

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.027

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.027>

· 综述 ·

肾小球足细胞骨架蛋白的研究进展

金英*, 张炯* 综述 王金泉 审校

[南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)肾脏科, 国家肾脏疾病临床医学研究中心, 全军肾脏病研究所, 南京 210016]

[摘要] 足细胞是肾小球滤过屏障的重要组成部分, 结构独特复杂。足细胞的细胞骨架决定着其形态、结构及对环境刺激的应答能力。足细胞突起部分由初级及次级突触构成。初级突触中的细胞骨架主要有微管与中间丝, 次级突触即足突骨架则由肌动蛋白微丝组成。足细胞骨架蛋白受损会导致蛋白尿及肾小球疾病。而与细胞骨架成分有关的肾小球疾病, 均可能在此亚细胞结构上寻找到治疗靶点。

[关键词] 足细胞细胞骨架; 微管; 中间丝; 肌动蛋白; 蛋白尿

Advance of the podocyte cytoskeleton

JIN Ying*, ZHANG Jiong*, WANG Jinquan

(National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210016, China)

Abstract The specific architecture of podocyte cytoskeleton plays a unique role in the glomerular filtration barrier, which regulate the shape, structure and the ability to response environmental stimuli. The processes of podocyte are consisted of primary and secondary parts. A primary processes of podocyte is supported by intermediate filaments and microtubules, while the secondary processes are mainly supported by actin filaments. Even a slight impairment of the cytoskeleton will lead to proteinuria and glomerular diseases. It is possible to find the therapic target from the cytoskeleton proteins in the related glomerular diseases.

Keywords podocyte cytoskeleton; microtubule; intermediate filament; actin; proteinuria

足细胞位于肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)外侧, 形似八爪鱼, 有大量突起结构, 因而命名。足细胞复杂的网状突起结构由初级和次级突起构成, 次级突起称为“足突”, 是足细胞直接与GBM联系的重要部位。相邻足细

胞通过足突交错连接, 构成裂孔膜滤过屏障, 此处损伤致滤过屏障破坏可致蛋白尿, 预示肾小球疾病的发生及进展。足细胞损伤引起细胞凋亡, 肾小球滤过屏障破坏, 是局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)、微小

*共同第一作者。

收稿日期(Date of reception): 2019-09-03

通信作者(Corresponding author): 王金泉, Email: doc_wjq@163.com

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81470944); 国家重点研发计划(2018YFC1312705)。This work was supported by National Natural Science Foundation (81470944) and National Key R&D Program (2018YFC1312705), China.

病变肾病以及糖尿病肾病等疾病发生蛋白尿的关键^[1]。因此,对足细胞结构的深入研究是很多肾小球疾病诊治的切入点。

1 足细胞骨架蛋白的组成

足细胞细胞骨架由3个主要成分构成——中间丝(intermediate filaments, IFs)、微管(microtubules, MTs)及肌动蛋白微丝(actin filaments, AFs)。IFs及MTs主要位于足细胞胞体及初级突触,AFs则主要分布于足突^[2](图1)。其中,AFs的调节异常可致足细胞损伤,引起肾小球疾病。同时AFs决定细胞的可塑性,因而有可能成为潜在的治疗靶点^[3]。初级突触主要骨架结构的IFs及MTs在肾小球疾病中的作用并不明确。

