

## Membrantransport

# Die Endozytose – ein zellulärer Aufnahmeweg mit vielfältigen Funktionen

TANJA MARITZEN

ABTEILUNG FÜR NANOPHYSIOLOGIE, TU KAISERSLAUTERN

**The plasma membrane harbors a specific set of transmembrane proteins which enable diverse cellular functions such as nutrient uptake, ion homeostasis and cellular signaling. The surface levels of these proteins need to be dynamically regulated to allow for plastic changes in cellular behaviour e. g. upon cell stress or during neuronal communication. Endocytosis is a powerful mechanism for quickly adapting the surface proteome via protein internalization. Here, I discuss how endocytosis contributes to brain function and counteracts cell stress.**

DOI: 10.1007/s12268-021-1641-1  
© Die Autorin 2021

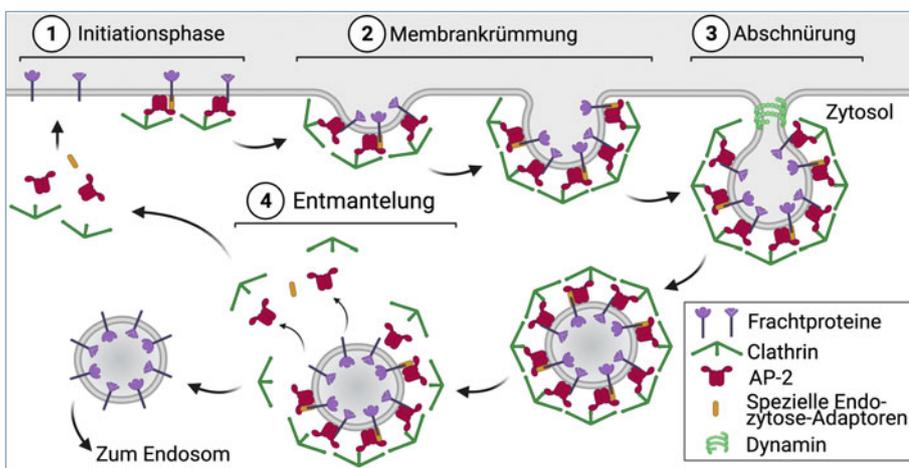
Die Zellen unseres Organismus müssen sich einerseits über die Plasmamembran von ihrer Umgebung abgrenzen, andererseits aber auch in engem Stoff- und Signalaustausch mit dem extrazellulären Raum stehen, um sich mit Nährstoffen zu versorgen und adäquat auf sich verändernde Umweltbedingungen und Signale reagieren zu können. In die Plasmamembran eingebettete Transmem-

branproteine spielen für beide Prozesse eine maßgebliche Rolle und eine dynamische Regulation ihrer Oberflächenlevel ist Voraussetzung für die Plastizität zellulärer Antworten. Ein Mittel für die rapide Anpassung des Oberflächenproteoms an zelluläre Gegebenheiten ist die Endozytose. Bei diesem Prozess wird ein Stück Plasmamembran um die zu internalisierenden Transmembranproteine

herum immer weiter einwärts gekrümmt. Dabei entsteht eine nur noch über einen schmalen Hals verbundene Einstülpung, die letztlich komplett abgeschnürt wird und als Vesikel ihre Fracht ins Innere der Zelle trägt (Abb. 1). Da das Repertoire an Frachtproteinen sehr breit ist, beeinflusst die Endozytose eine Vielzahl von zellulären Prozessen. Sie ist für die Aufnahme von eisenbeladenem Transferrinrezeptor und damit die Blutbildung genauso essenziell wie für die Justierung der Oberflächenlevel von Neurotransmitterrezeptoren (Abb. 2). Dementsprechend stehen Endozytosedefekte in Zusammenhang mit verschiedensten Erkrankungen, angefangen bei Hypercholesterolämie bis hin zu neurologischen Erkrankungen [1].

