

Zellbiologie

Über die Rolle der Endozytose bei Krankheiten

ANNE SPANG

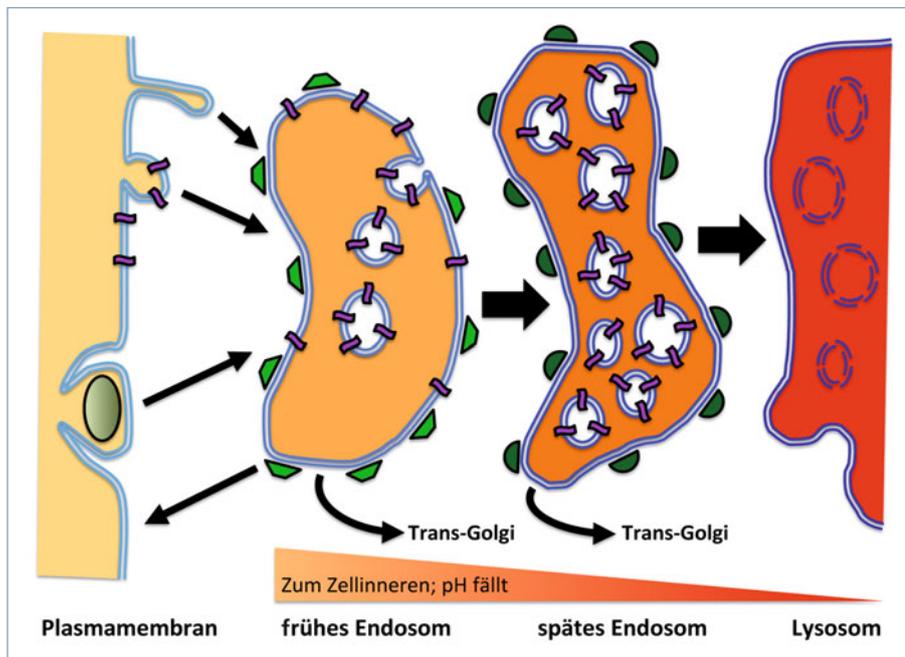
GROWTH & DEVELOPMENT, BIOZENTRUM, UNIVERSITÄT BASEL, SCHWEIZ

Endozytose beschreibt einen vielschichtigen, evolutionär konservierten Prozess, über den eine Vielzahl von Stoffen in eine Zelle aufgenommen und anschließend durch Sortieren an ihren Zielort gelangt.

Endocytosis describes a multilayered, evolutionary conserved process through which numerous agents are taken up by a cell. Once inside the cell, they are sorted to reach their final destination.

■ Zellkommunikation ist ein essenzieller Prozess, der das Überleben von Organismen sichert. Die Zell-zu-Zell-Kommunikation reguliert, ob wir Hunger haben, was wir sehen

und jede noch so kleine Muskelbewegung in unserem Körper. Ein Weg, wie Zellen miteinander kommunizieren, verläuft unter anderem durch das Aussenden und Empfangen



▲ **Abb. 1:** Endozytoseweg von der Plasmamembran bis zum Lysosom. Proteine oder andere Faktoren werden durch Einstülpungen der Plasmamembran aufgenommen und zum frühen Endosom gebracht. Dort entscheidet sich das Schicksal des aufgenommenen Stoffes: Rückführung an die Plasmamembran, weiterer Transfer in das Zellinnere oder nach einem zweiten Sortierungsschritt im späten Endosom, Abbau im Lysosom. Die blauen Doppellinien stellen die Membranen dar. Da die Lipid- und Proteinzusammensetzung der Organellen unterschiedlich sind, wurden verschiedene Blautöne gewählt. Diese unterschiedlichen Organellen rekrutieren verschiedene Effektormoleküle, die durch grasgrüne Trapeze oder dunkelgrüne Halbkreise symbolisiert werden. Der violette Balken stellt einen Rezeptor dar, während das grüne Oval ein größeres Gebilde sein kann, wie z. B. ein Virus oder ein Bakterium.

von Botenstoffen. Während das Ausscheiden von solchen Stoffen als Exozytose oder Sekretion bezeichnet wird, beschreibt Endozytose die Aufnahme von Stoffen aus der Umgebung. Mithilfe der Endozytose werden beispielsweise Signale im Gehirn zwischen Synapsen übertragen. Auch unsere Nahrungsaufnahme im Darmepithelium, den Zellen der Darmwand, wird durch Endozytose reguliert.