1.1 MTs

MTs是一由 α/β 微管蛋白亚基(α/β tubulin)组成的定向结构,一端为快速生长的阳极,另一端为缓慢生长的阴极。细胞骨架成分之间通过一些关联蛋白联系。其中,与MTs相关的蛋白称为微管相关蛋白(MT associated proteins, MAPs)。MTs之间及MTs与其他细胞骨架成分(如神经纤维细丝)通过MAPs及其他分子桥接,因而MTs相对静止,无法在轴索中运输。MAPs和以MTs为基础的马达蛋白(motor protein,如驱动蛋白kinesin及动力蛋白dynein)竞争性地同MTs结合^[4]。驱动蛋白超家族成员CHO1/MKLP1可引起MTs极化的不统一,这一现象对于形成突触至关重要^[5]。编码微管蛋白的相关基因TUBA1A, TUBA8, TUBB2B及TUBB3等突变可致神经系统功能障碍。足细胞与神经元细胞具有类似结构、极性特征,但上述基因突变,并未出现典型的肾小球疾病的临床表型^[6]。仅有个别研究^[7]报道称TUBB2B基因突变小鼠可以出现肾小球足细胞发育成熟障碍、足突不完全分化等成熟缺陷。已知在肾小球足细胞表达的MAPs主要有MAP3, MAP4及MAP1B。其中MAP3广泛分布于极化程度较强的细胞,与MAP4具高度同源性。MAP4在很多组织中表达,因而特异性较差,无法作为特异性标志物^[4]。MAP1B在人和啮齿类动物肾脏足细胞上均有高度表达,主要分布于足细胞初级突起及胞体,尤其是WT1阳性的足细胞细胞核周围,但目前有研究^[8]显示MAP1B特异性敲除并未致明显的肾小球足细胞表型。

1.2 IFs

IFs是一组直径7~11 nm的管状结构物质,遍布于大多数有核细胞。主要与相邻细胞结构联系,可以作为细胞的生物标志物。依据序列同源性、基因结构、净电荷、组装机制及表达模式等方面,哺乳动物的IFs家族成员可以分为六大类^[9]。在人类肾小球固有细胞中,波形蛋白(Vimentin, 第III类IFs)分布于所有足细胞、部分内皮细胞及系膜细胞。肌间线蛋白(Desmin, 第III类IFs)仅位于足细胞内;细胞角蛋白(cytokeration, 第I, II类IFs)节段分布于鲍曼氏囊壁。然而,波形蛋白及肌间线蛋白基因敲除小鼠模型均未出现足细胞相关表型^[10-11]。足细胞上还存在第VI类IFs——巢蛋白,巢蛋白为细胞周期素激酶5(cyclin-dependent kinase 5, Cdk5)的底物,调控神经元发育及功能,既往认为巢蛋白是神经干细胞群的特征性标志,具细胞保护作用。抑制Cdk5活性可减少巢蛋白降解。在肾脏中,Cdk5的表达仅限于足细胞,可以调控足细胞的形态。研究^[12]显示:巢蛋白与糖尿病肾病的发生密切相关,尿白蛋白定量与巢蛋白表达呈负相关,与Cdk5呈正相关,Cdk5阻滞剂可以上调巢蛋白水平以减轻肾脏损伤,这一途径可能成为未来治疗糖尿病肾病的有效靶点。

1.3 AFs

足突骨架结构主要由高度集中平行的、可收缩的肌动蛋白纤维束构成,以此区别于初级突触。相邻足细胞足突之间复交互错为指突状,形成了裂孔隔膜。肌动蛋白的动力学规律是足细胞发挥功能的关键。早年间的电镜研究发现足突中有不同的肌动蛋白池,每一个足突中心可见一处电子致密肌动蛋白聚集,即中心肌动蛋白束,中心肌动蛋白束参与张力生成,而周围分枝网状结构维持足突的复杂形态^[13]。足突按功能可分为3个区域:顶端膜域、裂孔隔膜、底部膜域。每个区域均有与足细胞动力学规律相关的特殊蛋白,任一部分受损均可导致蛋白尿。足细胞损伤常导致足突消失、分子重组及裂孔隔膜消失。足突消失过程中肌动蛋白骨架解聚,足突结构变扁平,随后在GBM上皮细胞侧形成一层密集的肌动蛋白层。足细胞应对细胞外压力时具有强大的再生能力,只要足细胞仍黏附于GBM,即便足突消失仍可再生。足突消失引起肌动蛋白细胞骨架重塑活跃,形成平坦的肌动蛋白堆,增加细胞黏附能

