las células leucémicas y se correlaciona con la progresión de la enfermedad (Sacanelles & Garay, 2017).

En la LLA, se ha demostrado que la expresión de varias septinas, incluyendo las septinas 9, 2 y 11, están aumentadas en las células leucémicas. La septina 9 también se ha identificado como un posible biomarcador para la LLA (Alberts, et. al., 2012).

En el linfoma, se ha demostrado que la expresión de la septina 2 está aumentada en las células tumorales y se correlaciona con la progresión de la enfermedad. La septina 9 también se ha identificado como un posible biomarcador para el linfoma (Karp & Araiza, 2011).

Las septinas también están implicadas en la patogénesis de varios tipos de tumores sólidos. Se ha demostrado que las septinas están involucradas en la regulación de la división celular, la migración celular y la invasión en los tumores sólidos (Macías, et. al., 2016).

Por ejemplo, se ha encontrado que la expresión de la septina 2 está aumentada en el cáncer de mama y se correlaciona con la invasión y la metástasis del tumor. La septina 9 también se ha identificado como un posible biomarcador para el cáncer de mama y se ha sugerido que su inhibición podría ser una estrategia terapéutica efectiva. (Woods & Gladfelter, 2021)

En el cáncer de pulmón, se ha demostrado que la expresión de varias septinas, incluyendo la septina 2, la septina 4 y la septina 9, está aumentada en las células tumorales y se correlaciona con la progresión de la enfermedad. La septina 9 también se ha identificado como un posible biomarcador para el cáncer de pulmón. (Connolly, et al, 2011)

En el cáncer de colon, se ha demostrado que la expresión de la septina 9 está aumentada en las células tumorales y se correlaciona con la invasión y la metástasis del tumor. La septina 9 también se ha identificado como un posible biomarcador para el cáncer de colon. (Cao, et. al., 2007)

Se ha encontrado que las septinas también están implicadas en la patogénesis de varios tipos de carcinomas que son regulados hormonalmente, incluyendo el cáncer de próstata, el cáncer de ovario y el cáncer de mama. (Hall & Rusell, 2011)

En el cáncer de próstata, se ha demostrado que la expresión de varias septinas, incluyendo la septina 2, la septina 7 y la septina 9, está aumentada en las células tumorales y se correlaciona con la progresión de la enfermedad. Además, se ha encontrado que la expresión de la septina 7 está regulada por la hormona andrógeno en las células de cáncer de próstata. (Hall & Rusell, 2011)

En el cáncer de ovario, se ha demostrado que la expresión de la septina 9 está aumentada en las células tumorales y se correlaciona con la invasión y la metástasis del tumor. Además, se ha encontrado que la expresión de la septina 4 está regulada por la hormona estrógeno en las células de cáncer de ovario. (Sacanelles & Garay, 2017)

En el cáncer de mama, se ha demostrado que la expresión de varias septinas, incluyendo la septina 2, la septina 4 y la septina 9, está aumentada en las células tumorales y se correlaciona con la progresión de la enfermedad. Además, se ha encontrado que la expresión de la septina 2 está regulada por la hormona estrógeno en las células de cáncer de mama. Se sugiere que la inhibición de todas estas hormonas puede ser una estrategia terapéutica efectiva. (Delorme-Axford & Coyne, 2011)

Las septinas también están implicadas en la patogénesis de otros tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de cerebro (Septina 7), hígado (Septina 2), melanoma, cabeza y cuello (Septina 2), cánceres gastrointestinales y de páncreas (Septinas 2, 7 y 9). (Ong, et. al. 2014)

Dado que las expresiones de septinas 2,4,7 y 9 están reguladas por la proteína supresora de tumores P53 y su inhibición puede ser una estrategia terapéutica efectiva. (Woods & Gladfelter, 2021)

