

© С.Мершер, А.Форнони, 2016
УДК 616.611-002-036.12:616.611

Сандра Мершер¹, Алессия Форнони¹

ПАТОЛОГИЯ ПОДОЦИТОВ И НЕФРОПАТИЯ – РОЛЬ СФИНГОЛИПИДОВ В ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЯХ

¹Семейный Центр исследования лекарств Пегги и Гарольда Катц и отделение нефрологии, медицинский факультет Университета Майами, Флорида, США

Sandra Merscher¹, Alessia Fornoni¹

PODOCYTE PATHOLOGY AND NEPHROPATHY – SPHINGOLIPIDS IN GLOMERULAR DISEASES

¹Peggy and Harold Katz Family Drug Discovery Center and Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

РЕФЕРАТ

Сфинголипиды – это компоненты липидного слоя плазматической мембраны, которые необходимы для правильного функционирования подоцитов и являются ключевым элементом барьера клубочковой фильтрации. Выявлена важная роль сфинголипидов и их метаболитов при патологии клубочков генетического и негенетического происхождения. Открытие, что глюкоцереброзиды накапливаются при болезни Гоше в гломерулярных клетках и ассоциированы с протеинурией, инициировало интенсивные исследования, посвященные роли других сфинголипидов при патологии клубочков. Обсуждаются накопления сфинголипидов и их роль при гломерулярной патологии при других генетических заболеваниях, включая болезни Тея–Сакса, Сандхоффа, Фабри, наследственную миопатию с включениями, болезнь Ниманна–Пика и нефротический синдром финского типа. Накопление сфинголипидов происходит также при гломерулярных заболеваниях негенетического происхождения, включая диабетическую болезнь почек (ДБП), ВИЧ-ассоциированную нефропатию, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и волчаночный нефрит. Огромный интерес представляют также метаболиты сфингомиелина, такие как церамид, сфингозин и сфингозин-1-фосфат. Нами недавно было описано, что в подоцитах экспрессируется кислото-подобный сфингомиелин фосфодиэстеразы (SMPDL3b), где она модулирует активность кислой сфингомиелиназы и выступает в качестве главного модулятора сигнализации опасности. Снижение экспрессии SMPDL3b в биоптате почки после реперфузии трансплантата у реципиентов с идиопатическим ФСГС коррелирует с рецидивом протеинурии как у пациентов, так и в экспериментальных моделях ксенотрансплантации. Повышенная экспрессия SMPDL3b ассоциирована с ДБП. В статье будет обсуждено значение различного уровня экспрессии SMPDL3b в подоцитах при этих болезнях в зависимости от патогенеза этих заболеваний. Наконец, будут обсуждаться роль сфинголипидов в формировании липидного слоя подоцитов и их вклад в поддержание функции щелевой диафрагмы в клубочке.

Ключевые слова: сфинголипид, подоцит, болезни почек, гломерулярные болезни, С1Ф, АСМаза, SMPDL3b, церамид.

ABSTRACT

Sphingolipids are components of the lipid rafts in plasma membranes, which are important for proper function of podocytes, a key element of the glomerular filtration barrier. Research revealed an essential role of sphingolipids and sphingolipid metabolites in glomerular disorders of genetic and non-genetic origin. The discovery that glucocerebrosides accumulate in Gaucher disease in glomerular cells and are associated with clinical proteinuria initiated intensive research into the function of other sphingolipids in glomerular disorders. The accumulation of sphingolipids in other genetic diseases including Tay–Sachs, Sandhoff, Fabry, hereditary inclusion body myopathy 2, Niemann–Pick, and nephrotic syndrome of the Finnish type and its implications with respect to glomerular pathology will be discussed. Similarly, sphingolipid accumulation occurs in glomerular diseases of non-genetic origin including diabetic kidney disease (DKD), HIV-associated nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), and lupus nephritis. Sphingomyelin metabolites, such as ceramide, sphingosine, and sphingosine-1-phosphate have also gained tremendous interest. We recently described that sphingomyelin phosphodiesterase acid-like 3b (SMPDL3b) is expressed in podocytes where it modulates acid sphingomyelinase activity and acts as a master modulator of danger signaling. Decreased SMPDL3b expression in post-reperfusion kidney biopsies from transplant recipients with idiopathic FSGS correlates with the recurrence of proteinuria in patients and in experimental models of xenotransplantation. Increased SMPDL3b expression is associated with DKD. The consequences of differential SMPDL3b expression in podocytes in these diseases with respect to their pathogenesis will be discussed. Finally, the role of sphingolipids in the formation of lipid rafts in podocytes and their contribution to the maintenance of a functional slit diaphragm in the glomerulus will be discussed.

Key words: sphingolipid, podocyte, kidney disease, glomerular disease, S1P, ASMase, SMPDL3b, ceramide.

Sandra Merscher, Peggy and Harold Katz Family Drug Discovery Center and Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Miami, 1580 NW 10th Avenue, Batchelor Building, Room 628, Miami, FL 33136, USA e-mail: smerscher@med.miami.edu

Alessia Fornoni, Peggy and Harold Katz Family Drug Discovery Center and Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Miami, 1580 NW 10th Avenue, Batchelor Building, Room 633, Miami, FL 33136, USA e-mail: afornoni@med.miami.edu

Сфинголипиды, вернее сфингомиелин, цереброзид и церебросульфатид, впервые описал в 1884 году Johann L. W. Thudichum, который назвал их так из-за загадочных («сфинксо-подобных») свойств [1]. Они являются важными компонентами липидного слоя плазматических мембран клеток млекопитающих и, таким образом, вносят свой вклад в должное функционирование клеток. В почках функционирование и жизнедеятельность основных клеточных компонентов гломерулярного фильтрационного барьера, т.е. подоцитов, в значительной степени зависят от целостности липидного слоя. Подоциты являются дифференцированными клетками почечных клубочков, состоящих из тела клетки, больших отростков и ножковых отростков (НО). Ножковые отростки подоцитов связаны с клубочковой базальной мембраной через их активный цитоскелет. Отростки соседних подоцитов образуют характерную переплетающуюся структуру с фильтрационной щелью между ними. Последняя перекрывается щелевой диафрагмой (ЩД), которая вместе с базальной мембраной клубочков и фенестрированным эндотелием играет важную роль в избирательной проницаемости фильтрующего барьера клубочков [2–4]. Целостность этого фильтрационного барьера необходима для предотвращения потери белка с мочой (протеинурии), а мутации генов, кодирующих белки ЩД, вызывают нефропатию, ассоциированную с протеинурией [5–9]. Исследования последних двух десятилетий показали важную роль сфинголипидов при патологии клубочков с участием подоцитов.

Этот обзор будет посвящен различным видам сфинголипидов и их метаболитов, которые вовлечены в патогенез сфинголипидоза генетического и негенетического происхождения с участием подоцитов. Мы также обсудим сигналинг сфинголипидов в подоцитах и их влияние на цитоскелет.

Биология сфинголипидов

Сфинголипиды представляют собой различные классы липидов с разной степенью гидрофобных и гидрофильных свойств. Гидрофобная часть сфинголипидов состоит из длинной цепи сфингоидного основания, обычно с 18 атомами углерода, как сфингозин, который связан с жирной кислотой с помощью амидной связи. Гидрофильный участок в самом простом варианте, в случае церамида, представлен гидроксильной группой. Состав жирных кислот может варьировать, но пальмитиновая (C16:0) и стеариновая (C18:0) чаще всего присутствуют. Более сложные сфинголипиды имеют в своем составе остатки сахаров (гликосфинголи-

пиды) и в виде боковых цепей фосфаты (фосфосфинголипиды) (рис. 1).

Гликосфинголипиды, такие как GM1 и фосфосфинголипиды, такие как сфингомиелины, обычно встречаются у эукариотов, некоторых прокариотов и вирусов в качестве компонентов плазматических мембран и мембран органелл, таких как лизосомы, эндосомы, эндоплазматический ретикулум (ЭР) и др. Пластичность плазматической мембраны строго регулируется упорядоченным расположением холестерина между молекулами фосфолипидов, главным образом, сфингомиелина (СМ), и, таким образом, сфинголипиды выполняют важную структурную функцию. Сфинголипиды локализованы в наружном слое плазматической мембраны, где они расположены асимметрично. Липидные слои или связанные со слоями кавеолы – это богатые сфингомиелином микродомены мембраны, которые также богаты холестерином и мембраноассоциированными белками. Формирование липидных слоев имеет решающее значение для функции клеток, протеин-протеин взаимодействий и передачи сигнала. Например, локальная на плазматической мембране конверсия СМ в церамид с помощью сфингомиелиназы (СМаза) будет оказывать непосредственное влияние на биофизические свойства мембраны и функцию клетки. Так, накопление церамида приведет к перемещению холестерина из плазматической мембраны и, таким образом, к изменению липидного слоя и передачи сигналов [10–12]. Кроме того, снижение клеточного содержания холестерина при применении истощающих холестерин средств, таких как бета-циклодекстрин, метил-бета-циклодекстрин или 2-гидрокси-пропил-бета-циклодекстрин, может приводить к прерыванию передачи клеточных сигналов, зависимых от липидного слоя, и даже к гибели клеток.