力, 再生过程中肌动蛋白密集层溶解, 生出新的足突^[14]。

参与调节肌动蛋白细胞骨架聚合与解离的相关蛋白质成分, 称为肌动蛋白相关蛋白(Actin-related proteins, ARP)。ARP主要包括 α -肌动蛋白4(α -actinin-4, ACTN4)、CD2相关蛋白(CD2-associated protein, CD2AP)、突触极蛋白(synaptopodin)、肌球蛋白(myosin)以及Rho GD1 α (ARHGDI α , 小G蛋白Rho家族的负性调控因子)等。ARP对于维持肾小球滤过功能至关重要, 编码ARP的相关基因突变可致肌动蛋白骨架重组^[15]。此外, 与有核细胞AFs从头合成过程直接相关的

ARP2/3复合体可以参与调节足细胞迁移, 此复合体可以在原有微丝基础上高效地引出新分支, 这一过程对于形成板状伪足及促进足细胞迁移十分关键^[16]。

除上述骨架成分外, 参与足细胞结构的重要蛋白还包括裂孔隔膜上的aPKC/PAR复合体, 此复合体由PDZ结构域(即盘状同源区域)蛋白Par3, Par6与非典型蛋白激酶C构成。在足细胞成熟分化过程中发挥作用, 对于调控足细胞极性十分重要。研究^[17]发现: 抑制aPKC活性可导致足细胞足突结构异常和大量蛋白尿, 临床表现为肾病综合征。

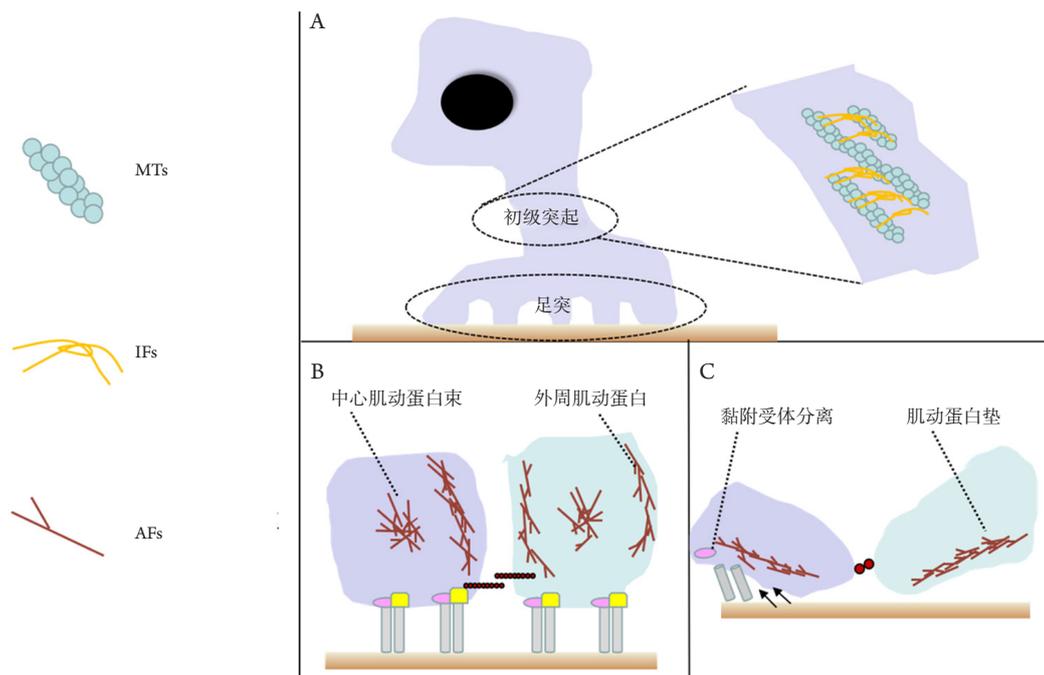


图1 足细胞骨架构成

Figure 1 Cytoskeleton of podocyte

(A)足细胞骨架的组成与分布: 初级突起主要由IFs与MTs支撑; 次级突起主要由不同肌动蛋白网络构成。(B)生理条件下足突至少可有2种不同的肌动蛋白网, 每个足突均有中心肌动蛋白束, 外周肌动蛋白网位于胞膜下, 且与黏附受体相连接。(C)足突消失即足突的简化及回缩, 此过程伴随肌动蛋白网的分布改变, 表现为肌动蛋白平行于GBM的聚集, 亦称为“肌动蛋白垫”。此外, 黏附受体出现解离, 逐步导致足突与GBM分离。