### Mechanismus der Endozytose

Wie funktioniert die Endozytose? In molekularer Hinsicht gibt es verschiedene Endozytosemechanismen, von denen die Clathrin-vermittelte Endozytose der am besten verstandene Mechanismus ist, der auch quantitativ den größten Beitrag zur Aufnahme von Transmembranproteinen liefert [2]. Die Clathrin-vermittelte Endozytose läuft in vier Phasen ab (Abb. 1, [3]). In der Initiationsphase binden endozytotische Gerüst- und Adaptorproteine an die Membran, indem sie cytosolische Sortierungsmotive in den Frachtproteinen erkennen und/oder an ein bestimmtes Membranlipid, Phosphatidylinositol(4,5) bisphosphat (PIP<sub>2</sub>), binden sowie miteinander interagieren. In der zweiten Phase rekrutieren diese frühen Endozytoseproteine das namensgebende Mantelprotein Clathrin, das sich zu gekrümmten polygonalen Gittern zusammenlagert. Ebenfalls rekrutierte Proteine aus der BAR-Domänen-Familie bewirken zusammen mit Clathrin und weiteren Faktoren eine immer weiter fortschreitende Membrankrümmung. Am Ende ist das stark gekrümmte Membranstück nur noch über einen dünnen Hals mit der Plasmamembran verbunden. In der dritten Phase wird dieser Hals letztlich durch ein Zusammenspiel von BAR-Domänen-Proteinen, Aktin und dem Mechanoenzym Dynamin durchtrennt. In der



▲ **Abb. 1:** Die vier Phasen der Clathrin-vermittelten Endozytose. (1) Über die Interaktion mit Membranlipiden und den zu internalisierenden Proteinen reichern sich Adaptorproteine an der Plasmamembran an. (2) Durch die Rekrutierung weiterer Endozytose-Proteine wie z. B. des Mantelproteins Clathrin bewirken sie eine zunehmende Membrankrümmung. (3) Das Mechanoenzym Dynamin kappt am Ende die verbleibende Verbindung mit der Plasmamembran. (4) Nach der Freisetzung verliert das Vesikel seinen Mantel und kann nun mit Endosomen fusionieren. Erstellt mithilfe von BioRender.com.

► **Abb. 2:** Funktionen der Endozytose an der Synapse. An der Präsynapse ist die Endozytose essenziell, um gestrandete Transmembranproteine synaptischer Vesikel wie Synaptobrevin2 und Synaptotagmin1 zu recyceln. An der Postsynapse trägt die regulierte und Subtyp-selektive Endozytose von Neurotransmitterrezeptoren wie den AMPA-Typ-Glutamatrezeptoren zur synaptischen Plastizität bei. Erstellt mithilfe von BioRender.com.

letzten Phase sorgen Entmantelungsfaktoren wie das Protein HSC70 zusammen mit Auxilin und PIP<sub>2</sub>-abbauenden PI-Phosphatasen dafür, dass der Clathrin- und Adaptormantel um das Vesikel wieder in seine Bestandteile zerfällt.

Obwohl Clathrin das namensgebende Protein ist, ist dieses Mantelprotein für den verwandten Mechanismus in Hefen nicht essenziell. Auch an der Säugetiersynapse mehren sich die Hinweise, dass zwar eine Reihe der aus der Clathrin-vermittelten Endozytose bekannten endozytotischen Faktoren an den dort stattfindenden Internalisierungsprozessen beteiligt ist, aber Clathrin selber nicht immer notwendig ist [4].

### Endozytotische Adaptorproteine

Ein Vorteil der Clathrin-vermittelten Endozytose besteht darin, dass individuelle Frachtproteine selektiv für die Internalisierung angereichert werden können. Dies geschieht über die Erkennung spezifischer cytosolischer Sortierdeterminanten durch endozytotische Adaptorproteine [1]. Das wichtigste Adaptorprotein ist der AP-2-Komplex, der sowohl Leucin-basierte Motive als auch Tyrosin-basierte Signale bindet. Während vollständige Funktionsverlustmutanten von AP-2 nicht mit dem Überleben vereinbar sind, konnten kürzlich mildere AP-2-Mutationen in Patienten mit epileptischer Enzephalopathie identifiziert werden [5], was die Bedeutung der Endozytose gerade für neuronale Prozesse unterstreicht.

