

新机制！纳米粒子清除过程中发现正常肾脏的自我更新机理

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22803.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！

新机制!纳米粒子清除过程中发现正常肾脏的自我更新机理。

2023年4月17日，美国得克萨斯大学达拉斯分校郑杰教授团队在Nature Nanotechnology期刊上发表了一篇题为Proximal tubules eliminate endocytosed gold nanoparticles through an organelle-extrusion-mediated self-renewal mechanism的研究文章。

该研究报道了借助金纳米颗粒发现的一个以前未知的肾脏在正常情况下的自我更新生理机理。研究发现占肾脏细胞总数近70%的近端肾小管上皮细胞可以通过挤压管腔侧细胞膜并最终在管腔中形成~5微米大小外挤囊泡的方式，将内吞至内涵体和溶酶体中的金纳米颗粒连同线粒体等细胞器排出细胞外并通过尿液排出体外。通过这一方式，近端肾小管上皮细胞可以在无需细胞分裂的条件下实现自我更新并保持肾脏健康。

论文第一作者是黄颖钰，通讯作者是郑杰、余梦晓。

肾脏是人体最重要的清除和代谢器官之一，却又不能像肝脏一样通过细胞分裂来实现自我更新。那么它是如何在人的一生中保持正常运作来维持人体健康的呢?肾脏的很多重要功能由占肾脏细胞总数近70%的近端肾小管上皮细胞来完成。人体肾脏每分钟过滤1.2升血液，其中由肾小球滤出的葡萄糖、氨基酸、维生素等营养物质，几乎全部由紧邻肾小球的近端肾小管上皮细胞重吸收到血液。不能通过肾小球滤过的代谢产物、药物分子和毒性物质也由近端肾小管上皮细胞排泄到尿液中。近端肾小管上皮细胞在正常情况下不易分裂，那么在如此繁重的工作情况下，它们是如何进行自我更新和维持细胞内稳态的呢?

郑杰团队在过去15年里致力于深入理解肾脏清除纳米粒子的机理。根据以前的研究，通常认为肾脏快速清除纳米材料是通过肾小球的滤过功能实现的，但是最近的研究发现从肾小球滤出的部分纳米粒子仍然会被近端肾小管内吞从而导致纳米粒子在肾脏的滞留。那么肾脏如何清除这些被细胞内吞的纳米粒子呢?通过设计带有不同表面电荷的2-3纳米金颗粒，团队发现这些金纳米颗粒在尾静脉注射到小鼠体内24小时后都主要分布在肾脏的近端肾小管细胞内，并且表面正电荷能够显著提高近端肾小管上皮细胞对纳米颗粒的摄取。但是无论纳米颗粒被近端肾小管摄取效率的高低，超过95%的内吞进细胞的金纳米颗粒都在一个月内从近端肾小管细胞中清除。

团队进一步用生物透射电镜观察近端肾小管细胞如何清除金纳米颗粒的时候，发现金纳米颗粒被近端肾小管上皮细胞内吞至内涵体与溶酶体中。在注射纳米颗粒24小时后，这些内涵体和溶酶体中的2-3纳米金颗粒经过生物转化形成了200纳米左右的纳米组装体。尽管以前的研究发现细胞不