В последние годы стало ясно, что, помимо того, что метаболиты сфинголипидов, таких как церамиды, сфингозин, сфингозин-1-фосфат (С1Ф) и другие, являются составной частью мембран и выполняют структурную функцию, они играют также важную роль как вторичный посредник во многих биологических процессах, включая рост клеток [13], дифференцировку, миграцию и апоптоз [14]. Показано, что комплексы сфинголипидов могут взаимодействовать с рецепторами факторов роста, внеклеточным матриксом и соседними клетками [15]. Кроме того, исследования на мутантах дрожжей показали, что сфинголипиды играют важную роль в клеточных стрессовых реакциях, например, дрожжи с мутантными сфинголипидами росли нормально в обычных условиях культивирования,

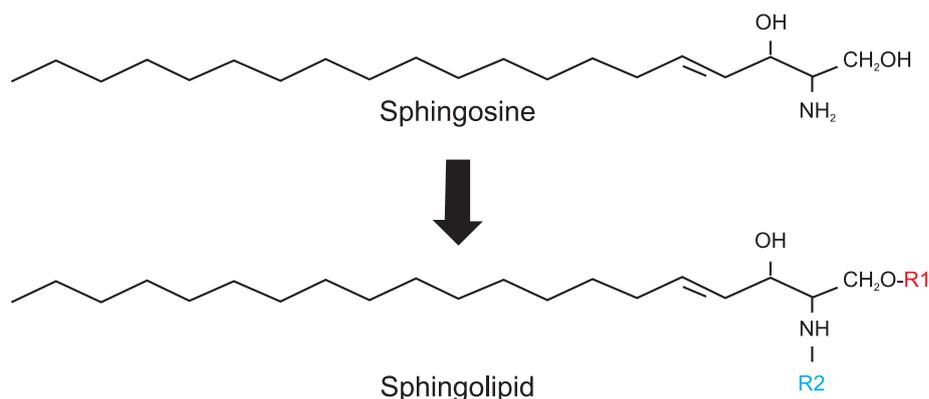


Рис. 1. Структура сфинголипидов. Гидрофобный участок сфинголипидов представлен длинным сфингоидным основанием, состоящим обычно из 18 атомов углерода, как у сфингозина, который связан с ацильной группой жирной кислоты посредством амидной связи (R2). В простейшем варианте гидрофильная область (R1) представлена гидроксильной группой как в случае церамида.

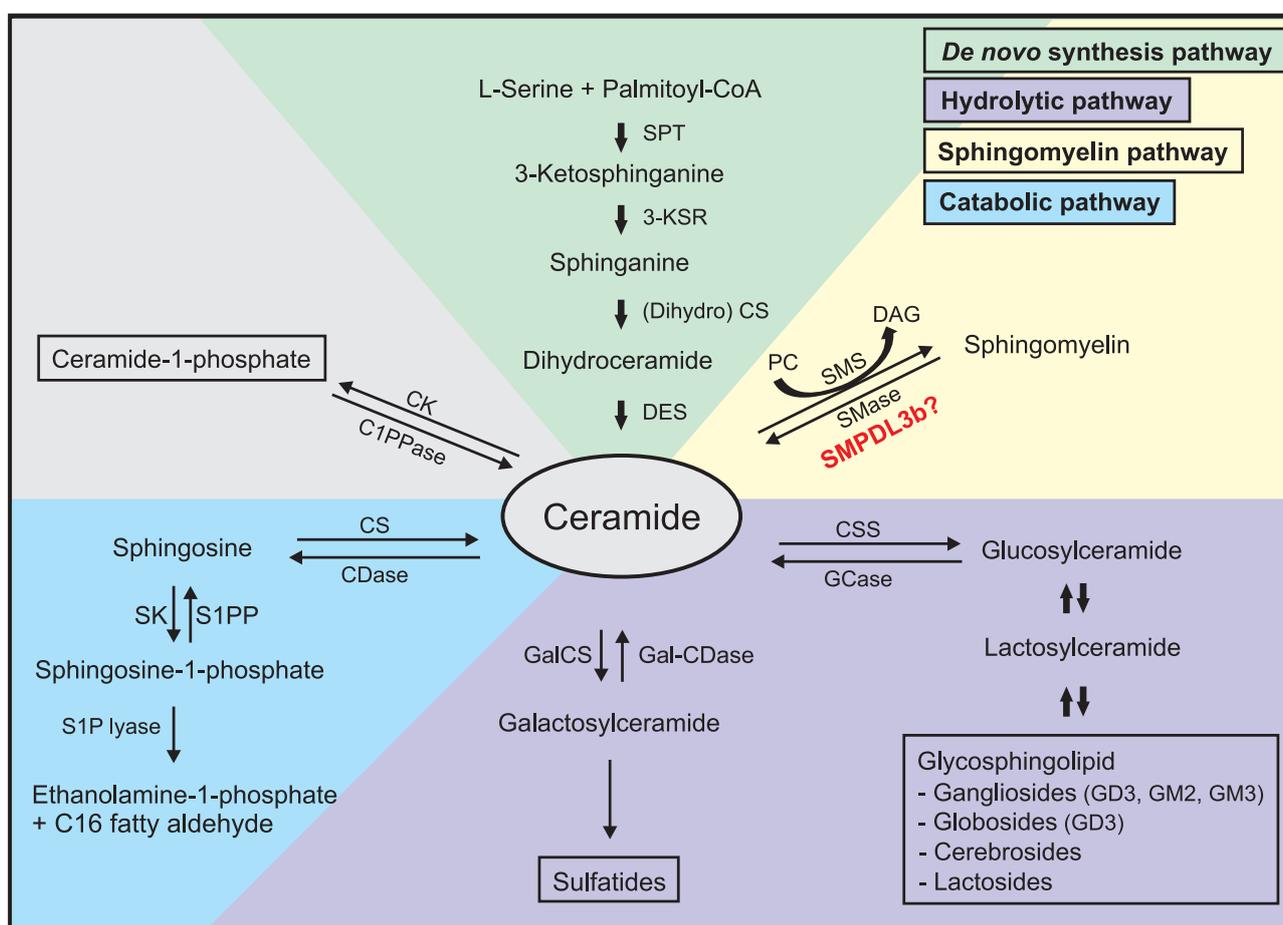


Рис. 2. Метаболизм сфинголипидов. Церамид – центральное звено метаболического пути сфинголипидов и может быть синтезирован *de novo* из L-серина и пальмитоил-КоА (зеленый цвет) через гидролиз сфингомиелина (желтый цвет) или посредством гидролиза гликоэффинголипидов и сульфатитов (сиреневый). Церамид также может быть синтезирован из сфингомиелина с помощью сфингомиелиназы или из церамид-1-фосфата посредством церамид-1-фосфатфосфатазы. И наконец, церамид далее может быть катаболизироваться (голубой цвет) до сфингозина и сфингозин-1-фосфата, биологически активного метаболита, и окончательно до этаноламин-1-фосфата и C16-альдегида жирных кислот. SPT – серинпальмитолтрансфераза; 3-KSR – 3-кетосфинганин редуктаза; CS – церамид синтетаза; DES – ди гидроцерамид десатураза; SMase – сфингомиелиназа; SMS – сфингомиелинсинтетаза; PC – фосфатидилхолин; DAG – диацилглицерол; C1PPase – цермид-1-фосфат фосфатаза; CK – церамид киназа; CDase – церамидаза; CS – церамид синтаза; SK – сфингозин киназа; S1PP – сфингозин-1-фосфат фосфатаза; GCS – гликозилцерамид синтаза; GCase – гликозилцерамидаза; GalCS – галактозилцерамид синтаза; Gal-CDase – галактозилцерамидаза.

но были неспособны выжить при стрессовых воздействиях [16].

Церамид представляет собой центральное звено метаболического пути сфинголипидов [17]. Церамид может быть синтезирован *de novo* начиная с конденсации L-серина и пальмитоил-КоА посредством серин-пальмитоил трансферазы (СПТ) с образованием 3-кетодигидросфинганина. Последний далее восстанавливается 3-кетосфинганин-редуктазой до сфинганина, который, в свою очередь, N-ацилируется церамид синтетазой (ЦС) с образованием дигидроцерамида. В конечном итоге, дигидроцерамид преобразуется в церамид с помощью фермента дигидроцерамид десатураза. Церамид также может быть получен путем гидролиза из сфингомиелина (СМ) СМазой с образованием церамида и фосфохолина. Для биосинтеза сфинголипидов керамида могут быть преобразованы в сфингомиелин. Эта реакция катализируется сфингомиелин синтетазой (СМС), ферментом, который переносит концевую группу фосфохолина из фосфатидилхолина (ФХ) на церамид, одновременно образуя диацилглицерол (ДАГ). Наконец, церамид может быть получен путем распада гликофинголипидов и галактозцерамида до дигидроцерамида и последующей гидролизацией (рис. 2).

После образования церамида он может накапливаться в клетке или может быть метаболизирован далее. Фосфорилирование церамид киназой приведет к образованию церамид-1-фосфата, тогда как деацилирование нейтральной или кислой церамидазами приведет к образованию сфингозина, который может быть фосфорилирован с помощью сфингозин киназы до С1Ф. Конечным продуктом катаболического пути церамида является этаноламин-1-фосфат и С16 жирные альдегиды, генерируемые из С1Ф-лиазы из С1Ф.

Сфинголипиды при гломерулярных болезнях

В последнее десятилетие стало очевидно, что существует связь между накоплением сфинголипидов в почках и патологией клубочков. Накопление сфинголипидов в форме гликофинголипидов, церамида и метаболитов церамида было описано на примере нескольких моделей экспериментальной и клинической нефропатии и характерно для некоторых редких генетических нарушений накопления гликофинголипидов (ГСЛ). Тот факт, что внутриклеточное накопление сфинголипидов в клетках клубочках, таких как подоциты, наблюдается также при отсутствии генетических мутаций и ассоциируется с развитием и прогрессированием болезней почек, предполагает существование

«приобретенных» дефектов накопления сфинголипидов.

