
研究揭示相分离介导足细胞裂孔隔膜相关复合物形成的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15014.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

8月1日, *Journal of the American Society of Nephrology*

在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）研究员张荣光课题组的最新研究成果——*Phase Separation of MAGI2-Mediated Complex Underlies Formation of Slit Diaphragm Complex in Glomerular Filtration*

Barrier。该研究揭示了液-液相分离在肾脏足细胞裂孔隔膜形成与维持过程中的重要生物学功能。

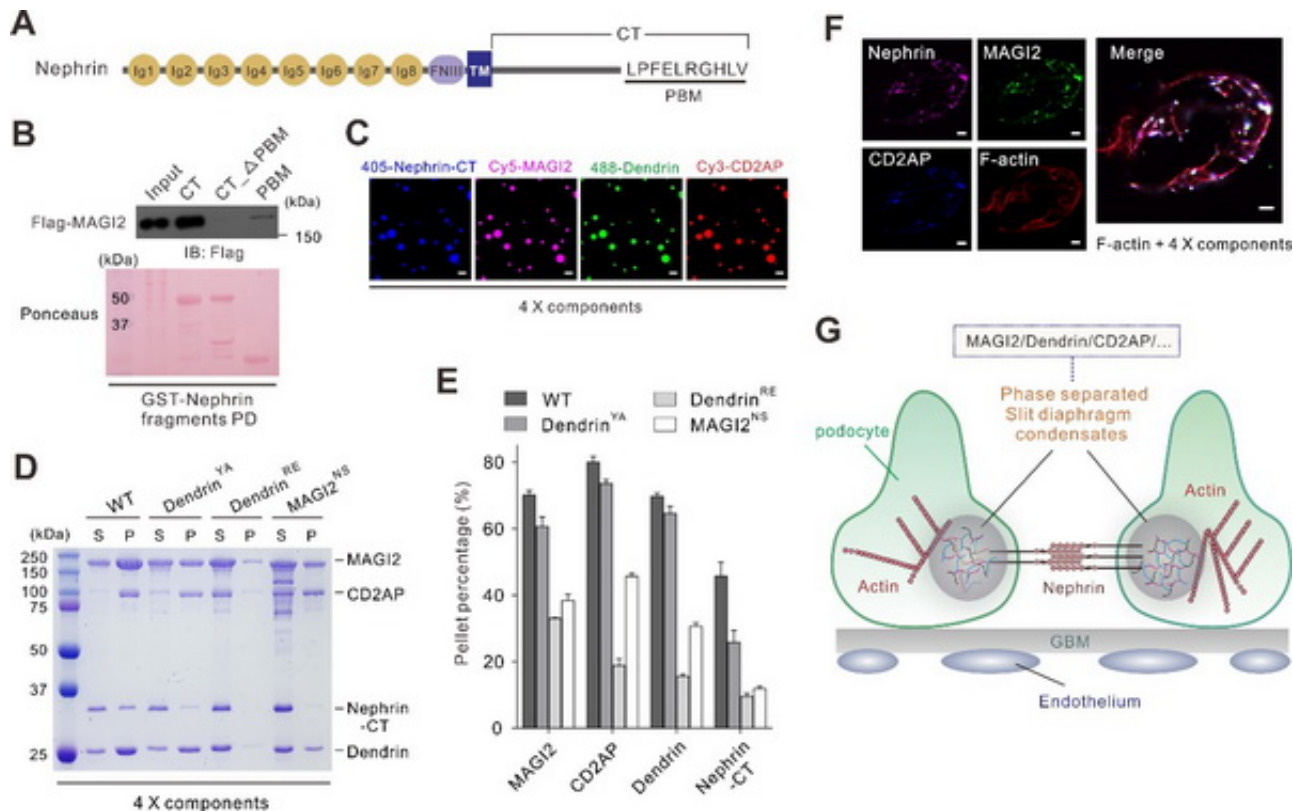
肾单位是肾脏的结构与功能的基本单位，其中，肾小球毛细血管壁由三层不同类型的细胞及细胞间质构成，由内向外分别是：内皮细胞（fenestrated endothelial cell）、基底膜（glomerular basement membrane, GBM）、上皮细胞（epithelial cell），共同组成肾小球过滤系统（glomerular filtration barrier, GFB）。内皮细胞薄而密布特化的小孔，这是肾小球滤过作用的第一道屏障，由细胞外基质构成的基底膜是该过滤系统的第二道屏障，相邻的内皮细胞及上皮细胞是合成分泌与维持基底膜结构与功能稳定的主要来源。上皮细胞高度特化，细胞边缘极不规则，如细胞伸出的伪足，故称为足细胞（podocyte）。典型的成熟足细胞可以明显分为细胞体、主要突起、足突（foot process）三个部分。相邻足细胞的足突相互交错，通过裂孔隔膜（slit diaphragm, SD）连接。裂孔隔膜是相邻足细胞之间的一种特殊的细胞连接结构，为防止蛋白丢失所建立的最后一道过滤屏障。目前，已有多重蛋白质分子在该结构中被鉴定，但具体的功能及调控机制尚不清晰。每个裂孔隔膜的细胞质一侧都有一个高电子密度且富含蛋白质的区室结构，这对于裂孔隔膜的完整性和信号转导具有重要意义。同时，现已确认多个参与编码无膜区室成分的相关基因突变与肾小球疾病的发生相关。因此，该区域通过什么样的机制形成致密区是一个重要的、但未得到解决的科学问题。

该研究发现MAGI2——一个在裂孔隔膜区域特异表达的属于MAGUK家族成员的支架蛋白能够自主发生液-液相分离现象；进一步探究发现，该现象由DY loop中的酪氨酸残基与部分PDZ结构域表面的精氨酸残基之间的多价相互作用所介导。随后，研究人员鉴定了MAGI2与Dendrin之间的直接相互作用，并解析了MAGI2-Dendrin的复合物晶体结构。结构显示，MAGI2串联的WW结构域与Dendrin串联的PPxY序列形成特异相互作用。此外，研究人员还对Dendrin与CD2AP之间的相互作用进行了研究，有趣的是，CD2AP也可以自主发生液-液相分离现象，研究人员探究了其中的分子机制。体内和体外实验同时证明，MAGI2-Dendrin-CD2AP复合物之间的多价相互作用驱动高密度SD区域凝聚物的形成。重构的该凝聚物可以有效募集跨膜蛋白Nephrin，同时与F-actin相互作用。肾病综合征相关的MAGI2突变体干扰了该凝聚物的形成，从而导致对Nephrin的募集作用受到损伤。

综上，该研究通过综合运用生物化学、结构生物学和细胞生物学等方法，系统研究了裂孔隔膜关键成分之间的相互作用，鉴定并组装了一条全新的信号通路，提出了多个基因突变都会导致先天性肾病综合征的可能解释。液-液相分离形式的发现及引入将会为足细胞间独特的细胞连接——裂孔隔膜的生理机制研究提供更科学的解释，相关肾病综合征的发病机制能够获得一定的解答。

该研究得到国家自然科学基金委、科学技术部、中科院和香港RGC的支持。

[论文链接](#)



SD相关蛋白复合物介导形成的裂孔隔膜模式图

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](#)转发