Además, las septinas también tienen un papel importante en la respuesta inmune y en la protección contra enfermedades infecciosas. Se ha demostrado que las mutaciones en genes de septinas están asociadas con una serie de trastornos humanos, como trastornos neurológicos, enfermedades inflamatorias y cáncer. (Connolly, et al, 2011)

Se ha sugerido que las septinas pueden contribuir a la tumorigenesis al alterar la función de otras proteínas involucradas en la regulación celular normal. Por ejemplo, algunas investigaciones han demostrado que las septinas pueden interactuar con proteínas que regulan la señalización de los receptores de factor de crecimiento, lo que podría contribuir al crecimiento celular anormal en el cáncer. (Alberts, et. al., 2012)

La función de las septinas en la tumorigenesis no se ha aclarado completamente y parece ser compleja. Se ha encontrado que las septinas pueden tener tanto efectos oncogénicos como efectos supresores de tumores, dependiendo del contexto y del tipo de cáncer. (Karp & Araiza, 2011)

De todos los septos, SEPT9 tiene el vínculo más fuerte con el cáncer, especialmente el cáncer de mama. Los modelos murinos de cáncer de mama con frecuencia muestran amplificación SEPT9 en forma de cromosomas de doble minuto, y alrededor del 20% del cáncer de mama humano muestra amplificación genómica y sobreexpresión de proteínas en el locus SEPT9. Sin embargo, falta un mecanismo claro por el cual SEPT9 provoca funciones de promoción de tumores. Para obtener información imparcial sobre las firmas moleculares de la regulación ascendente SEPT9 en los tumores de mama, sobreexpresamos varias de sus isoformas en las líneas celulares de cáncer de mama. El perfil transcriptómico global apoya el papel de SEPT9 en la invasión. Los estudios funcionales revelan que la regulación ascendente de SEPT9 es suficiente para aumentar la degradación de la matriz extracelular, mientras que la regulación a la baja SEPT9 inhibe este proceso. El patrón de degradación es periférico y está asociado con adherencias focales (FA), donde se combina con una mayor expresión de las metaloproteinasas de la matriz (MMP). La sobreexpresión de SEPT9 induce la regulación ascendente de MMP en tumores humanos y en modelos de cultivo y promueve la secreción de MMP3 a los medios en las FA. La regulación descendente de SEPT9 o la inhibición química del conjunto de filamento septina perjudica el reclutamiento de MMP3 a FA (Marcus, et. al., 2019).

## **Panorama actual de las Septinas**

Las septinas son proteínas citoesqueléticas que interactúan con la membrana plasmática interna y otros socios citoesqueléticos. Al ser clave en los procesos de remodelación de la membrana, a menudo se localizan en curvaturas micrométricas específicas. En las membranas, los septos humanos se organizan en una malla de dos capas de filamentos ortogonales, en lugar de generar hojas paralelas de filamentos observados para los septos de levadura en ciernes. Esta peculiar organización de la malla es sensible a la curvatura micrométrica y también impulsa la remodelación de la membrana (Nakazawa, et. al., 2023).

La información obtenida del análisis del papel de las septinas en mamíferos ha derivado en conocimientos generales acerca de la estructura y función de las septinas aún en otros organismos y algunas cualidades vitales como su papel en la definición de la asimetría espacial, la polaridad celular y su potencial participación en las células madre.

Las septinas también han sido implicadas en la fagocitosis y la defensa del hospedero contra infecciones bacterianas intracelulares. La fagocitosis es un proceso por el cual las células del sistema inmunológico, como los macrófagos y los neutrófilos, engullen y eliminan microorganismos invasores. La organización del citoesqueleto es crítica para la fagocitosis, y se ha demostrado que las proteínas de septina están involucradas en la formación y mantenimiento de la estructura del citoesqueleto durante la fagocitosis (Hall & Russell, 2012).