能把类似这样大尺寸的金纳米组装体排出细胞外，但令人惊讶的是，近端肾小管上皮细胞可以通过挤压管腔侧细胞膜和胞浆形成微米外挤囊泡的方式，将溶酶体和溶酶体中的200纳米左右的金纳米组装体完整地排出细胞外，随后通过尿液排出体外。不仅如此，在近端肾小管靠近管腔一侧的细胞器(如线粒体、内涵体、溶酶体、内质网和细胞核)也会随着细胞膜和胞浆向管腔内凸出，形成直径5微米左右的外突体(extrusions)，这些外突体随后和细胞脱离，在管腔中形成5微米左右囊泡(extruded vesicles)。这种通过挤压细胞膜形成含有纳米粒子和细胞器的微米囊泡的过程是一种全新的细胞清除细胞内纳米材料的方式，没有囊泡与细胞膜融合的过程，这一点与已知的胞吐作用(exocytosis)很不一样。胞吐作用需要先先在细胞内形成囊泡，再通过囊泡与细胞膜融合来排出细胞内物质。此外，胞吐作用产生的囊泡通常是100-200纳米或1-2微米，而近端肾小管上皮细胞通过挤压细胞膜形成的微米囊泡的大小是1-10微米(平均大小5微米)。而且这种新发现的细胞外挤囊泡中可以同时含有线粒体、内涵体、溶酶体、内质网等多种细胞器。