Большинство ГСЛ млекопитающих синтезируются из глюкозилцерамида (см. рис. 2) и, прежде всего, присутствуют в наружном слое плазматической мембраны, где они выполняют важные функции в опосредовании межклеточных взаимодействий и модулировании активности близлежащих белков. Они, как правило, неравномерно распределены в плазматической мембране, но находятся в кластере липидного слоя [18, 19]. Ганглиозиды представляют собой кислотосодержащие гликофинголипиды сиаловой кислоты, в котором одна или более N-ацетилнейрамина кислота (N-АНК) связаны с сахаридной группировкой и являются необходимыми компонентами плазматических мембран [20]. Ганглиозиды с одной N-АНК включают GM1, GM2, GM3, ганглиозидами с двумя N-АНК являются GD1a, GD1b, GD2, GD3, и ганглиозиды GT1b и GQ1 характеризуются тремя и четырьмя N-АНК соответственно. Ганглиозиды впервые были обнаружены в нервной ткани, но также присутствуют в большом количестве в почках [21]. GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a и GT1b являются ганглиозидами, присутствующими в нормальных клубочках крыс [22–24]. GM3, GD3 и дисиалосиллактосилцерамид(O-ацетил GD3) являются наиболее распространенными ганглиозидами, присутствующими в почках и 9-O-ацетил GD3 является подоцит специфичным ганглиозидом [25, 26].

Накопление сфинголипидов и генетически обусловленные гломерулярные болезни

Сфинголипидозы представляют собой наследственные дефекты метаболизма сфинголипидов, приводящие к аккумуляции избытка гликофинголипидов и фосфосфинголипидов. Важно отметить, что различные метаболиты преимущественно накапливаются в клетках различных типов, таким образом приводя к крайне вариабельной клинико-патологической картине.

Болезнь Гоше тип 1 (ОМIM # 230800) является наиболее распространенной болезнью накопления ГСЛ и характеризуется накоплением глюкоцереброзида в пораженных тканях и клетках (главным образом в эритроцитах, печени и селезенке) Болезнь Гоше имеет аутомно-рецессивный тип наследования и у подавляющего большинства пациентов вызвана мутациями гена кислой бета-глюкозидазы 1 (*GBA1*) хромосомы 1q22 (таблица). Этот ген кодирует фермент, который расщепляет бета-глюкозидные связи глюкоцерамида, и мутации в этом гене приводят к накоплению. Тем не

менее, у некоторых пациентов накопление связано с недостаточностью сапозина С. Ферментная заместительная терапия макрофаг-ориентированной рекомбинантной человеческой глюкоцереброзидазой успешно используется для лечения пациентов с болезнью Гоше [27–29], и в настоящее время в клинических испытаниях проводят исследования препаратов, которые блокируют синтез [30]. Хотя патология почек при болезни Гоше встречается довольно редко, но, тем не менее, была описана у нескольких больных [31] и связана с накоплением в форме телец Гоше в мезангиальных и эндотелиальных клетках клубочка и интерстициальных клетках почки [31]. Белки-активаторы сфинголипидов (сапозины А, В, С и D) являются гликопротеинами, которые кодируются совместно и являются производными от общего белка-предшественника (просапозина, PSAP). Сапозины стимулируют деградацию гликосфинголипидов лизосомальными ферментами. Дефекты сапозина ассоциированы при лизосомальных болезнях накопления, с накоплением липидов в пораженных тканях. У людей с дефицитом сапозина С выявляется клиническая картина Гоше-подобной болезни [32]. Комбинированный дефицит сапозина С и D у мышей приводит за счет снижения β -глюкозидазы к накоплению гликосфинголипидов и церамида в головном мозге и почках [33].

Болезнь Тея–Сакса (ОМIM # 272800) – это генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное мутациями альфа-субъединицы гексозаминидазы А (*HEXA*) гена на хромосоме 15q23. Болезнь Сандхоффа (ОМIM # 268800) вызывается мутациями бета-субъединицы гена гексозаминидазы В (*HEXB*) хромосомы 5q13 (см. таблицу). Оба расстройства характеризуются накоплением ганглиозидов GM2 в пораженных тканях и являются клинически неотличимыми друг от друга. Накопление GM2 происходит в основном в головном мозге и печени, но также было обнаружено в почках [34, 35]. В отличие от людей, направленная инактивация генов *Hexa* и *Hexb* у мышей демонстрирует фенотипические различия между двумя моделями, в то время как выключение гена *Hexa* на мышцах показало накопление GM2 в головном мозге и мембранных цитоплазматических тельцах в нейронах при отсутствии неврологических проявлений, выключение *Hexb* на мышцах привело к глубоким неврологическим нарушениям. Эти различия, которые не наблюдаются у пациентов с этими двумя болезнями, обусловлены различиями в пути деградации ганглиозидов у человека и мышей [36].

Болезнь Фабри (ОМIM # 301500) вызывается мутациями в гене, кодирующем альфа-галактозидазу А (*GLA*) на хромосоме Xq22, что приводит к системному накоплению глоботриаослицерамида (GB3) (см. таблицу) и связанных с ними гликосфинголипидов в жидкостях организма и пораженных тканях [37], в основном в мозге, сердце и почках. Повышенные уровни GB3 обнаружены в плазме крови или моче у пациентов с болезнью Фабри [38, 39], и позже были также описаны повышенные уровни глоботриаослицфингозина (лизоз-GB3) [40, 41]. В почках накопление Gb3 происходит, главным образом, в лизосомальных, ЭР и ядерных маркерах клеток почек [42]. Почечная патология, наблюдаемая при болезни Фабри, включает гипертрофию подоцитов с пенистого вида вакуолями, характерными тельцами гликолипидов в подоцитах и расширение мезангия [43]. Прогрессирующее повреждение подоцитов, вызванное накоплением GB3 и родственных гликосфинголипидов, ассоциировано с альбинурией и слиянием ножковых отростков подоцитов. Таким образом, объемная плотность включения в подоциты Gb3 и слияние ножковых отростков подоцитов увеличиваются с возрастом при сравнении с контролем и прямо коррелируют с протеинурией [44, 45]. Ферментная заместительная терапия с использованием рекомбинантного человеческого α -GaLA является основным средством для лечения пациентов с болезнью Фабри и, как показано, уменьшает тяжесть почечных осложнений, замедляет прогрессирование патологии почек и предотвращает развитие почечной недостаточности у пациентов с болезнью Фабри [44, 46]. Исследования, проведенные у мышей с инактивированным геном *α -GaLA*, мышшиной модели болезни Фабри, показали уменьшение уровня глюкоцерамида и церамидов в плазме, печени, селезенке, почках и сердце, возможно, вследствие накопления Gb3. Тот факт, что ферментная заместительная терапия в этой модели нормализует уровень глюкоцерамида, возможно, посредством увеличения деградации Gb3, также поддерживает гипотезу, что накоплению Gb3 способствует фенотип, наблюдаемый у этих мышей [46]. Таким образом, направленность рекомбинантного α -GaLA требует экспрессии внутриклеточных рецепторов, мегалина, сортилина, манноза-6-фосфат-рецептора (M6PR), которые экспрессируются в подоцитах клубочков человека [47]. Интересно, что лентивирусный нокдаун α -GaLA в подоцитах человека привел к внутриклеточному накоплению Gb3, что было ассоциировано с потерей активности mTOR-киназы и нарушением регуляции аутофагии, пред-

полагая связь между аутофагией и клубочковым повреждением при болезни Фабри [48].

НБМ2) (ОМIM # 600737) является генетическим заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое вызвано мутациями в гене, кодирующем UDP-ацетилглюкозамин 2-эпимераза / N-ацетилманнозамин киназы (GNE) на хромосоме 9p13 (см. таблицу). GNE является ключевым ферментом биосинтеза сиаловой кислоты, который катализирует первые два этапа в биосинтезе NANA, которые являются основными компонентами ганглиозидов [49]. Болезнь является прогрессирующим нервно-мышечным расстройством, но патологии почек у пациентов с НБМ2 зарегистрированы не были. Интересно, что мыши, имеющие гомозиготную мутацию M712T Gne/Mnk, умерли в перинатальном периоде без признаков миопатии, но характеризовались почечным фенотипом. Наблюдаемая при этом почечная патология включала клубочковую гематурию, сегментарное расщепление клубочковой базальной мембраны, протеинурию и подоцитопатию, в том числе слияние ножковых отростков подоцитов и уменьшение сиалилирования основного подоцитарного сиалопротеина, подокаликсина. Назначение N-ацетил-D-маннозамина (ManNAc) гомозиготным мышам ассоциировалось с улучшением почечной гистологии, увеличением сиалилирования подокаликсина, увеличением экспрессии белка и активности GNE-эпимеразы [50]. Точно так же у мышей с точечной мутацией V572L в области домена GNE киназы не отмечается очевидных миопатий или моторных дисфункций, но имеется почечная дисфункция, которая сопровождается массивной альбуминурией. Гистологически в почках мутантных мышей обнаруживают увеличенные клубочки с депозицией мезангиального матрикса, что приводит к гломерулосклерозу и аномальной морфологии ножковых отростков подоцитов. Этот фенотип был частично предотвращен назначением мутантным мышам N-ацетилнейраминовой кислоты (Neu5Ac) [51]. Эти исследования показывают, что снижение сиалилирования гликопротеинов подоцитов, в том числе подокаликсина, может приводить к альбуминурии, слиянию ножковых отростков подоцитов и расщеплению гломерулярной базальной мембраны и что лечение сиаловой кислотой может представлять новую стратегию по предотвращению или лечению фенотипов клубочков.

Болезнь Фарбера, или липогранулематоз Фарбера (ОМIM # 228000), является генетическим заболеванием с аутосомно-рецессивным наследованием, вызванным мутациями в гене, кодирующем церамидазу (*ASAH1*) на хромосоме 8p22, фермент,

который отвечает за деградацию церамида до сфингозина и свободных жирных кислот (см. таблицу). Накопление липидов наблюдали в основном в суставах, тканях и центральной нервной системе, но так же и в печени, сердце и почках. Был описан особый фенотип липогранулематоза с накоплением церамида в почках [52].

