



迁移体的研究进展

杜万清^{1,2,3}, 俞立^{1,2,3*}

1. 膜生物学国家重点实验室, 北京 100084;

2. 北京生物结构前沿研究中心, 北京 100084;

3. 清华大学生命科学学院, 北京 100084

* 联系人, E-mail: liyulab@mail.tsinghua.edu.cn

2024-04-01 收稿, 2024-09-02 修回, 2024-09-13 接受, 2024-10-09 网络版发表

北京市科学技术委员会、中关村科学园管理委员会(Z221100003422012)、国家自然科学基金(92354306, 32330025, 32030023)和清华-丰田联合研究基金(20233930058)资助

摘要 迁移体是近年来发现和命名的一种新型膜结构, 在细胞间通讯中发挥着至关重要的作用. 迁移体由迁移性细胞产生, 并通过收缩丝与细胞胞体相连接. 迁移体广泛地存在于多种细胞、组织和器官中, 其内部富含信号和生物活性分子, 在一系列生理和病理过程中扮演着关键角色. 本综述详细概述了迁移体生物学的最新进展, 涵盖了迁移体形成的分子机制、重要的生物学功能及其在各种疾病中的关联和潜在的应用. 此外, 本综述分享了对迁移体生物学未来发展方向的一些思考和看法, 提出了该研究领域面临的新兴挑战和一系列未解决的关键问题.

关键词 迁移体, 收缩丝, 细胞间通讯, 迁移性细胞

2012年, 研究者通过对迁移细胞的观察, 发现其尾部收缩丝的分叉处或末端能够形成微米级囊泡. 鉴于它们的形成与细胞迁移密切相关, 将之命名为迁移体(migrasome). 伴随着细胞迁移, 迁移体沿着细胞迁移路径不断产生, 其中部分迁移体会最终从收缩丝上脱离形成游离的囊泡^[1], 部分迁移体会缩回收缩丝. 迁移体脱离细胞后会走向不同的命运: 它们可能通过吞噬作用或内吞作用被邻近细胞摄取; 它们可能附着在其他细胞表面或细胞外基质上而不被内吞; 它们还可以被运输到体内的特定位置. 最终, 这些迁移体释放内容物, 或被其他细胞吞噬进而将物质转移到吞噬细胞, 从而发挥细胞间通讯行为.

迁移体广泛地存在于多种细胞、组织和器官中. 在体外, 多种迁移细胞均会产生迁移体, 例如成纤维细胞、癌细胞、免疫细胞和干细胞等. 此外, 迁移体也可以在各种体内环境中被观察到. 例如, 在斑马鱼胚胎发

育的原肠运动过程中, 中内胚层细胞形成迁移体^[2]; 在鸡胚发育过程中, 鸡胚绒毛尿囊膜中的单核细胞可以产生迁移体^[3]. 最近的研究显示, 在小鼠血管中循环的中性粒细胞也大量产生迁移体. 越来越多的证据表明, 迁移体在多种病理条件下也会异常存在.

自迁移体被发现以来, 研究者聚焦迁移体的形成机制与功能研究, 鉴定出了一系列参与迁移体形成的基因, 阐释了迁移体在胚胎发育、血管新生、线粒体稳态维持、凝血等过程中的重要作用, 并开发了一系列迁移体相关的研究方法和工具. 目前, 迁移体生物学得到了国内外学者的广泛关注, 多个国家的研究者加入到了迁移体研究领域, 一些具有代表性的研究工作开始在国际权威杂志上刊登和发表. 迁移体生物学有望发展成为一个新兴领域. 本综述旨在总结迁移体的最新研究进展, 包括迁移体形成的分子机制、生物学功能, 同时提供我们对这一新兴研究领域未来发展方

引用格式: 杜万清, 俞立. 迁移体的研究进展. 科学通报, 2024, 69: 4331–4338

Du W Q, Yu L. Advancements in migrasome biology (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, 69: 4331–4338, doi: [10.1360/TB-2024-0352](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0352)