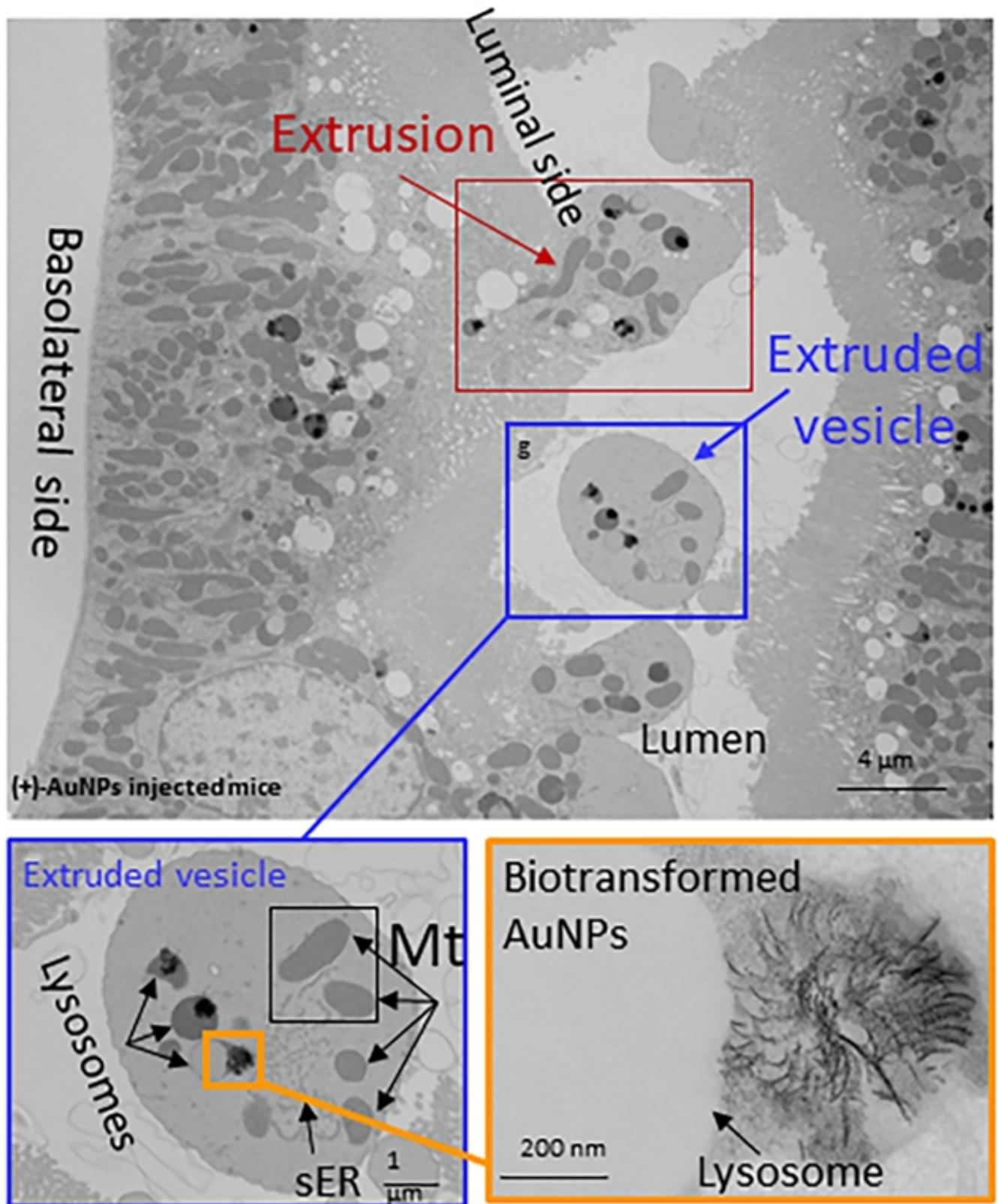


图1：电镜成像小鼠肾脏显示近端肾小管上皮细胞管腔可通过挤压管腔侧(luminal side)细胞膜和胞浆，形成直径5微米左右外突体(extrusion)，并最终在肾小管管腔中形成含有细胞器的囊泡(extruded vesicle)的方式，将线粒体(Mt)、溶酶体(lysosomes)、内质网(ER)等细胞器以及被内吞至溶酶体中的金颗粒且发生生物转化形成的约200纳米组装体(biotransformed AuNPs)清除到小管管腔中(lu

men)。由于肾小管的管腔连通到输尿管，近端肾小管上皮细胞可以通过这一方式在一个月内把超过95%的内吞进细胞的金纳米颗粒清除到体外。(电镜样品制备：在给小鼠尾静脉注射2-3纳米金颗粒24小时后取肾脏制备电镜样品)。

接下来团队通过大量电镜观察和定量分析研究了肾脏中管腔侧表面有外突体的近端肾小管的占比、管腔中囊泡的大小、管腔侧表面外突体的数量和管腔中囊泡的数量，发现尾静脉注射金纳米颗粒的小鼠肾脏和不注射金纳米颗粒的对照组在这些参数上没有统计学差异。这一结果说明细胞通过挤压细胞膜产生微米囊泡并非是由于细胞内吞金纳米颗粒引起的，而是近端肾小管的正常生理现象，可以用来排出不需要的组分和更新细胞内不同的细胞器。然而当近端肾小管因接触肾毒性抗癌药物顺铂而受损时，它们形成微米囊泡清除细胞器的能力明显下降。

近端肾小管通过挤压管腔侧细胞膜形成微米囊泡来清除细胞器和纳米材料的这一发现揭示了一种新的肾小管细胞参与的清除途径(tubular organelle extrusion)，进一步完善了对肾脏清除和代谢机理的理解(此前已知的机理：肾小球滤过、肾小管排泄和肾小管重吸收，图2)。更重要的是，研究发现了肾脏如何在正常状态通过细胞内部的细胞器的自我更新来保持健康状态。