Болезнь Ниманна–Пика является генетическим заболеванием с аутосомно-рецессивным наследованием, что вызвано мутациями в гене *NPC1* на хромосоме 18q11 (ОМIM # 257220), мутациями в гене *NPC2* на хромосоме 14q24 (ОМIM # 607616) и в результате мутаций в гене сфингомиелин фосфодиэстеразы-1 (*SMPD1*) на хромосоме 11p15 (ОМIM # 257200). Мутации в этих генах приводят к накоплению липидов в виде холестерина (*NPC1*- и *NPC2*-мутации) и сфингомиелина (мутации *SMPD1*) (см. таблицу). Дефицит кислой сфингомиелиназы (АСМазы) при болезни Ниманна–Пика вследствие мутаций в гене *SMPD1* приводит к накоплению сфингомиелина в пораженных тканях, включая почки. В костном мозге, печени и почках пациентов с болезнью Ниманна–Пика и у мышей с выключенным геном *SMPD1* описано присутствие нагруженных липидами макрофагов, напоминающих пенные клетки [53, 54]. Ферментная заместительная терапия с использованием рекомбинантного человеческого ASM у мышей с выключенным геном *SMPD1* приводила к значительным улучшениям в органах ретикулоэндотелиальной системы, однако неврологический дефицит сохранялся [55].

Нефротический синдром финского типа (ОМIM #256300) является генетическим заболеванием, вызванным гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутациями в гене *NPHS1*, кодирующем белок нефрин ЩД (см. таблицу). Нефротический синдром финского типа встречается в сочетании с отложениями диссиалоганглиозида O-ацетил GD3 [56]. Накопление галактосилоцерамидов, в основном, сульфатидов, было также описано при нефротическом синдроме негенетически обусловленном, идиопатического происхождения [57]. Тем не менее, остается неясным, что же вызывает накопление O-ацетил GD3 при нефротическом синдроме. Представляется, что сапозины не играют важную роль в экспрессии мРНК в поврежденных почках, их содержание было нормальным и не обнаружено мутации гена PSAP в кДНК-клонах [56]. Было высказано предположение, что фактор некроза опухоли-альфа (ФНО α) и CD95 могут играть важную роль в патогенезе нефротического синдрома. Было обнаружено значительное увеличение ФНО α и CD95 у пациентов с нефротическим

синдромом [58]. Было показано, что в опухолевых клетках лимфоидной и миелоидной ткани накопление GD3 вызывало Fas-(APO-1 / CD95) опосредованный апоптоз по каспаз-независимому пути, что было следствием нарушения трансмембранного потенциала митохондрий. Этот фенотип был предупрежден фармакологическим ингибированием синтеза GD3 [59]. В других исследованиях важную роль в Fas-опосредованном апоптозе приписывают мембран-ассоциированной АСМазе, так как активация АСМазы приводит к образованию свободных церамидов, которые затем могут быть преобразованы в GD3 [60, 61]. Подобный путь был недавно описан в ФНО-опосредованном апоптозе [62, 63]. Значительное накопление 9-О-ацетил GD3 вместе с увеличением GM-2 и GM-4 ганглиозидов в клетках клубочков наблюдалось также после длительного воздействия свинца в низких дозах и было ассоциировано со снижением апоптоза в клетках клубочков, предполагая, что GD3-О-ацетилирование может представлять новую стратегию для подавления апоптоза в клетках клубочков и способствует выживанию клеток, как это наблюдается при воздействии свинца [64].

Накопление сфинголипидов при патологии клубочков негенетического происхождения

Диабетическая болезнь почек (ДБП) является наиболее частой причиной терминальной дисфункции почек в США, при этом важной особенностью диабетической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом типа 1 и типа 2 является повреждение подоцитов с последующей их потерей (подоцитопения) [65–69]. В плазме пациентов с сахарным диабетом описаны повышенные уровни сфинголипидов, таких как гликофинголипиды [70], церамид [71, 72], сфингозин [73] и сфинганин [72, 73]. В последнее время стало ясно, что внутриклеточное отложение сфинголипидов в подоцитах и других клетках клубочков почек может участвовать в патогенезе и прогрессировании болезни (см. таблицу).

В ряде исследований проводили изучение влияния стрептозотоцин (СТЗ)-индуцированного диабета у крыс на внутриклеточное накопление сфинголипидов и его связи с пролиферацией гломерулярных клеток и гипертрофией клубочка. После 4 дней индукции диабета в клубочках крыс наблюдалось накопление С1Ф, что ассоциировалось с увеличением церамидазы и сфингозинкиназы, двух ферментов, участвующих в превращении церамида в С1Ф [74]. В другом исследовании накопление GlcCer и GM3 произошло в почках крыс через 16 дней после СТЗ-индуцированного диа-

бета [75], тогда как сниженное содержание GM3 и сиаловой кислоты было обнаружено в клубочках крыс через 15 дней после СТЗ-индуцированного диабета [76]. Увеличение образования церамида вследствие повышенной экспрессии СПТ, ключевого фермента в пути синтеза церамида (см. рис. 2), было описано в канальцевых эпителиальных клетках и эндотелиальных клетках микрососудов и было ассоциировано с повышенным апоптозом. Лечение рапамицином значительно снижает апоптоз и протеинурию, что указывает на важную функцию Akt / MTOR-пути в СТЗ-индуцированной диабетической болезни почек [77].

Недавно нами было показано, что в клубочках у пациентов с ДБП, в подоцитах человека при воздействии сыворотки у пациента с ДБП и в клубочках мышей с диабетом (db/db) отмечается увеличение экспрессии SMPDL3b. Так как SMPDL3b представляет собой белок, гомологичный АСМазе, мы предположили, что SMPDL3b может активировать метаболические пути SM, ведущие к накоплению сфинголипидов, отличных от сфингомиелина. Повышенная экспрессия SMPDL3b была ассоциирована с повышенной активностью RhoA и апоптозом, но была предотвращена активацией $\alpha V\beta 3$ -интегрина посредством его взаимодействия с растворимым рецептором активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR) подоцитов человека, культивированных в присутствии сыворотки от пациентов с ДБП и у db/db мышей [78]. Так как известно, что метаболиты сфинголипидов – церамиды, сфингозин и С1Ф аккумулируются в апоптотных клетках, мы определили содержание церамидов в корковом веществе почек мышей db/db и обнаружили снижение уровня церамида. Мы сделали вывод, что повышенные уровни SMPDL3b могут привести к увеличению клеточного содержания сфингозина или С1Ф в почках мышей db/db, как это происходит в мезангиальных и тубулярных клетках db/db мышей [79, 80], и адипоцитах ob/ob мышей [81]. Взятые вместе, эти исследования указывают на возможную связь между накоплением сфинголипидов в виде С1Ф, GlcCer и GM3 и клубочковой пролиферацией и гипертрофией при ДБП, в то время как накопление церамида и его метаболитов, таких как сфингозин, могут способствовать развитию подоцитопении, наблюдаемой при ДБП. Таким образом, терапия, ориентированная на сфинголипиды и их метаболиты, может представлять собой новую стратегию для лечения пациентов с ДБП.

Пиромидин-аминонуклеозид (ПАН) индуцированная нефропатия является моделью болезни минимальных изменений у человека. После инъекции

Накопление сфинголипида в гломерулярных заболеваниях генетического и негенетического происхождения

Болезнь	OMIM	Мутировавший ген	Хромосомная локализация	Накапливаемый сфинголипид
Накопление сфинголипида в гломерулярных заболеваниях генетического происхождения				
Болезнь Гоше	230800	Кислая бета-глюкозидаза 1 (<i>GBA1</i>)	1q22	GlcCer
Болезнь Тея–Сакса	272800	Гексозаминидаза А (<i>HEXA</i>)	15q23	GM2
Болезнь Сандхоффа	268800	Гексозаминидаза В (<i>HEXB</i>)	5q13	GM2
Болезнь Фабри	301500	Альфа-галактозидаза А (<i>GLA</i>)	Xq22	Gb3, Lyso-Gb3
Наследственная миопатия с включениями 2	600737	UDP-ацетилглюкозамин-2-эпимераза / N-acetylmannosamine киназы (<i>GNE</i>)	9p13	Гипосилилирование гликопротеинов, например подокаликсина?
Болезнь Ниманна–Пика	257220 607616 257200	<i>NPC1 NPC2 SMPD1</i>	18q11 14q24 11p15	Сфингомиелин
Нефротический синдром финского типа	256300	<i>NPHS1</i>	19q13	O-acetyl-GD3
Накопление сфинголипида в гломерулярных заболеваниях негенетического происхождения				
Диабетическая болезнь почек				GlcCer, GM3, S1P, сфингозин?
Пуромицин-аминонуклеозид (ПАН) индуцированная нефропатия				GD3, O-acetyl-GD3
ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧ-АН)				Gb3
Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)				Сфингомиелин
Острое ишемическое реперфузионное повреждение?				Церамид

ПАН у крыс произошло значительное снижение содержания GD3 и GD3 O-ацетил в почках, зависящее от дозы и времени, что предшествовало развитию протеинурии, и указывало на возможную причинную связь [82]. Так как сиалогликопротеины вносят существенный вклад в развитие отрицательного заряда клубочкового фильтрационного барьера, кажется вероятным, что уменьшение GD3 и O-ацетил GD3 способствует уменьшению отрицательного заряда фильтрационного барьера и изменению клубочковой проницаемости, наблюдаемых при ПАН-индуцированной нефропатии [83]. Точно также было показано, что обработка человеческих подоцитов ПАН привела к потере сиаловой кислоты, что сопровождалось увеличением образования анионов супероксида, и этот фенотип был предотвращен добавлением сиаловой кислоты [84].

ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧ-АН) является классической болезнью почек, ассоциированной с ВИЧ инфекцией. ВИЧ-1 инфекция почечных канальцев и подоцитов клубочка приводит к дедифференцировке и пролиферации подоцитов [85, 86]. Поскольку подоциты не экспрессируют ВИЧ-1 рецепторы, было высказано предположение,

что проникновение вируса может облегчаться посредством эндоцитоза, осуществляемого с участием липидного слоя [87], что подчеркивает важную роль сфинголипидов в проникновение вируса в клетку-хозяина. Большая часть нашего понимания патогенеза ВИЧ-АН пришла из Tg26 модели трансгенной мыши, в которой экспрессируется gag/Pol-deleted HIV-1 провирус. У трансгенных мышей обнаруживают дедифференциацию и пролиферацию гломерулярных эпителиальных клеток клубочков, ассоциированных с протеинурией и почечной недостаточностью. Гистологически в почке обнаруживают фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и микрокистозное тубулярное расширение, напоминающее человеческий вариант ВИЧ-АН [85, 88]. Исследования подоцитов человека в культуре и у трансгенных мышей показали, что стабильной экспрессия Nef было достаточно, чтобы вызвать повышенную пролиферацию и потерю контактного торможения [89–92]. Кроме того, недавние исследования показали тесную связь между ВИЧ-АН и геном *APOL1* на хромосоме 22 [93] и значительное накопление GB3 в клетках почечного тубулярного эпителия, хотя оно не было найдено в клубочках у

ВИЧ трансгенных мышей [94] (см. таблицу), что указывает на возможную роль (сфинго-) липидного метаболизма при ВИЧ-АН.

ФСГС является болезнью клубочков, которая характеризуется протеинурией и прогрессированием до терминальной стадии дисфункции почек. ФСГС является самой частой причиной нефротического синдрома и наиболее частой причиной первичных гломерулопатий у взрослых [95]. Было показано, что некоторые мутации генов, кодирующих белки, экспрессируемые подоцитами, вызывают ФСГС. В этом параграфе мы сосредоточимся на негенетических формах ФСГС, главным образом, на рецидивировании ФСГС после трансплантации, которое встречается примерно у одной трети пациентов [96–98], и на первичных (идиопатических) формах ФСГС. Недавно нами было сделано сообщение о важной роли гена сфингомиелин-подобной фосфодиэстеразы (SMPDL3b) при ФСГС. При изучении 41 пациента с высоким риском рецидивирующего ФСГС мы показали, что количество SMPDL3b-положительных подоцитов в постреперфузионной биопсии было снижено у пациентов, у которых впоследствии развился рецидив ФСГС. Как уже упоминалось выше, SMPDL3b представляет собой белок, гомологичный АСМазе, и нами было сделано предположение, что снижение экспрессии SMPDL3b может вести к снижению активности АСМазы и накоплению сфингомиелина, вовлеченного в патогенез ФСГС (см. таблицу). В самом деле мы смогли показать, что в подоцитах человека, обработанных сывороткой больных с ФСГС, отмечалось уменьшение экспрессии SMPDL3b и снижение активности АСМазы. Кроме того, это ассоциировалось с ремоделированием актинового цитоскелета и апоптозом, и этот фенотип был предотвращен гиперэкспрессией SMPDL3b в подоцитах или лечением ритуксимабом, моноклональным антителом против CD20, которое, как мы обнаружили, также связывает SMPDL3b в подоцитах. Процент клеток, характеризующихся ремоделированием актинового цитоскелета в виде потери стрессовых волокон, коррелировал с протеинурией, предполагая важную роль сфингомиелина в патогенезе ФСГС [99]. Так как снижение экспрессии SMPDL3b в подоцитах не вызывает ремоделирования актинового цитоскелета и апоптоза, представляется вероятным, что накопление сфингомиелина делает подоциты более подверженными апоптозу и может являться главным модулятором сигнализации о повреждении в подоцитах. Подтверждая важную роль SMPDL3b в ремоделировании актинового цитоскелета и апоптоза, мы недавно показали, что

введение ритуксима бабабуинам после ксенотрансплантации почки от свиней задерживало, но не предотвращало возникновение посттрансплантационной протеинурии. Как и в нашем исследовании изучения роли SMPDL3b при ФСГС, данное исследование показало, что ритуксимаб также мог предотвратить развитие повреждения подоцитов у свиней и после воздействия интактной сыворотки у бабуина предотвращал снижение экспрессии SMPDL3b в подоцитах в ассоциации с сохранением жизнеспособности клеток [100]. Наконец, было показано, что секвестрация липидов плазменных мембран циклодекстрином предотвращает suPAR-опосредованную активацию $\alpha V\beta 3$ -интегрина в подоцитах [101], что может быть причиной протеинурии при ФСГС. Основываясь на данных, что циркулирующий уровень suPAR повышен у пациентов с ФСГС, а также имеется ассоциация с пониженной экспрессией SMPDL3b и suPAR-зависимой активацией $\alpha V\beta 3$ -интегрина в подоцитах [78, 99, 101, 102], в то время как циклодекстрин защищает подоциты от повреждения при ДБП, при которой экспрессия SMPDL3b в подоцитах увеличена [78, 103], мы исследовали, зависит ли фенотип повреждения подоцитов при этих двух заболеваниях почек от экспрессии SMPDL3b. Нами было продемонстрировано, что вопреки тому, что наблюдается при ФСГС, повышенная экспрессия SMPDL3b при ДБП предотвращает активацию $\alpha V\beta 3$ -интегрина через взаимодействие с suPAR и приводит к повышенной активности RhoA, что делает подоциты более подверженными апоптозу [78]. Эти наблюдения позволяют предположить, что SMPDL3b и таким образом сфингомиелин или его катаболиты являются важными модуляторами функции подоцитов, переключая suPAR-опосредованное повреждение подоцита с мигрирующего фенотипа в апоптотный фенотип. Таким образом, модуляция сфинголипидов в подоцитах может представлять новую стратегию предотвращения или лечения повреждения подоцитов при ФСГС и ДБП.

Особые аспекты. Фокус на С1Ф и С1Ф рецепторы при заболеваниях почек

Сфингозин-1-фосфат (С1Ф) образуется при фосфорилировании сфингозина с помощью сфингозиновых киназ (SPHK1, SPHK2) в ответ на различные стимулы, включая факторы роста, цитокины, агонисты сопряженного с G-белком рецептора, антигенов и другие (см. рис. 2). Примерами факторов, которые могут временно увеличить уровни С1Ф, являются ФНО α и такие факторы, как ангиогенный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и

фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые все вовлечены в патогенез заболеваний клубочков. Сигнальные пути С1Ф управляют важными клеточными процессами, определяющими судьбу клеток. Таким образом, внеклеточные сигнальные пути С1Ф опосредуются через связывание С1Ф с G-белком рецепторов (GPCRs). К настоящему времени идентифицирована семья из пяти GPCRs, называемые С1Ф₁ – С1Ф₅ [104, 105]. В зависимости от подтипа рецептора, экспрессируемого на клетках-мишенях, экзогенный С1Ф может связываться и регулировать различные важные клеточные функции, включая выживаемость клеток, реорганизацию цитоскелета, митогенез, дифференцировку клеток, миграцию и апоптоз. В почках рецепторы С1Ф₁ (EDG1), С1Ф₂ (EDG5), С1Ф₃ (EDG3) и С1Ф₅ (EDG8) экспрессируются на мезангиальных клетках клубочков [106, 107], тогда как С1Ф₁, С1Ф₂, С1Ф₃ и С1Ф₄ но не С1Ф₅, как было показано, экспрессируются в клеточной линии иммортализованных мышинных подоцитов [108]. Увеличение синтеза С1Ф, опосредованное сфингозинкиназой, использование С1Ф₁-агонистов, таких как FTY720 (неизбирательный агонист С1Ф-рецептора) и SEW2871 (селективные агонисты С1Ф₁-рецептора), либо трансгенез SPHK1, как было показано, оказывают защиту от ишемического-реперфузионного повреждения почек [109–112], которое ассоциируется с повышенной экспрессией церамида [113–115] при ДБП [108] и при различных формах гломерулонефрита [116–118] (см. таблицу). Кроме того, FTY720 и KRP-203, еще один агонист рецептора С1Ф₁, оказались весьма эффективными в предотвращении отторжения трансплантата в доклинических моделях трансплантации почек [119, 120]. В то время как активация пути С1Ф/С1Ф₁-рецептора представляется полезной в контексте болезней почек, предполагается, что чрезмерная активация пути С1Ф/С1Ф₂-рецептора в клетках почечных канальцев при ДБП может играть важную роль в активации киназы Rho и фиброза почек [80]. Такой механизм может также объяснить активацию RhoA и повышенный апоптоз в подоцитах при ДБП, как было описано нами ранее [78]. У больных с волчаночным нефритом (ВН), воспалением почек, вызванном системной красной волчанкой (СКВ), болезнью иммунной системы циркулирующие уровни С1Ф увеличены [121]. Точно также уровни С1Ф и дигидро-С1Ф в сыворотке крови и ткани почек в мышинной модели ВН были повышены, и лечение этих мышей с применением специфического ингибитора SPHK2, ABC294640 уменьшало повреждение почек [122]. Предполагается, что в случае почечных воспалительных заболеваний

внеклеточный С1Ф индуцирует экспрессию СОХ-2 через активацию С1Ф₂, затем приводит к активации Gi и p42 / p44 MAPK-зависимых сигнальных путей в мезангиальных клетках почек. Хотя исследования последних двух десятилетий значительно расширили наше понимание роли С1Ф и сигнальных путей рецепторов С1Ф/С1Ф в патогенезе и / или лечении болезней почек, необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить лучшее и более глубокое понимание их физиологического и патофизиологического значения *in vivo*. Конечно, ориентирование на С1Ф/С1Ф-рецепторном сигнальном пути может представлять собой новую стратегию для лечения почечных заболеваний.