向的思考。

1 迁移体的组成特性

迁移体由膜部分和腔内部分组成。过去十年,研究者对纯化的迁移体进行了细致的蛋白质组学和脂质组学分析,发现迁移体具有独特的结构与组成成分(表1)。迁移体的膜组成相对保守,蛋白质组学研究表明,四次跨膜蛋白(tetraspanin)家族成员在迁移体膜上高度富集。此外,黏附分子整合素(integrin)也在迁移体膜上富集^[4]。除了蛋白质,定量脂质组学分析揭示了迁移体的脂质组成与质膜存在显著不同,胆固醇及其衍生物和各种鞘脂(包括鞘磷脂(sphingomyelin, SM)、神经酰胺和GM3神经节苷脂)在迁移体膜上高度富集^[5]。值得注意的是,胆固醇和四次跨膜蛋白等组分会在迁移体膜上组装成四次跨膜蛋白富集的微域(tetraspanin-enriched microdomain, TEM),它们在迁移体的形成过程中发挥着核心作用^[6]。膜微域是细胞膜上特殊的、高度动态的区域^[7]。在各种膜微域中,TEMs以其特定的组成和功能角色而著称^[8~10]。TEMs包含多种重要的膜蛋白,如整合素、各种受体和免疫球蛋白超家族(IgSF)成员,它们与特定的细胞功能相关联。

迁移体腔内包裹着全长mRNA在内的核酸^[11]。在轻度线粒体应激条件下,受损的线粒体可以被选择性地包裹到迁移体中,因此,mtDNA也存在于这些结构中^[12]。除了核酸,迁移体内部还富集了多种信号分子,包括趋化因子、形态发生素、细胞因子和生长因子等。目前已知这些信号分子通过马达蛋白介导的分泌囊泡的主动运输而富集在迁移体中^[13]。

表 1 迁移体的标记蛋白和富集脂质

Table 1 Marker proteins and enriched lipids of migrasomes

分类	名称	细胞类型	适用检测方式
蛋白类	整合素蛋白 Integrin $\alpha 5$	NRK、L929、Neutrophil、Monocyte	IF、WB
	四次跨膜蛋白 Tetraspanin4	NRK、L929	过表达
	EOGT	NRK、L929、Neutrophil	WB
	PIGK	NRK、L929	WB
	MPO	Neutrophil	WB
	CPQ	NRK、Neutrophil	WB
	NDST1	NRK、Neutrophil	WB
	PCCA	L929	WB
脂质	胆固醇	NRK、L929	荧光探针
	鞘磷脂	L929	荧光探针
	PI(4,5)P2	NRK	IF、荧光探针

2 迁移体形成的分子机制

早期研究发现,在部分收缩丝的分叉处与末端的膜上存在一些整合素阳性、Tetraspanin4(Tspan4)阴性的特殊位点^[4],这些位点通常就是迁移体后续生成的位置,因而被定义为迁移体生成位点(migrasome formation sites, MFSs)。MFSs的形成被认为是迁移体形成的前期事件或基础。MFSs形成之后便进入了快速扩展阶段,此时迁移体会快速扩大为直径几微米的囊泡。迁移体的形成是由多个机制协同作用的复杂生物学过程。具体机制如下。

2.1 细胞迁移与迁移模式调控迁移体的形成

迁移体的生成受到多种因素的影响。迁移体对细胞运动的依赖意味着任何影响迁移的因素都可能间接影响迁移体的产生,Liang等人^[5]运用shRNA文库对定位在迁移体上的309个蛋白的编码基因进行了系统性筛选,发现其中138个基因的敲低能够导致迁移体缺陷的表型。这些基因大多数都影响细胞迁移及收缩丝的产生,只有33个基因的敲低可以在不影响收缩丝形成的情况下抑制迁移体的生成。

最近的研究表明,迁移体的形成与细胞迁移的持续性和迁移速度直接相关。迁移速度较快、迁移路径较接近直线的细胞能产生更多的迁移体,因为这种迁移模式下,细胞能产生更长的收缩丝。细胞迁移方向的频繁改变可导致迁移体形成减少,这是由于细胞在转向时细胞尾部变窄,产生的收缩丝减少^[14]。除此之外,细胞迁移速度也可以通过调控收缩丝的长度来影响迁移体形成。波形蛋白(vimentin)的缺失导致细胞在迁移

方向的持续性和迁移速度上均产生了缺陷,相比于野生型细胞产生更少的迁移体。这些结果强调了迁移模式在迁移体生成中的重要性,揭示了细胞迁移方向的持续性和迁移速度均能影响迁移体的形成。

2.2 迁移体形成的分子机制

迁移体的形成是一个复杂的生物学过程,主要分为3个不同的阶段:成核、成熟和扩展,每个阶段都具有独有的特征。本节将概述调控这些阶段的分子机制(图1)。

2.2.1 成核

神经鞘磷脂(sphingomyelin, SM)在迁移体形成过程中起着至关重要的作用。SM是细胞膜的主要组成部分,由神经酰胺(ceramide)合成,这一过程受到SM合成酶(SMSs)的催化。哺乳动物细胞有两种SMSs:位于高尔基体的SMS1;在高尔基体和细胞膜上都存在的SMS2。神经酰胺被运输到高尔基体和细胞质膜后,SMS2会将神经酰胺转化为SM^[15]。SMS2是一个跨膜蛋白,有意思的是,SMS2在迁移细胞的前缘开始聚集成斑点状结构并锚定在基底膜,当细胞迁移离开后,这些SMS2斑点留在细胞后并成为迁移体生成位点,最后迁移体在该位置长大。因此,细胞前缘SMS2斑点的初始组装是迁移体生成的第一步^[5]。