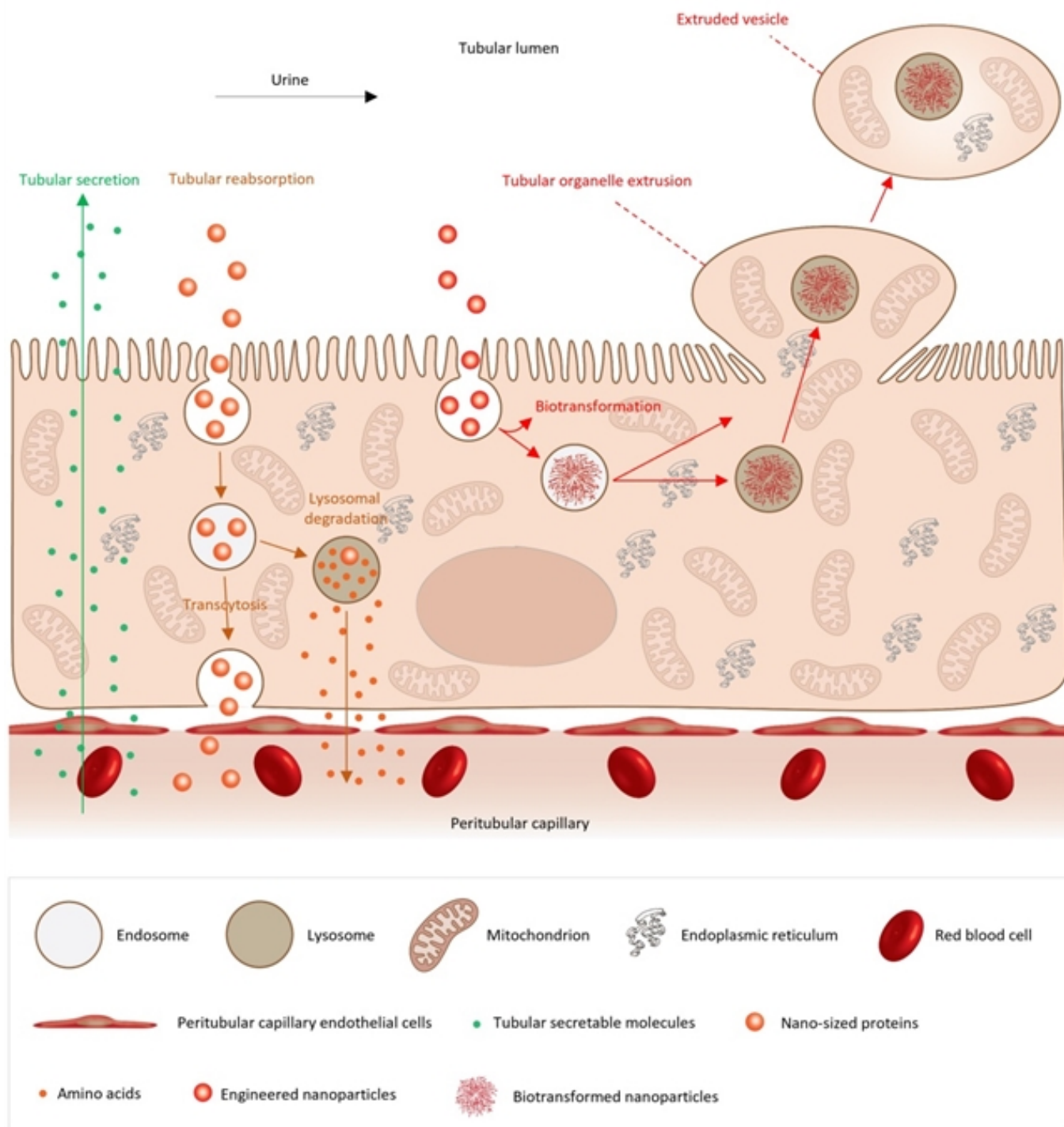


图2：在已知的肾脏清除和代谢途径(肾小球滤过、肾小管排泄和肾小管重吸收)之外，研究人员发现了一种新的肾小管细胞参与的清除途径(tubular organelle extrusion)。它的特征是细胞通过挤压管腔侧细胞膜，最终在管腔中形成~5微米大小囊泡，通过这一方式可以排出细胞内物质如细胞器和内吞进细胞的外源物质。

与以前文献报道的细胞在受损情况下清除细胞器和修复机理不一样，这种新发现的清除细胞器的现象是在正常细胞中观察到的。这一现象提示我们肾小管上皮细胞在正常情况下可以通过主动清除细胞内物质包括细胞器来维持细胞内稳态和自我更新，而不需要通过细胞分裂来实现。深入理解这一现象的分子生物学机制和相关生理功能可以为肾脏生理学提供新知识，为肾脏疾病的预防

和早期检测提供新思路。(来源：科学网)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41565-023-01366-7>

作者：郑杰等 来源：《自然—纳米技术》

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](https://www.iikx.com)转发