Особые аспекты. Фокус на актиновый цитоскелет при болезнях почек

Клубочек почки является узкоспециализированной структурой, обеспечивающей селективную ультрафильтрацию плазмы таким образом, что необходимые белки сохраняются в крови [3]. Подоциты являются эпителиальными клетками клубочка, состоящими из тела клетки, основных отростков и ножковых отростков. Ножковые отростки соседних клеток соединены с помощью 40-мкм широкой внеклеточной структуры, известной как щелевая диафрагма (ЩД) [123, 124]. Повреждение подоцита является важной чертой некоторых болезней почек, в том числе ФСГС и ДБП, при которых, независимо от основного заболевания, происходят перестройка структуры ножковых отростков и слияние фильтрационных щелей и апикального смещения ЩД [3, 125, 126]. ЩД необходима также для контроля динамики актина, ответа на повреждение, эндоцитоза и жизнеспособности клеток. Эти наблюдения позволяют рассматривать актин как общий знаменатель в функции и дисфункции подоцитов [127, 128]. Регуляция актинового цитоскелета подоцита, таким образом, имеет решающее значение для устойчивой функции клубочкового фильтра [129, 130]. Взаимосвязь актинового цитоскелета с ЩД опосредуется несколькими белками подоцитов, таких как CD2AP, нефрин, ZO-1 и подоцин [131–134]. Липидный слой подоцитов имеет решающее значение для динамической функциональной организации ЩД. Нефрин частично связан с липидным слоем подоцитов и образует ко-иммунопреципитаты со специфичным для подоцитов 9-О-ацетилованным ганглиозидом. Инъекция антител к 9-О-ацетилованному ганглиозиду вызывает морфологические изменения фильтрационных щелей, напоминающие слияние ножковых отростков подоцитов [135],

дополнительно подчеркивая важность интактности липидных слоев и сфинголипидов в организации ЩД. Другие сфинголипиды, такие как С1Ф, также вовлечены в ремоделирование цитоскелета. Было показано, что С1Ф приводит к быстрой реорганизации цитоскелета, приводящего к формированию стресс-волокон в 3Т3 фибробластах, что сопровождалось транзиторным фосфорилированием тирозинкиназы фокусной адгезии (КФА) и цитоскелет-ассоциированного белка паксиллина в ассоциации с активацией RhoA в 3Т3-фибробластах [136]. В мезангиальных почечных клетках был идентифицирован серин/треонин-протеинкиназа LIM-киназа-1 (LIMK-1), которая участвует в регуляции организации цитоскелета в качестве церамид-индуцированного белка [137]. Шига-токсин является бактериальным токсином, который индуцирует внутриклеточные сигналы, что зависит от гликолипид-обогащенных мембранных доменов или липидного слоя. Показано, что Шига-токсин – опосредованные внутриклеточные сигналы индуцируют ремоделирование цитоскелета в почечных канальцах эпителиальных клеток карциномы [138]. VEGF и его рецепторы, FLK1/KDR и FLT1 являются ключевыми регуляторами ангиогенеза. Тем не менее, в последнее время новая роль FLT1, т.е. растворимой формы FLT, sFLT, была описана в подоцитах, где он связывается с гликофинголипидов GM3 в липидном слое, способствуя адгезии и быстрой реорганизации актина [139]. Все вместе, эти исследования подчеркивают важную функцию сфинголипидов в формировании липидного слоя в подоцитах, способствуя поддержанию функции ЩД в физиологических условиях.

Заключительные комментарии

Сфинголипиды играют важную роль в модуляции функции подоцита при гломерулярной патологии генетического и негенетического происхождения. Некоторые генетические болезни характеризуются генетическими мутациями в генах, которые кодируют ферменты, участвующие в метаболизме сфинголипидов и характеризуются накоплением сфинголипидов и их метаболитов в клетках клубочков, приводя к патологии клубочков. Таким образом, направленность на метаболизм сфинголипидов при гломерулярных болезнях может оказаться полезным в лечении болезней почек с протеинурией с вовлечением клубочков. Доказано, что ферментная заместительная терапия может замедлять прогрессирование сфинголипид-ассоциированных нарушений генетического происхождения, таких как болезнь Гоше и Фабри. Тем не менее, меньше известно

о сфинголипид-ассоциированных нарушениях негенетического происхождения. В то время как ManNAc и ритуксимаб являются перспективными доступными терапевтическими стратегиями для сфинголипид-связанных расстройств негенетического происхождения, еще предстоит разработать дополнительные терапевтические стратегии в отношении специальных белков, таких как SMPDL3b. Так как сфинголипидозы негенетического происхождения представляются более сложными, необходимо завершить дополнительные исследования для того, чтобы выяснить точные механизмы повреждения клеток почек сфинголипидами и их вклад в гломерулярную патологию.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. McIlwain H. The second thudichum lecture. Cerebral isolates and neurochemical discovery. *Biochem Soc Trans* 1975; (3): 579–590
2. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; (83): 253–307
3. Somlo S, Mundel P. Getting a foothold in nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; (24): 333–335
4. Faul C, Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Kim K, Mundel P. Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. *Trends Cell Biol* 2007; (17): 428–437
5. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin – is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; (1): 575–582
6. Boute N, Gribouval O, Roselli S et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; (24):349–354
7. Li C, Ruotsalainen V, Tryggvason K et al. CD2AP is expressed with nephrin in developing podocytes and is found widely in mature kidney and elsewhere. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; (279): 785–792
8. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005; (308): 1801–1804
9. Kaplan JM, Kim SH, North KN et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; (24): 251–256
10. Goni FM, Alonso A. Effects of ceramide and other simple sphingolipids on membrane lateral structure. *Biochim Biophys Acta* 2009; (1788): 169–177
11. van Blitterswijk WJ, van der Luit AH, Veldman RJ et al. Ceramide: second messenger or modulator of membrane structure and dynamics? *Biochem J* 2003; (369): 199–211
12. Zhang Y, Li X, Becker KA, Gulbins E. Ceramide-enriched membrane domains – structure and function. *Biochim Biophys Acta* 2009; (1788): 178–183
13. Olivera A, Spiegel S. Sphingosine-1-phosphate as second messenger in cell proliferation induced by PDGF and FCS mitogens. *Nature* 1993; (365): 557–560
14. Kaipia A, Chun SY, Eisenhauer K, Hsueh AJ. Tumor necrosis factor-alpha and its second messenger, ceramide, stimulate apoptosis in cultured ovarian follicles. *Endocrinology* 1996; (137): 4864–4870
15. Merrill AH. Ceramide: a new lipid «second messenger»? *Nutr Rev* 1992; (50): 78–80
16. Nagiec MM, Wells GB, Lester RL, Dickson RC. A suppressor gene that enables *Saccharomyces cerevisiae* to grow without making sphingolipids encodes a protein that resembles an *Escherichia coli* fatty acyltransferase. *J Biol Chem* 1993; (268): 22156–22163
17. Merrill AH Jr. De novo sphingolipid biosynthesis: a