Bei der Endozytose unterscheidet man verschiedene Prozesse: Zum einen kann die Aufnahme eines Stoffes in die Zelle entweder in Abhängigkeit eines Rezeptors gerichtet und kontrolliert geschehen oder aber ungerichtet und eher durch Zufall. Letztere Art der Aufnahme spielt unter anderem eine Rolle bei der Infektion von Zellen durch Bakterien, wobei Bakterien an der Zelloberfläche anhaften und dann ihre Aufnahme induzieren. Ebenso wie es unterschiedliche Mechanismen gibt, die dazu führen, dass Einstülpungen an der Plasmamembran ausgebildet werden, gibt es verschiedene Transportcontainer, die an der Zelloberfläche gebildet werden. In den meisten Fällen werden diese Transportcontainer als Vesikel bezeichnet. Die Vesikel können auf der zytoplasmatischen Seite unter Umständen mit einer Proteinhülle behaftet sein, die bei der Bildung der Vesikel hilft, zum einen die richtige Fracht zu selektieren und zum anderen die Einstülpung zu stabilisieren, damit sich ein Vesikel ausbilden kann. Jedoch unabhängig von der Art der Einstülpung an der Plasmamembran und der Fracht verschmelzen die Transportcontainer mit dem ersten Organell des Endozytoseweges, dem frühen Endosom, welches auch als *sorting endosome* bezeichnet wird. Diese Bezeichnung ergibt sich aus der Rolle des Organells, Proteine, die durch den Einstülpungsvorgang an der Plasmamembran in die Zelle gelangt sind, zunächst zu sortieren und anschließend an den entsprechenden Ort in der Zelle zu senden. Kurz: Es bestimmt das Schicksal des aufgenommenen Stoffes.

Doch was ist nun das Schicksal eines aufgenommenen Proteins? Zum einen kann es in Transportvesikel gelangen, die es post-

wendend wieder zurück an die Plasmamembran bringen, und somit wird es wieder aus der Zelle geschleust. Zum anderen kann es zu einem anderen zellulären Organell gebracht werden, wie z. B. zum Golgi-Apparat, der eine weitere Sortierstation der Zelle darstellt. Proteine, die in den Golgi-Apparat gelangen, können bis zum endoplasmatischen Retikulum verfrachtet werden und von dort das Zytoplasma erreichen.

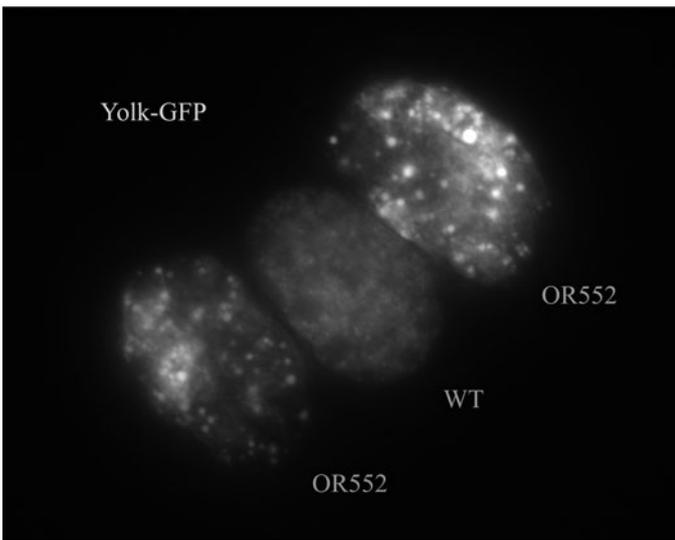
Einige Toxine, wie unter anderem Toxine des Bakteriums *Shigella*, welches Bakterienruhr auslösen kann, oder Toxine des Diphtherieerregers befallen auf diese Art Zellen und zerstören sie. Ein weiteres Schicksal, das ein Protein im frühen Endosom ereilen kann, ist der Transport zum Lysosom, in dem alle Proteine von Proteasen verdaut werden und die Aminosäuren zur *de novo*-Proteinsynthese wieder ins Zytoplasma geschleust werden. Der Transport in das Lysosom erfolgt durch ein Transportsystem, wobei das frühe Endosom zu einem späten Endosom reift (**Abb. 1**). Diese Reifung birgt in sich die konzertierte Aktion