(A) The organization and distribution of the podocyte cytoskeleton: a primary processes of podocyte is supported by intermediate filaments and microtubules, while the secondary processes are mainly supported by actin filaments. (B) The podocyte may have at least two different actin networks under physiological conditions, each of which has a central actin bundle, and the cortical actin network is located under the cell membrane and connected with the adhesion receptor. (C) Foot process effacement is depicted as a simplification and retraction of individual FPs. This process is accompanied by the change of the distribution of actin network, which is manifested as the aggregation of actin parallel to GBM in the glomerulus, also known as “actin pad”. In addition, the adhesive receptor dissolves, leading to the separation of foot process from the GBM.

2 遗传学研究

近年来, 肾小球疾病的遗传学研究发展迅速。细胞骨架蛋白受多种特异性基因编码, 是遗传学研究的重点, MTs与IFs相关的蛋白基因报道较少, 肌动蛋白相关蛋白的基因突变在FSGS等遗传相关肾脏疾病中报道较多。最早发现可导致足细胞功能丧失的细胞骨架相关蛋白之一是 α -肌动蛋白-4。编码 α -肌动蛋白-4的基因——ACTN4突变可导致足细胞广泛功能受损, 包括蛋白稳定性受损、失功、亚细胞错位, 以及F-肌动蛋白束体积增加, 导致足细胞迁移障碍和细胞骨架张力下降, 病理上出现FSGS样改变^[18]。形成蛋白是肌动蛋白聚合过程中的关键调控因素, 细胞骨架蛋白——反向形成蛋白2(inverted formin 2, INF2)基因突变也可以导致肾小球疾病^[19]。肌球蛋白(myosin heavy chain 9, MYH9)与F-肌动蛋白一起维持细胞张力和细胞形态, MYH9蛋白异常可导致Epstein综合征、Fechtner综合征和FSGS^[20]。另外, 主要分布于裂孔隔膜上的CD2AP, 是足细胞上的重要功能蛋白, 最初认为是T细胞CD2受体的一个配体, 负责调控足细胞裂孔隔膜与肌动蛋白细胞骨架间联系, 参与葡萄糖转运等功能, 其相关突变可致散发型FSGS^[20-21]。编码极性蛋白(crumbs homolog 2, CRB2)参与足细胞足突分支和裂孔隔膜形成、参与Nephrin蛋白的运输等工作, CRB2无义突变可导致激素抵抗性肾病综合征^[22]。

3 潜在的治疗靶点

3.1 足细胞骨架蛋白的动态平衡

生理条件下足细胞是静止细胞, 但在病理条件下, 足突消失可致足细胞向动态转变, 出现足细胞迁移。早期研究^[23]表明: GTP酶Rho家族成员——RhoA, RAC1及CDC42是决定足细胞细胞骨架稳定性的重要分子, 其中仅CDC42基因敲除可致明显的足细胞表型改变, 表现为大量蛋白尿及足细胞超微结构异常。这些GTP酶的活性在维持足细胞完整性上有重要作用, 如无论RAC1活性是升高还是降低均可致蛋白尿及足突消失^[24]; Rho GDP分解抑制剂家族成员ARHGDI A相关基因突变可致FSGS; 在ARHGDI A基因敲除小鼠模型中, RAC1抑制剂过度激活可以减少蛋白尿^[25]。Rho GTP酶激活蛋白24(ARHGAP24)是在足细胞特定表达的小GTP酶的