Las GTPasas de septina se polimerizan en estructuras de orden superior como parte del citoesqueleto y están involucradas en las interacciones del huésped con un amplio espectro de patógenos. Muchos patógenos fomentan una relación ambigua con los septos. Explotan las septinas para su absorción, pero las septinas también impiden su replicación intracelular y las dirigen para la autofagia. Aigal, et. al., 2022, demuestran que las septinas están involucradas en un mecanismo de defensa contra el patógeno *Pseudomonas aeruginosa*, que entra en las células a través de un mecanismo de cremallera lipídico que se basa en la interacción de la lectina LecA con el glicosfingolípido Gb3 en la membrana del huésped.

Se ha demostrado que la proteína SEPT9 está involucrada en la fagocitosis de bacterias como *Listeria monocytogenes* y *Escherichia coli*. La disfunción de SEPT9 ha sido asociada con una disminución en la capacidad de los macrófagos para fagocitar y eliminar estas bacterias.

Además, se ha demostrado que las proteínas de septina están involucradas en la defensa del hospedero contra infecciones bacterianas intracelulares, como la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. La proteína SEPT7 se ha demostrado que juega un papel importante en la respuesta inmunitaria contra *M. tuberculosis*, y la disminución de la expresión de SEPT7 se ha asociado con una mayor susceptibilidad a la infección (Hall & Russell, 2012).

Por ejemplo, algunas investigaciones han demostrado que ciertas septinas, como la septina 9, pueden actuar como oncogenes y promover el crecimiento celular anormal en el cáncer de colon y otros tipos de cáncer. Por otro lado, otras septinas, como la septina 7 y la septina 9L, se han identificado como supresores de tumores en algunos tipos de cáncer. (Macías, et. al., 2016)

Además, Monstowy & Cossart (2012) han sugerido que las septinas pueden tener efectos diferentes en las distintas etapas de la tumorigenesis. Por ejemplo, algunas investigaciones han demostrado que las septinas pueden ser necesarias para la formación de tumores en la etapa inicial, pero que su función cambia a medida que el tumor progresa y puede actuar como supresores de tumores en etapas posteriores.

También, se ha demostrado que la expresión de la Septina 2 es un biomarcador pronóstico para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, ya que se ha encontrado que la expresión elevada de esta proteína se correlaciona con un peor pronóstico y una mayor probabilidad de recurrencia. (Estey, et. al. 2011)

En el cáncer de mama, se ha demostrado que la expresión de la Septina 9 se correlaciona con la progresión del tumor y la diseminación a los ganglios linfáticos, lo que sugiere que esta proteína podría ser un biomarcador útil para la detección temprana y el pronóstico de la enfermedad. Además, se ha encontrado que la expresión de la Septina 7 se correlaciona con el grado de diferenciación celular en el cáncer de mama, lo que sugiere que esta proteína podría ser un biomarcador útil para la estratificación de pacientes. (Orellana-Muñoz, 2016)

En el cáncer de próstata, se ha demostrado que la expresión elevada de la Septina 7 se correlaciona con un peor pronóstico y una mayor probabilidad de recurrencia después del tratamiento. Además, se ha encontrado que la expresión de la Septina 9 se correlaciona con la invasión y la metástasis del tumor, lo que sugiere que esta proteína podría ser un biomarcador útil para la detección temprana y el pronóstico de la enfermedad (Sacanelles & Garay, 2017).

## **VII. CONCLUSIONES**

Las septinas son una familia proteica involucrada en aspectos vitales de la biología de la célula como la regulación de la división celular, la migración celular y la apoptosis.

La información reportada se centra en levaduras y humanos.

En los humanos se reportan mutaciones en genes que codifican para las septinas y su asociación con el desarrollo de algunos tipos de cáncer y su expresión elevada de algunas septinas se correlaciona con un pronóstico desfavorable para estos padecimientos y una mayor probabilidad de recurrencia, lo que sugiere que podrían ser útiles para la detección temprana y la estratificación de pacientes.