2.2.2 成熟

整合素与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)之间的正确配对对于迁移体的形成至关重要,激活状态

的整合素富集在收缩丝的分支点或末端,通过与ECM相互作用,为迁移体扩展提供了稳定的基础^[4]。

整合素是如何在MFSs上选择性富集的?最近的研究发现,磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(PI(4,5)P₂)信号通路参与了该过程。PI(4,5)P₂是一种主要定位于细胞膜的磷脂,由磷脂酰肌醇4-磷酸5-激酶(PIP5K)催化PI4P向PI(4,5)P₂的转化^[16]。最近的研究发现,PIP5K1A在迁移体的扩展前提前到达迁移体形成位点并在迁移体形成位点上催化PI(4,5)P₂的产生。随后,PI(4,5)P₂招募小GTP酶Rab35到迁移体形成位点,并通过Rab35-整合素 α 5相互作用,Rab35特异性地将整合素 α 5富集到迁移体形成位点^[17]。因此,PI(4,5)P₂的初始合成以及随后Rab35——整合素 α 5的招募标志着迁移体形成过程中的一个关键成熟阶段,促进了其向扩展阶段的过渡。

2.2.3 扩展

在迁移体形成过程中,四跨膜蛋白Tetraspanin的招募标志着迁移体进入了快速扩展阶段。在四跨膜蛋白家族已被鉴定的33个成员中,包括Tspan4在内的14个成员的过表达能够显著促进迁移体的形成。在某些细胞中,Tspan4的敲除能够抑制迁移体的形成^[6]。

在快速扩展阶段,Tspan4首先介导TEM的组装,TEM又能进一步组织成尺度更大的四跨膜蛋白宏域(tetraspanin-enriched macrodomain, TEMAs)。这一过程通过一个物理过程直接推动了迁移体的扩张^[6],在成熟的迁移体中,TEMA还起到了稳定迁移体结构的作用。

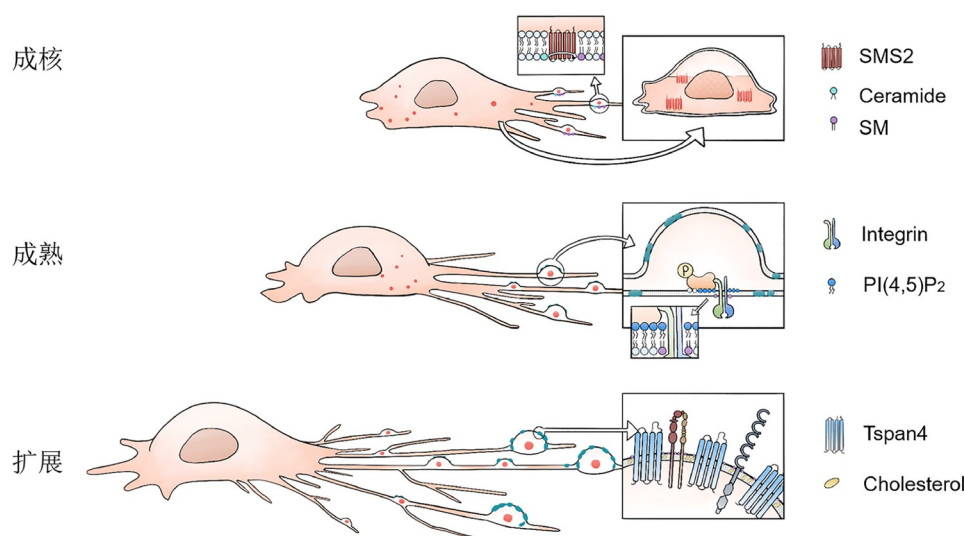


图1 迁移体形成的分子机制

Figure 1 Molecular mechanisms of migrasome formation

3 迁移体的生物学功能

到目前为止, 研究人员已经发现了4种迁移体发挥功能的模式: 邻近细胞之间的物质和信息的横向转移、线粒体稳态的维持、将信号分子特异性地输送到特定空间位置, 以及作为生化反应平台参与凝血等生理过程(图2).