调控因子。Akilesh等^[26]研究显示: ARHGAP24基因错义突变可导致足细胞损伤, 细胞膜的皱缩现象增加, 体内研究进一步显示这一突变可引起足细胞足突消失。

2个与钙离子渗透相关的通道(transient receptor potential channels, TRPC)——TRPC5与TRPC6已被证实与足细胞骨架动态状态密切相关, TRPC6可激活RhoA, 诱导静止的稳态足细胞表型, TRPC5激活Rac1, 诱导足细胞运动型表型。换言之, 这2个通道激活可以触发以Rac1为中心的细胞程序, 导致适应不良的细胞骨架重塑, 最后可引起足突消失。因此基于这2个通道的靶向药物亦有治疗足细胞相关疾病的潜能^[27]。

除常见的遗传性FSGS外, 在继发性肾脏病——2型糖尿病肾病中, 亦有研究^[28]发现: 与调节糖尿病患者足细胞细胞骨架损伤的新参与者SLIT-ROBO ρ GTP酶激活蛋白2a(SRGAP2a), 使RhoA和Cdc42失活而抑制Rac1, 通过抑制足细胞迁移来保护足细胞, 进一步说明足细胞细胞骨架在肾脏损伤和疾病中的重要性。

上述研究均表明足细胞骨架的动力学稳定在维持足细胞形态和功能完整性上具有重要意义, 可以作为具有药理学意义的潜在治疗靶点。

3.2 骨架蛋白黏附功能

足细胞脱落、消失是很多肾小球疾病的重要病理改变。由于足细胞凋亡少见, 足细胞黏附功能丧失被认为是足细胞脱落的关键步骤。细胞间的黏附主要由整合素家族(integrin, ITG)的跨膜受体介导, 黏附功能与细胞增殖、细胞分化及迁移等生物学过程密切相关。在复杂的配体连接机制作用下, 以整合素为基础的黏附部位形成了局灶黏附区(focal adhesions, FAs)。FAs由不同的受体、连接微粒、GTP酶、激酶以及血小板等组成。FAs不仅为GBM提供物理连接, 而且作为信号中枢通过整合物理生物信号, 从而影响一系列细胞功能^[14]。在不同的整合素亚型中, ITG β 1在足细胞中表达最丰富, 动物模型研究^[29]证实ITG β 1在维持足细胞功能及早期发育中起关键作用。整合素受体有可能成为潜在的治疗靶点。在足细胞中, B7-1可诱导ITG β 1与踝蛋白(talin)竞争抑制, ITG β 1活性减低, 从而导致足细胞损伤和蛋白尿。依据这一研究^[29], 有研究^[30]进一步尝试使用选择性T细胞共刺激调节剂(CTLA4调节剂)阿巴昔普治疗B7-1阳性的FSGS患者, 5例患者(4例为肾移植术后FSGS复发, 1例为初发FSGS)尿蛋白均达到部分

或完全缓解。此外,有研究^[31]观察到初发FSGS患者中近2/3中血浆中血清可溶性尿激酶受体(serum soluble urokinase receptor, suPAR)水平升高;在suPAR介导的小鼠蛋白尿模型中,不论是原肾还是移植肾中循环的suPAR均可刺激足细胞ITG β 3活性增加,从而导致足突消失和蛋白尿。不论是抑制ITG β 3活性还是阻断suPAR-ITG β 3相互作用均有足细胞保护作用^[31]。目前对于足细胞黏附作用相关参与因子,如整合素家族,在肾小球疾病中的作用的认识正逐步深入,未来需要更进一步的研究来发现药物作用的潜在靶点及明确其临床疗效。