Comprender el papel de las septinas en estas enfermedades puede ayudar a desarrollar nuevas terapias y tratamientos, dado que la información en animales es escasa se necesita más investigación para comprender el papel de las septinas en los diferentes procesos que lleva a cabo en la célula, para poder tener un avance en medicina humana y medicina animal.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aigal S, Omidvar R, Stober K, Ziegelbauer J, Eierhoff T, Schampera JN, Römer W, Schwan C. Las barreras septinosas protegen a las células huésped de los mamíferos contra la invasión de *Pseudomonas aeruginosa*. *Cell Rep*. 2022 Oct 18;41(3):111510. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111510. PMID: 36261008.
2. Andrew A. Bridges, Maximilian S. Jentsch, Patrick W. Oakes, Patricia Occhipinti, Amy S. Gladfelter; Micron-scale plasma membrane curvature is recognized by the septin cytoskeleton. *J Cell Biol* 11 April 2016; 213 (1): 23–32. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.201512029>
3. Alberts, J., Lewis, Raff, Roberts y Walter. (2012). *Biología molecular de la célula*. Omega. Barcelona 6ta edición. Barcelona, España.
4. Becker, W. M., Kleinsmith, L. J., Hardin, J., Bertoni, G. P., Elías, I. A., & Céspedes, A. M. (2007). *El mundo de la célula* (No. 571.6 B4M8). Pearson Educación.
5. Cao, L., Ding, X., Yu, W., Yang, X., Shen, S., & Yu, L. (2007). *Phylogenetic and evolutionary analysis of the septin protein family in metazoan*. *FEBS letters*, 581(28), 5526-5532.
6. Connolly, D., Abdesselam, I., Verdier-Pinard, P., & Montagna, C. (2011). Septin roles tumorogenesis. *Biol. Chem.*, 392, 725-738.
7. Delorme-Axford, E., Coyne, C. B. (2011). *The actin cytoskeleton as a barrier to virus infection of polarized epithelial cells*. *Viruses*, 3(12):2462-2477.
8. DeRose BT, Kelley RS, Ravi R, Kokona B, Beld J, Spiliotis ET, Padrick SB. Producción y análisis de un complejo heterooctamero septino de mamíferos. Citoesqueleto (Hoboken). 2020 Nov;77(11):485-499. doi: 10.1002/cm.21643. Epub 2020 23 de noviembre. PMID: 33185030; PMCID: PMC7845785.
9. Estey, M. P., Kim, M. S., & Trimble, W. S. Septins. *Current Biology*, 2010.
10. Györfy BA, Tóth V, Török G, Gulyássy P, Kovács RÁ, Vadászi H, Micsonai A, Tóth ME, Sántha M, Homolya L, Drahos L, Juhász G, Kékesi KA, Kardos J. La disfunción mitocondrial sináptica y la acumulación de septina están relacionadas con la pérdida de sinapsis mediada por el complemento en un modelo animal de la enfermedad de Alzheimer. *Cell Mol Life Sci*. 2020 Dec;77(24):5243-5258. doi: 10.1007/s00018-020-03468-0. Epub 2020 7 de febrero PMID: 32034429; PMCID: PMC7671981.
11. Gruyter, W. D. (2011). Highlight on septins. *Biol. Chem.* 392, 679-680.