3.1 邻近细胞之间的mRNA横向转移

一个细胞产生的迁移体可以通过吞噬等方式被另一个细胞摄取. 这些迁移体不仅是蛋白质和脂质的载体, 内部还选择性富集了一定量的mRNA. 研究发现, 当富含PTEN mRNA的迁移体被PTEN缺陷的肿瘤细胞摄取后, 它们有效地恢复了PTEN的表达, 导致AKT磷酸化的减少和随后细胞增殖的减少. 这暗示着迁移体中的mRNA可以有效逃避内吞/溶酶体途径, 到达受体细胞的细胞质并被翻译成功能性蛋白质, 从而改变受体细胞的功能^[11]. 到目前为止, 这种现象只在体外观察到, 体内是否发生尚不确定. mRNA在迁移体内部的选择性富集暗示了潜在的分选机制, 然而控制mRNA选择、运输进入迁移体的过程仍不清楚. 此外, 一旦迁移体被受体细胞摄取, 它们的内容物如何从内体或溶酶体途径中释放出来的机制也尚未阐明.

3.2 维持线粒体稳态

最近研究显示, 在轻度线粒体应激条件下, 受损的线粒体可以被选择性地运输进入迁移体并从细胞中排

出, 这一过程被称为线粒体胞吐(mitocytosis). 在线粒体胞吐过程中, 受损线粒体与KIF5B结合增强而与Dynein的结合变弱, 受损的线粒体更容易被KIF5B运输到细胞边缘而进入迁移体. 线粒体胞吐在线粒体稳态维持中起着至关重要的作用, 线粒体胞吐通过扔掉损坏的线粒体, 从而保持线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)和呼吸水平来保护细胞免受线粒体应激的影响. 线粒体胞吐首次将线粒体健康与细胞迁移联系起来^[12].

3.3 将信号分子选择性地输送到指定位置

对迁移体生理功能的最初探索是在斑马鱼胚胎中进行的^[11]. 由于缺乏关于迁移体产生的精确时间、位置和细胞起源的详细信息, 观察迁移体在体的产生过程、探索迁移体的生理功能极具挑战性. 斑马鱼胚胎以其对显微成像观察的便利和遗传操作的可行性, 成为了迁移体研究的第一个体内模型. 通过使用Tspan4-GFP和PH-GFP等标记, 研究者首次证实动物体内迁移体的存在, 发现迁移体主要在胚胎发育的原肠运动时期产生. 随后, 它们将从收缩丝上脱离, 并在特定的胚胎区域积累. 迁移体形成关键基因的敲除(包括*itgb1b*、*tspan4a*和*tspan7*)呈现出了器官形态发生的缺陷, 尤其是不对称发育缺陷, 暗示这些关键基因在器官形态发生中发挥重要作用. 迁移体回补(即将野生型胚胎中的迁移体重新注射回敲除模型中)有效逆转了发育异常, 证实了迁移体在器官形态发生中的直接作用.