3.3 足细胞肌动蛋白

肌动蛋白细胞骨架的稳定具有治疗价值,GTP酶发动蛋白(dynamain)是足细胞功能的关键成分,调控包涵体介导的内吞作用,可以诱导肌动蛋白聚合,肌动蛋白依赖的发动蛋白的低聚化对于维持GBM功能是必要条件,GTP酶发动蛋白可被组织蛋白酶-L分解。Ringo或Bis-T-23等小化合物可以稳定发动蛋白的构象,从而抑制发动蛋白的降解,即使是在高水平的组织蛋白酶存在的情况下也能稳定发动蛋白的构象^[32]。在对毒性以及遗传性足细胞损害的小鼠模型研究中,针对足细胞损伤机制特点的干预可以成功阻止或者减少蛋白尿^[33]。最新研究^[34]表明:足细胞上的黑素皮质素-1受体(melanocortin-1 receptor, MC1R)在肾病综合征患者中有稳定足细胞肌动蛋白骨架的作用,其激动剂有望成为治疗靶点。迄今为止,尚没有确切的临床研究证据来评价稳定发动蛋白的构象干预治疗肾脏病的效果和安全性。

4 结语

在过去几十年中,我们对于足细胞骨架蛋白的结构和功能的认识突飞猛进。在参与足细胞骨架结构中,MTs与IFs主要位于初级突触中,其在肾小球疾病中的调控作用研究较少;而主要位于足突的肌动蛋白维持着足突的空间结构,肌动蛋白相关蛋白亦在足细胞迁移等动态过程中起关键作用。大量研究表明肌动蛋白骨架在各种与足细胞受损相关的肾小球疾病中均有受累。同时从足细胞发育、足细胞迁移及脱落等动态过程涉及到的各种蛋白结构、GTP酶、钙离子通道及足细胞间黏附需要的各种细胞因子等均可影响足细胞的功能。对于复杂的足细胞动态稳定,已有部分研究为我们提供了各种可能的治疗靶点。从临床角度出发,对于这些分子机制

的更全面的了解掌握,能够帮助设计、合理开发更多的治疗靶向药物,但临床试验和应用仍有很长的路需要走。

参考文献

1. Tian X, Ishibe S. Targeting the podocyte cytoskeleton: from pathogenesis to therapy in proteinuric kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(10): 1577-1583.
2. Garg P. A review of podocyte biology[J]. *Am J Nephrol*, 2018, 47(Suppl 1): 3-13.
3. Cassis P, Zoja C, Perico L, et al. A preclinical overview of emerging therapeutic targets for glomerular diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(7): 593-606.
4. Kobayashi N, Mundel P. A role of microtubules during the formation of cell processes in neuronal and non-neuronal cells[J]. *Cell Tissue Res*, 1998, 291(2): 163-174.
5. Kobayashi N, Reiser J, Kriz W, et al. Nonuniform microtubular polarity established by CHO1/MKLP1 motor protein is necessary for process formation of podocytes[J]. *J Cell Biol*, 1998, 143(7): 1961-1970.
6. Tischfield MA, Cederquist GY, Gupta ML, et al. Phenotypic spectrum of the tubulin-related disorders and functional implications of disease-causing mutations[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2011, 21(3): 286-294.
7. Jeruschke S, Jeruschke K, DiStasio A, et al. Everolimus stabilizes podocyte microtubules via enhancing TUBB2B and DCDC2 expression[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137043.
8. Gödel M, Temerinac D, Grahmmer F, et al. Microtubule associated protein 1b (MAP1B) is a marker of the microtubular cytoskeleton in podocytes but is not essential for the function of the kidney filtration barrier in mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140116.
9. Herrmann H, Aebi U. Intermediate filaments: structure and assembly[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(11): a018242.
10. Colucci-Guyon E, Portier MM, Dunia I, et al. Mice lacking vimentin develop and reproduce without an obvious phenotype[J]. *Cell*, 1994, 79(4): 679-694.
11. Milner DJ, Weitzer G, Tran D, et al. Disruption of muscle architecture and myocardial degeneration in mice lacking desmin[J]. *J Cell Biol*, 1996, 134(5): 1255-1270.
12. Liu W, Zhang Y, Liu S, et al. The expression of intermediate filament protein nestin and its association with cyclin-dependent kinase 5 in the glomeruli of rats with diabetic nephropathy[J]. *Am J Med Sci*, 2013, 345(6): 470-477.
13. Ichimura K, Kurihara H, Sakai T. Actin filament organization of foot processes in vertebrate glomerular podocytes[J]. *Cell Tissue Res*, 2007, 329(3): 541-557.