- necessary, but dangerous, pathway. *J Biol Chem* 2002; (277): 25843–25846
18. Mondal S, Mukhopadhyay C. Molecular level investigation of organization in ternary lipid bilayer: a computational approach. *Langmuir* 2008; (24): 10298–10305
 19. Hall A, Rog T, Karttunen M, Vattulainen I. Role of glycolipids in lipid rafts: a view through atomistic molecular dynamics simulations with galactosylceramide. *J Phys Chem B* 2010; (114): 7797–7807
 20. Hakomori S. Bifunctional role of glycosphingolipids. Modulators for transmembrane signaling and mediators for cellular interactions. *J Biol Chem* 1990; (265): 18713–18716
 21. Shayman JA, Radin NS. Structure and function of renal glycosphingolipids. *Am J Physiol* 1991; (260): 291–302
 22. Iwamori M, Shimomura J, Tsuyuhara S, Nagai Y. Gangliosides of various rat tissues: distribution of ganglio-N-tetraose-containing gangliosides and tissue-characteristic composition of gangliosides. *J Biochem* 1984; (95): 761–770
 23. Saito M, Sugiyama K. Gangliosides in rat kidney: composition, distribution, and developmental changes. *Arch Biochem Biophys* 2001; (386): 11–16
 24. Hoon DS, Okun E, Neuwirth H et al. Aberrant expression of gangliosides in human renal cell carcinomas. *J Urol* 1993; (150): 2013–2018
 25. Reivinen J, Holthofer H, Miettinen A. A cell-type specific ganglioside of glomerular podocytes in rat kidney: an O-acetylated GD3. *Kidney Int* 1992; (42): 624–631
 26. Holthofer H, Reivinen J, Miettinen A. Nephron segment and cell-type specific expression of gangliosides in the developing and adult kidney. *Kidney Int* 1994; (45): 123–130
 27. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency – macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; (324): 1464–1470
 28. Barton NW, Furbush FS, Murray GJ et al. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; (87): 1913–1916
 29. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher registry. *Am J Med* 2002; (113): 112–119
 30. Lukina E, Watman N, Arreguin EA et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood* 2010; (116): 893–899
 31. Chander PN, Nurse HM, Pirani CL. Renal involvement in adult Gaucher's disease after splenectomy. *Arch Pathol Lab Med* 1979; (103): 440–445
 32. Vaccaro AM, Motta M, Tatti M et al. Saposin C mutations in Gaucher disease patients resulting in lysosomal lipid accumulation, saposin C deficiency, but normal prosaposin processing and sorting. *Hum Mol Genet* 2010; (19): 2987–2997
 33. Sun Y, Witte DP, Zamzow M et al. Combined saposin C and D deficiencies in mice lead to a neuronopathic phenotype, glucosylceramide and alpha-hydroxy ceramide accumulation, and altered prosaposin trafficking. *Hum Mol Genet* 2007; (16): 957–971
 34. Sandhoff K, Andreae U, Jatzkewitz H. Deficient hexosaminidase activity in an exceptional case of Tay-Sachs disease with additional storage of kidney globoside in visceral organs. *Life Sci* 1968; (7): 283–288
 35. Tatamatsu M, Imaida K, Ito N et al. Sandhoff disease. *Acta Pathol Jpn* 1981; (31): 503–512
 36. Sango K, Yamanaka S, Hoffmann A et al. Mouse models of Tay-Sachs and Sandhoff diseases differ in neurologic phenotype and ganglioside metabolism. *Nat Genet* 1995; (11): 170–176
 37. Nance CS, Klein CJ, Banikazemi M et al. Later-onset Fabry disease: an adult variant presenting with the cramp-fasciculation syndrome. *Arch Neurol* 2006; (63): 453–457
 38. Krüger R, Bruns K, Grünhage S et al. Determination of globotriaosylceramide in plasma and urine by mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2010; (48): 189–198
 39. Young E, Mills K, Morris P et al. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? *Acta Paediatr Suppl* 2005; (94): 51–54; discussion 37–58
 40. Gold H, Mirzaian M, Dekker N, et al. Quantification of globotriaosylsphingosine in plasma and urine of fabry patients by stable isotope ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2012; (59): 547–556
 41. Auray-Blais C, Ntwari A, Clarke JT, et al. How well does urinary lyso-Gb3 function as a biomarker in Fabry disease? *Clin Chim Acta* 2010; (411): 1906–1914
 42. Askari H, Kaneski CR, Semino-Mora C, et al. Cellular and tissue localization of globotriaosylceramide in Fabry disease. *Virchows Arch* 2007; (451): 823–834
 43. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13[Suppl 2]: 134–138
 44. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002; (62): 1933–1946
 45. Najafian B, Svarstad E, Bostad L et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2011; (79): 663–670
 46. Quinta R, Rodrigues D, Assunção M, et al. Reduced glucosylceramide in the mouse model of Fabry disease: correction by successful enzyme replacement therapy. *Gene* 2014; (536): 97–104
 47. Prabakaran T, Nielsen R, Larsen JV, et al. Receptor-mediated endocytosis of alpha-galactosidase A in human podocytes in Fabry disease. *PLoS One* (2011) (6): 25–65.
 48. Liebau MC, Braun F, Höpker K, et al. Dysregulated autophagy contributes to podocyte damage in Fabry's disease. *PLoS One* 2013 (8): 635–636
 49. Keppler OT, Hinderlich S, Langner J, et al. UDP-GlcNAc 2-epimerase: a regulator of cell surface sialylation. *Science* 1999; (284): 1372–1376
 50. Galeano B, Klootwijk R, Manoli I et al. Mutation in the key enzyme of sialic acid biosynthesis causes severe glomerular proteinuria and is rescued by N-acetylmannosamine. *J Clin Invest* 2007; (117): 1585–1594
 51. Ito M, Sugihara K, Asaka T et al. Glycoprotein hyposialylation gives rise to a nephrotic-like syndrome that is prevented by sialic acid administration in GNE V572L point-mutant mice. *PLoS One* 2012; (7): 29873
 52. Samuelsson K, Zetterstrom R. Ceramides in a patient with lipogranulomatosis (Farber's disease) with chronic course. *Scand J Clin Lab Invest* 1971; (27): 393–405
 53. Brière J, Calman F, Lageron A et al. Adult Niemann-Pick disease: a 26 years follow-up. Report of a case with isolated visceral involvement, excess of tissue sphingomyelin, and deficient sphingomyelinase activity (author's transl). *Nouv Rev Fr Hematol Blood Cells* 1976; (16): 185–202
 54. Kuemmel TA, Thiele J, Schroeder R, Stoffel W. Pathology of visceral organs and bone marrow in an acid sphingomyelinase deficient knock-out mouse line, mimicking human Niemann-Pick disease type A. A light and electron microscopic study. *Pathol Res Pract* 1997; (193): 663–671
 55. Miranda SR, He X, Simonaro CM, et al. Infusion of recombinant human acid sphingomyelinase into Niemann-pick disease mice leads to visceral, but not neurological, correction of the pathophysiology. *FASEB J* 2000; (14): 1988–1995
 56. Haltia A, Solin ML, Jalanko H et al. Sphingolipid activator proteins in a human hereditary renal disease with deposition of disialogangliosides. *Histochem J* 1996; (28): 681–687
 57. Tamaoki A, Kikkawa Y. The role of sulfatides in autoimmunity in children with various glomerular disease. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1991; (33): 1045–1054
 58. Twfeek DM, Zaki SM. Role of tumour necrosis factor alpha and CD95 as markers of apoptosis in pathogenesis of pediatric renal diseases. *Egypt J Immunol* 2005; (12): 155–165
 59. De Maria R, Lenti L, Malisan F et al. Requirement for GD3 ganglioside in CD95- and ceramide-induced apoptosis. *Science* 1997; (277): 1652–1655
 60. De Maria R, Rippon MR, Schuchman EH, Testi R. Acidic sphingomyelinase (ASM) is necessary for fas-induced GD3 ganglioside accumulation and efficient apoptosis of lymphoid cells. *J Exp Med* 1998; (187): 897–902
 61. Cifone MG, De Maria R, Roncalioli P et al. Apoptotic signaling through CD95 (Fas/Apo-1) activates an acidic sphingomyelinase. *J Exp Med* 1994; (180): 1547–1552

62. Omran OM, Saqr HE, Yates AJ. Molecular mechanisms of GD3-induced apoptosis in U-1242 MG glioma cells. *Neurochem Res* 2006; (31): 1171–1180
63. Wiegmann K, Schwandner R, Krut O et al. Requirement of FADD for tumor necrosis factor-induced activation of acid sphingomyelinase. *J Biol Chem* 1999; (274): 5267–5270.
64. Aguilar RP, Genta S, Sanchez S. Renal gangliosides are involved in lead intoxication. *J Appl Toxicol* 2008; (28): 122–131
65. Meyer TW, Bennett PH, Nelson RG. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 1999; (42): 1341–1344
66. Steffes MW, Schmidt D, McCrery R, Basgen JM. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; (59): 2104–2113
67. Verzola D, Gandolfo MT, Ferrario F et al. Apoptosis in the kidneys of patients with type II diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2007; (10): 1262–1272
68. White KE, Bilous RW, Marshall SM et al. Podocyte number in normotensive type 1 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes* 2002; (51): 3083–3089
69. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997; (99): 342–348
70. Kremer GJ, Atzpodien W, Schnellbacher E. Plasma glycosphingolipids in diabetics and normals. *Klin Wochenschr* 1975; (53): 637–638
71. Haus JM, Kashyap SR, Kasumov T et al. Plasma ceramides are elevated in obese subjects with type 2 diabetes and correlate with the severity of insulin resistance. *Diabetes* 2009; (58): 337–343
72. Błachnio-Zabielska AU, Pułka M, Baranowski M et al. Ceramide metabolism is affected by obesity and diabetes in human adipose tissue. *J Cell Physiol* 2011; (227): 550–557
73. Gorska M, Dobrzyn A, Baranowski M. Concentrations of sphingosine and sphinganine in plasma of patients with type 2 diabetes. *Med Sci Monit* 2005; (11): 35–38.
74. Geoffroy K, Troncy L, Wiernsperger N et al. Glomerular proliferation during early stages of diabetic nephropathy is associated with local increase of sphingosine-1-phosphate levels. *FEBS Lett* 2005; (579): 1249–1254
75. Zador IZ, Deshmukh GD, Kunkel R et al. A role for glycosphingolipid accumulation in the renal hypertrophy of streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; (91): 797–803
76. Kwak DH, Rho YI, Kwon OD et al. Decreases of ganglioside GM3 in streptozotocin-induced diabetic glomeruli of rats. *Life Sci* 2003; (72): 1997–2006
77. Liu G, Han F, Yang Y et al. Evaluation of sphingolipid metabolism in renal cortex of rats with streptozotocin-induced diabetes and the effects of rapamycin. *Nephrol Dial Transplant* 2011; (26): 1493–1502
78. Yoo TH, Pedigo CE, Guzman J et al. SMPDL3b expression levels determine podocyte injury phenotypes in glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2014 25[4]: 737–744
79. Brunskill EW, Potter SS. Changes in the gene expression programs of renal mesangial cells during diabetic nephropathy. *BMC Nephrol* 2012; (13):70
80. Ishizawa S, Takahashi-Fujigasaki J, Kanazawa Y et al. Sphingosine-1-phosphate induces differentiation of cultured renal tubular epithelial cells under Rho kinase activation via the S1P2 receptor. *Clin Exp Nephrol* 2014
81. Samad F, Hester KD, Yang G et al. Altered adipose and plasma sphingolipid metabolism in obesity: a potential mechanism for cardiovascular and metabolic risk. *Diabetes* 2006; (55): 2579–2587
82. Holthofer H, Reivinen J, Solin ML et al. Decrease of glomerular disialogangliosides in puromycin nephrosis of the rat. *Am J Pathol* 1996; (149): 1009–15
83. Andrews PM. Glomerular epithelial alterations resulting from sialic acid surface coat removal. *Kidney Int* 1979; (15): 376–385
84. Pawluczuk IZ, Ghaderi Najafabadi M, Patel S et al. Sialic acid attenuates puromycin aminonucleoside-induced desialylation and oxidative stress in human podocytes. *Exp Cell Res* 2013; (320): 258–268
85. Barisoni L, Bruggeman LA, Mundel P et al. HIV-1 induces renal epithelial dedifferentiation in a transgenic model of HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 2000; (58): 173–181
86. Bruggeman LA, Dikman S, Meng C, et al. Nephropathy in human immunodeficiency virus-1 transgenic mice is due to renal transgene expression. *J Clin Invest* 1997; (100): 84–92
87. Mikulak J, Singhal PC. HIV-1 entry into human podocytes is mediated through lipid rafts. *Kidney Int* 2010; (77): 72–3; author reply 73–74
88. Kopp JB, Klotman ME, Adler SH et al. Progressive glomerulosclerosis and enhanced renal accumulation of basement membrane components in mice transgenic for human immunodeficiency virus type 1 genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; (89): 1577–1581
89. Husain M, Gusella GL, Klotman ME et al. HIV-1 Nef induces proliferation and anchorage-independent growth in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2002; (13): 1806–1815
90. Kajiyama W, Kopp JB, Marinos NJ et al. Glomerulosclerosis and viral gene expression in HIV-transgenic mice: role of nef. *Kidney Int* 2000; (58): 1148–1159
91. Sunamoto M, Husain M, He JC et al. Critical role for Nef in HIV-1-induced podocyte dedifferentiation. *Kidney Int* 2003; (64): 1695–1701
92. Hanna Z, Priceputu E, Hu C, et al. HIV-1 Nef mutations abrogating downregulation of CD4 affect other Nef functions and show reduced pathogenicity in transgenic mice. *Virology* 2006; (346): 40–52
93. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; (22): 2129–2137
94. Liu XH, Lingwood CA, Ray PE. Recruitment of renal tubular epithelial cells expressing verotoxin-1 (Stx1) receptors in HIV-1 transgenic mice with renal disease. *Kidney Int* 1999; (55): 554–561
95. Kityakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004; (44): 815–825
96. Baum MA. Outcomes after renal transplantation for FSGS in children. *Pediatr Transplant* 2004; (8): 329–333
97. Hubsch H, Montané B, Abitbol C et al. Recurrent focal glomerulosclerosis in pediatric renal allografts: the Miami experience. *Pediatr Nephrol* 2005; (20): 210–216
98. Senggutuvan P, Cameron JS, Hartley RB et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in transplanted kidneys: analysis of incidence and risk factors in 59 allografts. *Pediatr Nephrol* 1990; (4):21–28
99. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011; (3): 8546
100. Tasaki M, Shimizu A, Hanekamp I et al. Rituximab treatment prevents the early development of proteinuria following pig-to-baboon xeno-kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014; (25): 737–744
101. Wei C, Möller CC, Altintas MM et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med* 2008; (14): 55–63
102. Wei C, Trachtman H, Li J et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012; (23): 2051–2059
103. Merscher-Gomez S, Guzman J, Pedigo CE et al. Cyclo-dextrin protects podocytes in diabetic kidney disease. *Diabetes* 2013; 62[11]: 3817–3827
104. Pyne NJ, Long JS, Lee SC et al. New aspects of sphingosine 1-phosphate signaling in mammalian cells. *Adv Enzyme Regul* 2009; (49): 214–221
105. Rosen H, Goetzl EJ. Sphingosine 1-phosphate and its receptors: an autocrine and paracrine network. *Nat Rev Immunol* 2005; (5): 560–570
106. Imasawa T, Kitamura H, Ohkawa R et al. Unbalanced expression of sphingosine 1-phosphate receptors in diabetic nephropathy. *Exp Toxicol Pathol* 2010; (62): 53–60
107. Koch A, Völzke A, Puff B et al. PPARgamma agonists upregulate sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor 1 expression, which in turn reduces S1P-induced [Ca²⁺]_i increases in renal mesangial cells. *Biochim Biophys Acta* 2013; (1831): 1634–1643
108. Awad AS, Rouse MD, Khutsishvili K et al. Chronic sphingosine 1-phosphate 1 receptor activation attenuates early-stage