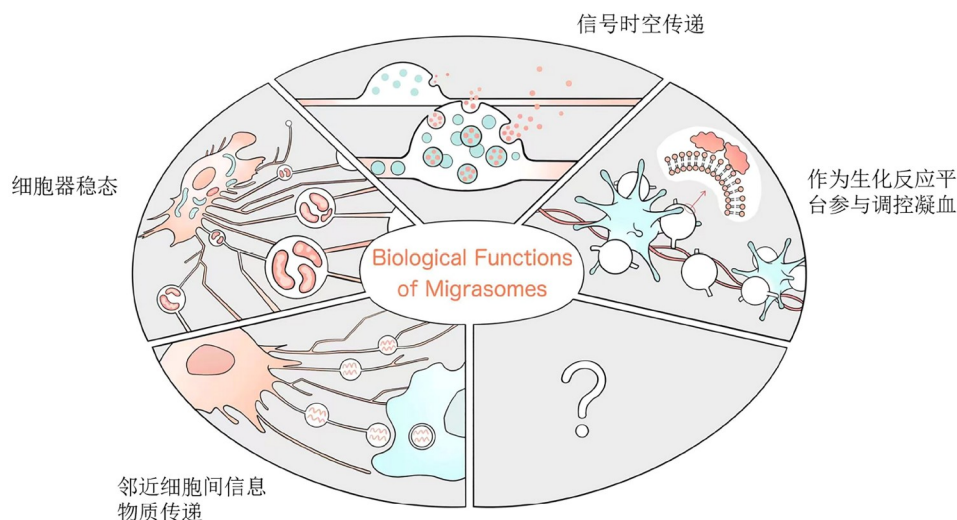


图 2 迁移体的生物学功能

Figure 2 Biological functions of migrasomes

随后的研究发现CXCL12高度富集在迁移体中,如果利用CXCL12缺失的迁移体进行回补实验,无法有效纠正不对称发育缺陷,表明迁移体通过提供CXCL12在器官形态发生过程中发挥不对称性调节作用。机制研究表明,迁移体通过将CXCL12有针对性地传递到胚盾腔室,形成了一个局部的CXCL12信号中心,促使背部先驱细胞紧密联系在一起并整体定向运动形成库氏囊泡,进一步调控各个器官原基的空间定位及发育过程^[2]。这一发现不仅揭示了迁移体传递时空信息和化学信息的能力,还表明它们可以通过将信号分子有针对性地输送到特定的位置,从而在多种生物过程中发挥作用。值得注意的是,迁移体作为趋化中心的功能不仅限于胚胎发育。最近的研究发现,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSCs)产生的迁移体可以引导KG-1a白血病细胞或原代CD34⁺造血祖细胞的趋化运动^[18]。提示迁移体可能在免疫系统调节中发挥重要作用。

在之后的工作中,我们发现迁移体参与调控毛细血管生成的过程^[3]。在鸡胚绒毛尿囊膜中,高度迁移的单核细胞从血管中进入毛细血管发育区域,并沿着它们的迁移路径释放迁移体,这些迁移体则黏附到细胞外基质上形成了富含迁移体的轨迹。研究显示,这些迁移体内部充满了VEGFA和CXCL12等重要的促血管生成因子,这些因子帮助创造有利于血管生成的微环境,从而促进毛细血管网络的形成。在体内和体外模型中,正常迁移体的引入显著促进毛细血管的形成,表明单核细胞来源的迁移体可以通过传递驱动血管生成过程的关键信号分子来实现其特定生物学功能。

在这两种情况下,迁移体作为传递信号分子的载体发挥作用,但两种模型之间存在明显差异。在斑马鱼中,游离的迁移体被胚胎细胞的移动引导向胚盾腔室,创建点状的信号源。相反,在鸡胚绒毛尿囊膜(chorioallantoic membrane, CAM)中,单核细胞沿着它们的迁移路径沉积迁移体,形成线性信号源,追踪单核细胞的“足迹”。这种机制也可能扩展到其他需要精确时空协调的领域,如免疫反应、肿瘤转移、组织再生和伤口愈合。迁移体在这些领域内的调查研究有望从新的视角揭示其中的复杂调控机制。

3.4 中性粒细胞迁移体是凝血系统的重要组成部分

近来,研究人员发现了血液中中性粒细胞来源的迁移体是凝血系统的基本组成部分^[19]。在这项研究中,

研究者发现血液中存在大量中性粒细胞来源的迁移体,这些迁移体具有特殊的脂质组成,使得它们可以有效吸附凝血因子。中性粒细胞迁移体的丰度、与血小板的形态相似性以及富集凝血因子的特点提示它们可能参与了体内凝血过程。进一步的实验显示,迁移体会选择性快速聚集到伤口处达到特定阈值后激活血小板促进凝血反应,迁移体上大量富集的整合素等黏附分子决定了迁移体可以在暴露细胞外基质的伤口处大量聚集起来。为了直接验证中性粒细胞迁移体对凝血的直接调控作用,研究者首先在中性粒细胞清除的小鼠中利用小鼠尾尖流血的方法评估凝血系统的状态。结果显示,在体内清除中性粒细胞后,小鼠尾尖流血量明显增加。然而,这种异常出血可以通过外源回补中性粒细胞迁移体得到有效逆转。为了探索在人体中中性粒细胞迁移体是否具有同样的作用,研究者从人外周血中分离原代中性粒细胞,发现这些细胞可以产生大量迁移体。研究者同时从人外周血中分离提取了中性粒细胞迁移体,定量蛋白质组学分析和蛋白免疫印记检测显示人中性粒细胞迁移体同样富集凝血因子,这些迁移体可以在体外有效激活人血小板。这些实验结果均与小鼠中观察到的现象一致,表明在人体中中性粒细胞迁移体也是凝血系统的基本组成成分。该项发现强调了中性粒细胞迁移体对凝血系统的重要性,提供了更进一步理解和认识凝血系统的新视角。

3.5 迁移体是迁移细胞信号分子分泌的重要方式

迁移体中富含信号分子(如趋化因子、细胞因子和血管生成因子),这些信号分子的定点释放影响着包括器官形态发生及血管生成在内的关键生理过程。然而,这些信号分子在迁移体中的局部分泌调控机制尚不明确。研究团队发现,信号蛋白等分泌蛋白可以通过组成型和调节型分泌途径被运输到迁移体中^[13]。在细胞迁移过程中,这些分泌囊泡大部分被重定向到细胞的后部,并由依赖于肌动蛋白的马达蛋白Myosin-5a主动运输进入迁移体。一旦到达迁移体,这些载体通过SNARE介导的机制与迁移体膜融合从而在迁移体定点释放分泌蛋白。值得注意的是,该研究还发现抑制迁移体形成会显著减少迁移细胞的分泌,这表明迁移体是迁移细胞的主要分泌途径。这项研究首次报道了一种非神经细胞的信号打包与定点释放机制,这也是迁移体整合空间、时间和特定化学信号功能的核心机制,