14. Sever S, Schiffer M. Actin dynamics at focal adhesions: a common endpoint and putative therapeutic target for proteinuric kidney diseases[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(6): 1298-1307.
15. He FF, Chen S, Su H, et al. Actin-associated proteins in the pathogenesis of podocyte injury[J]. *Curr Genomics*, 2013, 14(7): 477-484.
16. Schell C, Sabass B, Helmstaedter M, et al. ARP3 controls the podocyte architecture at the kidney filtration barrier[J]. *Dev Cell*, 2018, 47(6): 741-757.e8.
17. Huber TB, Hartleben B, Winkelmann K, et al. Loss of podocyte aPKClambda/iota causes polarity defects and nephrotic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4): 798-806.
18. Zhao J, Peng W, Ran Y, et al. Dysregulated expression of ACTN4 contributes to endothelial cell injury via the activation of the p38-MAPK/p53 apoptosis pathway in preeclampsia[J]. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(4): 475-487.
19. Sun H, Al-Romaih KI, MacRae CA, et al. Human kidney disease-causing INF2 mutations perturb Rho/Dia signaling in the glomerulus[J]. *EBioMedicine*, 2014, 1(2/3): 107-115.
20. Schell C, Huber TB. The evolving complexity of the podocyte cytoskeleton[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(11): 3166-3174.
21. Ha TS, Hong EJ, Han GD. Diabetic conditions downregulate the expression of CD2AP in podocytes via PI3-K/Akt signalling[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(1): 50-60.
22. Ebarasi L, Ashraf S, Bierzynska A, et al. Defects of CRB2 cause steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 96(1): 153-161.
23. Endlich N, Siegerist F, Endlich K. Are podocytes motile?[J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469(7/8): 951-957.
24. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, et al. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease[J]. *Nat Med*, 2008, 14(12): 1370-1376.
25. Gee HY, Saisawat P, Ashraf S, et al. ARHGDI1 mutations cause nephrotic syndrome via defective RHO GTPase signaling[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8): 3243-3253.
26. Akilesh S, Suleiman H, Yu H, et al. Arhgap24 inactivates Rac1 in mouse podocytes, and a mutant form is associated with familial focal segmental glomerulosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(10): 4127-4137.
27. Wieder N, Greka A. Calcium, TRPC channels, and regulation of the actin cytoskeleton in podocytes: towards a future of targeted therapies[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(7): 1047-1054.
28. Levi M, Myakala K, Wang X. SRGAP2a. A new player that modulates podocyte cytoskeleton and injury in diabetes[J]. *Diabetes*, 2018, 67(4): 550-551.
29. Has C, Sparta G, Kiritsi D, et al. Integrin alpha3 mutations with kidney, lung, and skin disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(16): 1508-1514.
30. Alachkar N, Carter-Monroe N, Reiser J. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(13): 1263-1264.
31. Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Nat Med*, 2011, 17(8): 952-960.
32. Allison SJ. Chronic kidney disease: actin cytoskeleton alterations in podocytes: a therapeutic target for chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(7): 385.
33. Gu C, Lee HW, Garborcauskas G, et al. Dynamin autonomously regulates podocyte focal adhesion maturation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(2): 446-451.
34. Bergwall L, Wallentin H, Elvin J, et al. Amplification of the melanocortin-1 receptor in nephrotic syndrome identifies a target for podocyte cytoskeleton stabilization[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15731.

本文引用：金英, 张炯, 王金泉. 肾小球足细胞骨架蛋白的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(4): 971-976. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.027

Cite this article as: JIN Ying, ZHANG Jiong, WANG Jinquan. Advance of the podocyte cytoskeleton[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(4): 971-976. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.027