mehrerer augenscheinlich unabhängiger Prozesse: Alle Proteine, die nicht ins Lysosom gelangen sollen, müssen aussortiert und weggebracht werden. Rezeptoren, die nach Bindung eines Liganden internalisiert wurden und Signale ans Zellinnere weitergeben, müssen vom Zytoplasma eliminiert oder abgeschirmt werden, damit die Signalübertragung unterbrochen werden kann. Dieser Vorgang wird durch Einstülpungen der endosomalen Membran erreicht. Dabei wird eine Membranhohlkugel oder ein intralumenaler Vesikel, der keinerlei Verbindung zum Zytoplasma mehr hat, gebildet. Außerdem muss die Membranbeschaffenheit des frühen Endosoms verändert werden, damit zytoplasmatische Proteine, die spezifisch an späte Endosomen binden und unter anderem bei der Verschmelzung des späten Endosoms mit dem Lysosom eine Rolle spielen, rekrutiert werden können. Auch der pH-Wert im Inneren des reifenden Endosoms sinkt kontinuierlich, um es auf die Verschmelzung mit dem Lysosom vorzubereiten. Dieser Prozess wird durch eine Pumpe, die vakuoläre

H⁺-ATPase, ermöglicht, die ständig Protonen in das Lumen der Endosomen schleust. Schließlich ändert das Endosom während des Reifungsprozesses, zumindest in Säugerzellen, seine Position: Es wandert von der Zellperipherie, wo es gebildet wurde und seine Fracht aufgenommen hat, zur Zellmitte in die Nähe des Golgi-Apparats und des Zellkerns. Dort befinden sich auch die meisten Lysosomen.

Alle diese Prozesse müssen koordiniert werden. Denn eine Störung in jedem einzelnen der Prozesse beeinträchtigt die Reifung der Endosomen und die nachgeschaltete Verschmelzung mit dem Lysosom.

Als Konsequenz einer Blockierung des endosomalen Transportweges kann unter anderem Krebs entstehen. EGF-R, der Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF), kann z. B. an der Plasmamembran seinen Liganden und Agonist EGF binden. Dabei wird zum einen eine Signalübertragungskaskade angeworfen, die letztendlich dazu führt, dass die Zelle in den Zellzyklus eintritt und sich teilt. Gleichzeitig wird der



◀ **Abb. 2:** Das Dotterprotein Yolk-GFP wird bei der *Caenorhabditis elegans*-Mutante OR552 im Vergleich zum Wildtyp (WT) in großen Endosomen zurückgehalten. Gezeigt sind *C. elegans*-Embryonen.

mit EGF beladene EGF-R endozytiert. Nach der Aufnahme in die Zelle und dem Transfer in frühe Endosomen wird der beladene EGF-R in diese intralumenalen Vesikel des reifenden Endosoms verfrachtet. Erst dann wird die Signaltransduktionskaskade gestoppt. Falls die Reifung des Endosoms behindert ist und keine intralumenale, endosomale Vesikel gebildet werden können, bleibt die Signalübertragungskaskade eingeschaltet. Es kann zu unangemessenem Zellwachstum und unkontrollierten Zellteilungen kommen und somit auch zur Entstehung von Krebs. Es gibt Liganden/Rezeptoren-Paare für andere zelluläre Stimuli, die ähnlich reagieren.