为迁移体在各种生理病理中发挥信号的打包与定点释放提供了一个范式。

4 迁移体在病理条件下的研究

自迁移体发现以来,越来越多的文献报道了它们与特定疾病状态的密切联系。研究者在中风患者的梗死脑组织中观察到了迁移体的存在,而在健康脑组织中并未发现迁移体。进一步研究发现过量的盐摄入可能通过促进迁移体的形成来放大缺血性脑损伤。这些发现使得迁移体有望作为急性缺血性中风的潜在治疗靶点。在随后的几年中,研究者不断扩展了迁移体在各种疾病背景下的探索研究。例如,视网膜色素上皮细胞来源的迁移体可能促进增生性玻璃体视网膜病变的发展进程^[20]。骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)已被证明通过迁移体的释放增强了中风模型小鼠肺部巨噬细胞的吞噬能力,从而减轻了肺部的细菌负荷^[21]。迁移体的研究还扩展到了病毒学领域,HSV-2感染的细胞释放含有HSV-2病毒颗粒的迁移体,促进病毒向未感染的细胞传播^[22]。痘病毒也被发现在迁移体中,这表明这些病毒可能通过迁移体逃避抗病毒治疗^[23]。虽然迁移体调控疾病的确切机制仍在详细阐明中,这些研究证实迁移体在疾病发生发展过程中发挥着重要作用,为开发基于迁移体的治疗策略提供了理论依据。此外,由于迁移体可以在血液和尿液等体液中轻易检测到,它们有望成为诊断或预后的潜在工具。例如,足细胞释放的“损伤相关”迁移体已被提出作为早期检测足细胞损伤的新型标记^[24]。

5 未来发展方向及挑战

我们对迁移体形成的分子机制和生理功能的研究已经取得了一定进展,但目前我们对迁移体的了解只是冰山的一角,大量关键问题有待研究。在机制研究方面,迁移体的形成是受多个蛋白调控的复杂生物学过程,目前只有极少数调控迁移体形成的必需基因被鉴定和识别,系统地鉴定参与迁移体生成基因的全基因组筛选会大大扩展我们对迁移体形成机制的认识。此外,迁移体形成的调节机制,特别是对外部刺激的响应,基本上还未被探索,解析这些调节机制对于更深入地理解迁移体的形成的机制至关重要,同时也会帮助我们在更深入地理解迁移体的生理功能。除此之外,早期的研究显示迁移体内部富集多种特定的货物,表明存在选择性的分类和转运过程,但这种选择性的潜在

机制尚未被阐明。在生理功能方面,迁移体前期研究主要限于胚胎发育的背景。考虑到迁移体在免疫反应、组织再生和癌症转移等过程中的潜在作用,迁移体的深入研究将为调节这些关键过程的机制提供新的思路。目前,迁移体已在多种疾病、组织、血液和尿液中被发现,其数量和组成与不同的病理状态密切相关。例如,在感染和炎症过程中中性粒细胞会最先响应并被大量动员起来。当利用细菌感染小鼠或利用脂多糖诱导小鼠炎症反应时,血液中中性粒细胞迁移体的数量会快速增加数十倍,暗示着中性粒细胞迁移体的产生是免疫系统应对感染或炎症时免疫反应的一部分,同时也预示着由感染或炎症引起的凝血系统紊乱可能有迁移体的参与。迁移体可能介导各种血栓性疾病和过度凝血性疾病,迁移体有望作为这些疾病的治疗靶点和早期诊断标志物。一些疾病可能直接源于迁移体调节的异常,迁移体小分子抑制剂有潜力成为治疗相关疾病的新策略。

目前,迁移体的研究仍然具有很大挑战性,主要是因为缺乏先进的方法学。尽管我们已经开发了各种在体标记和成像方法,但目前的观察窗口仅限于浅层组织,对于更深层组织迁移体的成像尚待突破,这在一定程度上限制了我们对于迁移体生物学的深入理解。此外,尽管我们可以从培养的细胞或体液(如血液或尿液)中分离纯化迁移体,但是想从组织中以足够的纯度获取迁移体仍然很困难。目前我们已经鉴定出一套在迁移体上富集的标志蛋白,但这些蛋白质往往也存在于其他类型的细胞外囊泡(EVs)上,或者它们在迁移体上的存在是细胞类型特异性的。因此,迫切需要鉴定一套在不同细胞中普适性的迁移体特异的标记蛋白。改进纯化技术和鉴定迁移体普适性标记蛋白对于开发可靠、直接和定量的迁移体检测方法至关重要。