12. Hall, P. A., & Russell, S. H. (2012). Septinas de mamíferos heterómeros dinámicos con funciones en la morfogénesis y compartimentación celular. *Revista de Patología*, 287-299.
13. Karp, G., & Araiza Martínez, M. E. (2011). *Biología celular y molecular: Conceptos y experimentos* (6a ed. --.). México D.F.: McGraw- Hill
14. Macías, S.M.; Vázquez, VG.; Ríos L.D.G. (2016). *The actin-cytoskeleton: a dynamic structure at the service of signal transduct*. Mensaje bioquímico XL.
15. Marcus J, Bejerano-Sagie M, Patterson N, Bagchi S, Verkhusha VV, Connolly D, Goldberg GL, Golden A, Sharma VP, Condeelis J, Montagna C. Las isoformas de la septina 9 promueven la tumorigénesis en las células epiteliales mamarias al aumentar la migración y la degradación de la ECM a través de la secreción de la metaloproteínasa en las adherencias focales. *Oncogene*. 2019 Jul;38(30):5839-5859. doi: 10.1038/s41388-019-0844-0. Epub 2019 8 de julio. Erratum en: *Oncogene*. 1 de octubre de 2019;: PMID: 31285548; PMCID: PMC6859949.
16. Martins CS, Taveneau C, Castro-Linares G, Baibakov M, Buzhinsky N, Eroles M, Milanović V, Omi S, Pedelacq JD, Iv F, Bouillard L, Llewellyn A, Gomes M, Belhabib M, Kuzmić M, Verdier-Pinard P, Lee S, Badache A, Kumar S, Chandre C, Brasselet S, Rico F, Rossier O, Koenderink GH, Wenger J, Cabantous S, Mavrakakis M. Los septinos humanos se organizan como filamentos a base de octámeros y median el anclaje de la membrana de actina en las células. *J Cell Biol*. 2023 Mar 6;222(3):e202203016. doi: 10.1083/jcb.202203016. Epub 2022 23 de diciembre PMID: 36562751; PMCID: PMC9802686.
17. Montagna C., Bejerano M. (2015). *Mammalian septins in health and disease*. Dovepress Rev. 2015.
18. Mostowy, S., & Cossart, P. (2012). *Septins: the fourth component of the cytoskeleton*. *Nature reviews Molecular cell biology*, 13(3), 183-194.
19. Nakazawa K, Kumar G, Chauvin B, Di Cicco A, Pellegrino L, Trichet M, Hajj B, Cabral J, Sain A, Mangenot S, Bertin A. Un complejo de octámero de septina humana sensible a la curvatura de la membrana impulsa la deformación de la membrana con una organización específica similar a una malla. *J Cell Sci*. 2023 1 de junio;136(11):jcs260813. doi: 10.1242/jcs.260813. Epub 2023 12 de junio. PMID: 37305997; PMCID: PMC10281262.
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

- Dec 5;5:5698. doi: 10.1038/ncomms6698. PMID: 25474997; PMCID: PMC4258872.
21. Orellana-Muñoz, S. (2016). Importancia de la plasticidad del anillo de septinas en la biología de *C. albicans*. *Instituto de Biología Funcional y Genómica*, 40-45.
  22. Russo G, Krauss M. Remodelación Septina Durante La Citoquinesis De Los Mamíferos. *Desarrollo de células frontales Biol.* 2021 Nov 4;9:768309. doi: 10.3389/fcell.2021.768309. PMID: 34805175; PMCID: PMC8600141.
  23. Sacanelles, R. S., & Garay, J. S. A. (2017). *El citoesqueleto: un componente fundamental en la arquitectura y en la fisiología celular*. *Revista de Educación Bioquímica*, 35(4), 102-114.
  24. Spiliotis ET, Kesisova IA. Regulación espacial del transporte dependiente de los microtúbulos por las GTPasas septin. *Tendencias Cell Biol.* 2021 Dec;31(12):979-993. doi: 10.1016/j.tcb.2021.06.004. Epub 2021 9 de julio PMID: 34253430; PMCID: PMC8595587.
  25. Vissa A, Giuliani M, Froese CD, Kim MS, Soroor F, Kim PK, Trimble WS, Yip CM. Microscopía de localización de una sola molécula de haces de septina en células de mamíferos. *Citoesqueleto (Hoboken)*. 2019 Jan;76(1):63-72. doi: 10.1002/cm.21481. Epub 2018 19 de septiembre. PMID: 30176126.
  26. Weirich, C. S., Erzberger, J. P., Barral, Y. (2008). The septin family of GTPases: architecture and dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9:478-489.
  27. Woods, B. L., & Gladfelter, A. S. (2021). *The state of the septin cytoskeleton from assembly to function*. *Current opinion in cell biology*, 68, 105-1