Über 80 Prozent der Krebsarten entstehen aus entarteten Epithelzellen. Diese Zellen stellen in der Regel natürliche Barrieren dar, wie z. B. im Darm. Sie haben eine apikale Oberfläche, die beispielsweise dem Darmlumen zugewandt ist, und eine basolaterale Seite. Die Epithelzellen bilden eine Barriere, weil sie durch eine Zonula occludens, auch Tight Junctions genannt, fest miteinander verbunden sind und gleichzeitig die Diffusion innerhalb der Plasmamembran zwischen apikaler und basolateraler Seite unterbinden. Zur Erhaltung der Tight Junctions ist ein kontinuierliches Durchlaufen von Endozytose und Exozytose von mindestens einem Teil der Tight-Junction-Proteine notwendig; falls dies unterbunden wird, können die Tight Junctions ihre Funktion als Barriere nicht mehr

aufrechterhalten, und es kommt zur Durchmischung von apikalen und basalen Domänen. Die Folge ist eine Zerstörung der Zellpolarität, eine Vorstufe des epithelial-mesenchymalen Übergangs (EMT), der auch bei der Metastasierung von Tumoren eine Rolle spielt.

Die Zerstörung der Barriere der Epithelzellen vereinfacht natürlich auch die Aufnahme von Krankheitserregern, die wiederum andere Organe befallen können. Eine große Reihe von Viren und Bakterien benutzt den Endozytoseweg, um in Zellen zu gelangen. Manche von ihnen verlassen das endosomale System, so nimmt man an, erst beim Lysosom. In diesen Fällen wäre es von Nutzen, die Endozytose so manipulieren zu können, dass die Reifung der Endosomen nicht stattfinden kann. Dies würde bedeuten, dass kurzfristige Unterbrechung der Endozytose sehr wohl ein Therapieansatz für Infektionen sein könnte, insbesondere weil hierbei potenzielle Antibiotikaresistenzen keine Rolle spielen.

Allerdings benutzen nicht alle Krankheitserreger den gleichen Weg in der Zelle, sodass dieser Ansatz kein Allheilmittel sein wird.

Was hat unsere Forschung nun damit zu tun? Wir haben in den letzten Jahren ein Protein in *Caenorhabditis elegans* entdeckt, dass als Schalter bei der Reifung vom frühen zum späten Endosom agiert [1–3]. Ist es nicht funktionell, kann der Reifungsprozess nicht stattfinden und die Zellen besitzen sehr große frühe Endosomen (**Abb. 2**). Dieses Protein ist evolutionär konserviert. Man findet es in Hefen, Pflanzen, Tieren und beim Menschen. Wir versuchen zu verstehen, wie dieser Schalter funktioniert, der einem frühen Endosom signalisiert zu einem späten Endosom zu reifen, und wie dieser Schalter reguliert wird.

Danksagung

Jachen Solinger möchte ich für die Abbildung 1 danken. Diese Arbeit wurde vom Schweizer Nationalfond (SNF) und der Universität Basel gefördert. ■

Literatur

- [1] Poteryaev D, Datta S, Ackema K et al. (2010) Identification of the switch in early-to-late endosome transition. *Cell* 141:497–508
- [2] Poteryaev D, Fares H, Bowerman B et al. (2007) *Caenorhabditis elegans* SAND-1 is essential for RAB-7 function in endosomal traffic. *EMBO J* 26:301–312
- [3] Poteryaev D, Spang A (2005) A role of SAND-family proteins in endocytosis. *Biochem Soc Trans* 33:606–608

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Anne Spang
Growth & Development
Biozentrum, Universität Basel
Klingelbergstraße 70
CH-4056 Basel
Tel.: +41-(0)61-267-2380
Fax: +41-(0)61-267-2145
anne.spang@unibas.ch
www.biozentrum.unibas.ch/spang/index.html

AUTORIN



Anne Spang

Jahrgang 1967. 1986–1990 Studium der Chemischen Technologie, Fachhochschule Darmstadt. 1990–1991 Biochemiestudium an der Universität Pierre et Marie Curie, Paris, Frankreich. 1996 Promotion am Max-Planck-Institut für Biochemie, Genzentrum, Martinsried. 1996–1999 Postdoc an der University of California und Howard Hughes Medical Institute, Berkeley, CA, USA. 1999–2006 Selbstständige Nachwuchsgruppenleiterin am Friedrich-Miescher-Laboratorium, Tübingen. Seit 2005 Professorin für Biochemie am Biozentrum der Universität Basel, Schweiz.