迁移体生物学研究尚处于起步阶段,这一新兴领域的健康发展取决于对其机制、生理作用和疾病影响的深入理解。如果没有对迁移体形成机制的深入了解,建立可靠的遗传模型探索迁移体的生理作用将难以实现。同样,如果对迁移体的生理功能认识不足,解析其在疾病中的作用也会困难重重,这些环节环环相扣,每一个环节都是领域发展的关键所在。在未来的工作中,我们希望对迁移体的形成机制、生理作用和疾病中的作用进行系统、深入的研究,我们期待这些研究最终可以让我们开发出基于迁移体生物学的诊疗手段,为人类健康作出贡献。

致谢 感谢膜生物学国家重点实验室、清华大学生物医学中心等机构提供的支持与帮助。

参考文献

- 1 Ma L, Li Y, Peng J, et al. Discovery of the migrasome, an organelle mediating release of cytoplasmic contents during cell migration. *Cell Res*, 2015, 25: 24–38
- 2 Jiang D, Jiang Z, Lu D, et al. Migrasomes provide regional cues for organ morphogenesis during zebrafish gastrulation. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 966–977
- 3 Zhang C, Li T, Yin S, et al. Monocytes deposit migrasomes to promote embryonic angiogenesis. *Nat Cell Biol*, 2022, 24: 1726–1738
- 4 Wu D, Xu Y, Ding T, et al. Pairing of integrins with ECM proteins determines migrasome formation. *Cell Res*, 2017, 27: 1397–1400
- 5 Liang H, Ma X, Zhang Y, et al. The formation of migrasomes is initiated by the assembly of sphingomyelin synthase 2 foci at the leading edge of migrating cells. *Nat Cell Biol*, 2023, 25: 1173–1184
- 6 Huang Y, Zucker B, Zhang S, et al. Migrasome formation is mediated by assembly of micron-scale tetraspanin macrodomains. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 991–1002
- 7 Charrin S, le Naour F, Silvie O, et al. Lateral organization of membrane proteins: Tetraspanins spin their web. *Biochem J*, 2009, 420: 133–154
- 8 Hemler M E. Tetraspanin functions and associated microdomains. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6: 801–811
- 9 Yáñez-Mó M, Barreiro O, Gordon-Alonso M, et al. Tetraspanin-enriched microdomains: A functional unit in cell plasma membranes. *Trends Cell Biol*, 2009, 19: 434–446
- 10 Tarrant J M, Robb L, van Spriel A B, et al. Tetraspanins: Molecular organisers of the leukocyte surface. *Trends Immunol*, 2003, 24: 610–617
- 11 Zhu M, Zou Q, Huang R, et al. Lateral transfer of mRNA and protein by migrasomes modifies the recipient cells. *Cell Res*, 2021, 31: 237–240
- 12 Jiao H, Jiang D, Hu X, et al. Mitocytosis, a migrasome-mediated mitochondrial quality-control process. *Cell*, 2021, 184: 2896–2910.e13
- 13 Jiao H, Li X, Li Y, et al. Localized, highly efficient secretion of signaling proteins by migrasomes. *Cell Res*, 2024, 34: 572–585
- 14 Fan C, Shi X, Zhao K, et al. Cell migration orchestrates migrasome formation by shaping retraction fibers. *J Cell Biol*, 2022, 221: e202109168
- 15 Huitema K, van den Dikkenberg J, Brouwers J F H M, et al. Identification of a family of animal sphingomyelin synthases. *EMBO J*, 2004, 23: 33–44
- 16 van den Bout I, Divecha N. PIP5K-driven PtdIns(4,5)P₂ synthesis: Regulation and cellular functions. *J Cell Sci*, 2009, 122: 3837–3850
- 17 Ding T, Ji J, Zhang W, et al. The phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate-Rab35 axis regulates migrasome formation. *Cell Res*, 2023, 33: 617–627
- 18 Deniz I A, Karbanová J, Wobus M, et al. Mesenchymal stromal cell-associated migrasomes: A new source of chemoattractant for cells of hematopoietic origin. *Cell Commun Signal*, 2023, 21: 36
- 19 Jiang D, Jiao L, Li Q, et al. Neutrophil-derived migrasomes are an essential part of the coagulation system. *Nat Cell Biol*, 2024, 26: 1110–1123
- 20 Wu L, Yang S, Li H, et al. TSPAN4-positive migrasome derived from retinal pigmented epithelium cells contributes to the development of proliferative vitreoretinopathy. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20: 519
- 21 Li T, Su X, Lu P, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived dermcidin-containing migrasomes enhance LC3-associated phagocytosis of pulmonary macrophages and protect against post-stroke pneumonia. *Adv Sci*, 2023, 10: e2206432
- 22 Liu Y, Zhu Z, Li Y, et al. Migrasomes released by HSV-2-infected cells serve as a conveyance for virus spread. *Virol Sin*, 2023, 38: 643–645
- 23 Lv L, Zhang L. Identification of poxvirus inside migrasomes suggests a novel mode of mpox virus spread. *J Infect*, 2023, 87: 160–162
- 24 Liu Y, Li S, Rong W, et al. Podocyte-released migrasomes in urine serve as an indicator for early podocyte injury. *Kidney Dis*, 2020, 6: 422–433