- diabetic nephropathy independent of lymphocytes. *Kidney Int* 2011; (79): 1090–1098
109. Park SW, Kim M, Chen SW et al. Sphinganine-1-phosphate protects kidney and liver after hepatic ischemia and reperfusion in mice through S1P1 receptor activation. *Lab Invest* 2010; (90): 1209–1224
110. Kim M, Park SW, Pitson SM, Lee HT. Isoflurane protects human kidney proximal tubule cells against necrosis via sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate generation. *Am J Nephrol* 2010; (31):353–362
111. Awad AS, Ye H, Huang L, et al. Selective sphingosine 1-phosphate 1 receptor activation reduces ischemia-reperfusion injury in mouse kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; (290): 1516–1524
112. Park SW, Kim M, D'Agati VD, Lee HT. Sphingosine kinase 1 protects against renal ischemia-reperfusion injury in mice by sphingosine-1-phosphate1 receptor activation. *Kidney Int* 2011; (80):1315–1327
113. Zager RA, Conrad S, Lochhead K et al. Altered sphingomyelinase and ceramide expression in the setting of ischemic and nephrotoxic acute renal failure. *Kidney Int* 1998; (53): 573–582
114. Kahlhorn T, Zager RA. Renal cortical ceramide patterns during ischemic and toxic injury: assessments by HPLC-mass spectrometry. *Am J Physiol* 1999; (277): 723–733.
115. Zager RA, Iwata M, Conrad DS et al. Altered ceramide and sphingosine expression during the induction phase of ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1997; (52): 60–70
116. Peters H, Martini S, Wang Y et al. Selective lymphocyte inhibition by FTY720 slows the progressive course of chronic anti-thy 1 glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2004; (66): 1434–1443
117. Martini S, Krämer S, Loof T, et al. S1P modulator FTY720 limits matrix expansion in acute anti-thy1 mesangioproliferative glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; (292): 1761–1770
118. Schwalm S, Pfeilschifter J, Huwiler A. Targeting the sphingosine kinase/sphingosine 1-phosphate pathway to treat chronic inflammatory kidney diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014; (114): 44–49
119. Ferguson R. FTY720 immunomodulation: optimism for improved transplant regimens. *Transplant Proc* 2004; (36): 549–553
120. Fujishiro J, Kudou S, Iwai S et al. Use of sphingosine-1-phosphate 1 receptor agonist, KRP-203, in combination with a subtherapeutic dose of cyclosporine A for rat renal transplantation. *Transplantation* 2006; (82): 804–812
121. Watson L, Tullus K, Marks SD et al. Increased serum concentration of sphingosine-1-phosphate in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol* 2012; (32): 1019–1025
122. Snider AJ, Ruiz P, Obeid LM, Oates JC. Inhibition of sphingosine kinase-2 in a murine model of lupus nephritis. *PLoS One* 2013; (8): 53521
123. Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J et al. Nephric is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; (96): 7962–7967
124. Tryggvason K. Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 1999; (10): 2440–2445
125. Saleem MA, O'Hare MJ, Reiser J et al. A conditionally immortalized human podocyte cell line demonstrating nephrin and podocin expression. *J Am Soc Nephrol* 2002; (13): 630–638
126. Smoyer WE, Mundel P. Regulation of podocyte structure during the development of nephrotic syndrome. *J Mol Med (Berl)* 1998; (76): 172–183
127. Kerjaschki D. Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest* 2001; (108): 1583–1587
128. Asanuma K, Mundel P. The role of podocytes in glomerular pathobiology. *Clin Exp Nephrol* 2003; (7): 255–259
129. Ichimura K, Kurihara H, Sakai T. Actin filament organization of foot processes in rat podocytes. *J Histochem Cytochem* 2003; (51): 1589–1600
130. Ichimura K, Kurihara H, Sakai T. Actin filament organization of foot processes in vertebrate glomerular podocytes. *Cell Tissue Res* 2007; (329): 541–557
131. Yuan H, Takeuchi E, Salant DJ. Podocyte slit-diaphragm protein nephrin is linked to the actin cytoskeleton. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; (282): 585–591
132. Huber TB, Simons M, Hartleben B et al. Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutations in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to lipid raft microdomains. *Hum Mol Genet* 2003; (12): 3397–3405
133. Huber TB, Kottgen M, Schilling B et al. Interaction with podocin facilitates nephrin signaling. *J Biol Chem* 2001; (276): 41543–41546
134. Fanning AS, Ma TY, Anderson JM. Isolation and functional characterization of the actin binding region in the tight junction protein ZO-1. *FASEB J* 2002; (16): 1835–1837
135. Simons M, Schwarz K, Kriz W et al. Involvement of lipid rafts in nephrin phosphorylation and organization of the glomerular slit diaphragm. *Am J Pathol* 2001; (159): 1069–1077
136. Wang F, Nobes CD, Hall A, Spiegel S. Sphingosine 1-phosphate stimulates rho-mediated tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase and paxillin in Swiss 3T3 fibroblasts. *Biochem J* 1997; 324[Pt 2]: 481–488
137. Shabahang S, Liu YH, Huwiler A, Pfeilschifter J. Identification of the LIM kinase-1 as a ceramide-regulated gene in renal mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; (298): 408–413
138. Takenouchi H, Kiyokawa N, Taguchi T et al. Shiga toxin binding to globotriaosyl ceramide induces intracellular signals that mediate cytoskeleton remodeling in human renal carcinoma-derived cells. *J Cell Sci* 2004; (117): 3911–3922
139. Jin J, Sison K, Li C et al. Soluble FLT1 binds lipid microdomains in podocytes to control cell morphology and glomerular barrier function. *Cell* 2012; (151): 384–399

Сведения об авторах:

Sandra Merscher, Peggy and Harold Katz Family Drug Discovery Center and Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Miami, 1580 NW 10th Avenue, Batchelor Building, Room 628, Miami, FL 33136, USA e-mail: smerscher@med.miami.edu;

Alessia Fornoni, Peggy and Harold Katz Family Drug Discovery Center and Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Miami, 1580 NW 10th Avenue, Batchelor Building, Room 633, Miami, FL 33136, USA e-mail: afornoni@med.miami.edu

Конфликт интересов: Сандра Мерчер и Алессия Форнони являются авторами изобретений, находящихся на рассмотрении на выдачу патентов по диагностике и лечению протеинурических болезней почек. Они намерены получить гонорар за будущую их коммерческую реализацию. Алессия Форнони является консультантом Hoffman-La Roche, Alexion и Mesoblast по предметам изучения, не имеющих отношения к данной публикации.

Статья переведена на русский язык и публикуется из журнала *Frontiers in Endocrinology*, 2014 Jul 30;5:127. doi: 10.3389/fendo.2014.00127 с разрешения авторов в соответствии с условиями лицензионного соглашения Creative Commons Attribution License (CC BY).

Перевод: М. Люкина

Корректурa перевода: И.И. Трофименко

Поступила в редакцию: 10.07.2015 г.

Принята в печать: 07.12.2015 г.