Summary for “迁移体的研究进展”

Advancements in migrasome biology

Wanqing Du^{1,2,3} & Li Yu^{1,2,3*}*1. State Laboratory of Membrane Biology, Beijing 100084, China;**2. Beijing Frontier Research Center for Biological Structure, Tsinghua University, Beijing 100084, China;**3. School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China** Corresponding author, E-mail: liyulab@mail.tsinghua.edu.cn

Migrasomes are newly identified organelles that play a significant role in cell-cell communication. Originating from migrating cells, they develop on retraction fibers. Migrasomes are prevalent across various cells, tissues, and organs and are enriched with signaling molecules and bioactive substances that are critical to numerous physiological and pathological processes.

In the decade since their initial discovery, researchers have systematically explored the molecular mechanisms underlying migrasome formation and their biological functions. This review summarizes the most recent findings in migrasome research, including the molecular mechanisms of migrasome biogenesis, their physiological roles, associations with various diseases, and potential applications. Migrasome formation is a complex process that unfolds in three distinct phases: nucleation, maturation, and expansion, each characterized by unique morphological, biochemical, and biophysical features: (1) the nucleation phase begins with the assembly of sphingomyelin synthase 2 (SMS2) foci, which form stationary focal points on the basal membrane at the leading edges of migrating cells. SMS2 catalyzes the conversion of ceramide to sphingomyelin, thereby delineating the sites of migrasome formation and promoting their growth from these focal points. (2) The maturation phase, is marked by the synthesis of phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate [PI(4,5)P₂], facilitated by phosphatidylinositol 4-monophosphate 5-kinases (PIP5Ks). PI(4,5)P₂ interacts with Rab35, which in turn recruits integrin- α 5 to the migrasome formation site. These interactions are pivotal for migrasome maturation. The maturation of the migrasome formation site, characterized by integrin recruitment, signaling the commencement of the migrasome expansion phase. (3) The expansion phase. Initially, the swelling of migrasomes at the formation site is triggered by changes in tension, which is then followed by a stabilization stage. This stabilization involves the assembly of tetraspanin-enriched microdomains (TEMs) from the retraction fiber into larger macrodomains, known as micrometer-scale tetraspanin macrodomains (TEMAs). These TEMAs then swell into the vesicle-like structure that is characteristic of migrasomes.

Migrasomes have been identified as pivotal in a multitude of biological processes. They regulate embryonic organ morphogenesis and angiogenesis by delivering chemokines or growth factors to specific areas, providing regional signals that facilitate long-distance cell-cell communication during embryonic development. Additionally, migrasomes facilitate the transfer of materials, such as mRNA, between neighboring cells, thus mediating short-distance cell-cell communication. Furthermore, migrasomes contribute to cellular homeostasis by expelling damaged mitochondria from the cell. Recent findings have unveiled a unique and localized method of secretion in migrating cells, suggesting that migrasomes serve as a principal secretion route. Moreover, studies have uncovered neutrophil-derived migrasomes as a previously unrecognized essential component of the hemostasis system, circulating in the bloodstream and rich in adhesion molecules and coagulation factors, which aid in clot formation at injury sites.

Currently, migrasomes are gaining recognition for their potential as a significant mechanism for intercellular communication. However, the field is replete with unanswered questions that range from mechanistic understanding to physiological significance. These unresolved questions will undoubtedly shape the future trajectory of this burgeoning field. The review offers insights into future directions in migrasome biology, discussing emerging challenges and highlighting key unresolved issues in the field.

migrasome, retraction fibers, cell-cell communication, migrating cellsdoi: [10.1360/TB-2024-0352](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0352)