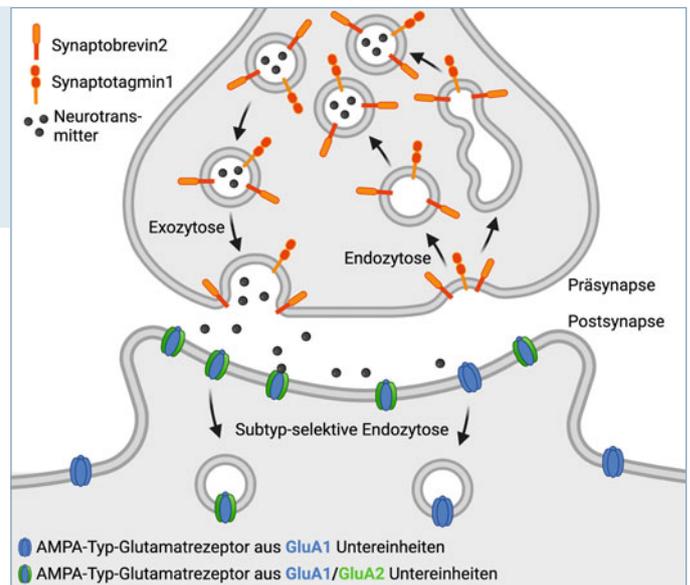
Obwohl AP-2 als Adaptor für eine große Anzahl von Frachtproteinen fungiert, wurde schnell klar, dass es v. a. an der Synapse eine Reihe wichtiger Transmembranproteine gibt, die keins der von AP-2 erkannten Sortierungsmotive aufweisen und entsprechend über andere Mechanismen rekrutiert werden müssen, wie z. B. die synaptischen Vesikelproteine Synaptotagmin1 und Synaptobrevin2. Inzwischen ist klar, dass AP-2 eine Reihe weiterer endozytotischer Adaptorproteine zur Seite stehen, die spezielle Sortierungsmotive erkennen und damit das Spektrum der Frachtproteine erweitern [1]. Dazu gehört z. B. das Protein Stonin2 sowie auch die eng

verwandten Adaptoren AP180 und CALM.

### Die Bedeutung der Endozytose für die

### Neurotransmission

Untersuchungen von Mausmodellen wichtiger Endozytoseproteine haben gezeigt, dass besonders die Gehirnfunktion von einer gut funktionierenden Endozytose abhängig ist (Abb. 2). Die Neuronen in unserem Gehirn kommunizieren in erster Linie über die Ausschüttung von Neurotransmittern miteinander. Die Neurotransmitter werden in der Präsynapse in synaptischen Vesikeln gespeichert und auf ein Ca<sup>2+</sup>-Signal hin durch die Fusion der Vesikel mit der präsynaptischen Membran freigesetzt. Für diesen Prozess müssen die synaptischen Vesikel mit einer Reihe spezifischer Proteine ausgestattet sein, wie z. B. dem Ca<sup>2+</sup>-Sensor Synaptotagmin1 und dem Fusionsprotein Synaptobrevin2. Bei der Vesikelfusion stranden diese Proteine in der präsynaptischen Membran. Um lokal neue synaptische Vesikel herstellen zu können, ist es notwendig, diese gestrandeten Proteine mittels Endozytose zu recyceln, wofür die passenden Endozytose-Adaptoren notwendig sind. Wenn man z. B. im Mausmodell das Protein AP180, den Endozytose-Adaptor für Synaptobrevin2, ausschaltet, wird das Protein nicht mehr effizient internalisiert, sondern reichert sich an der präsynaptischen Membran an [6]. Das ist vor allem bei hemmenden Neuronen kritisch, die im Schnitt kontinuierlicher aktiv sind als erregende Neurone, und deshalb ganz besonders vom effizienten Recycling synaptischer Vesikelproteine abhängen. Deshalb führt die durch den Verlust von AP180 ausgelöste verminderte Synaptobrevin2-Internalisierung zu einem stärkeren Einbruch der hemmenden als der erregenden Neurotransmission.



Dadurch kommt es zu einer Übererregung, die epileptische Krampfanfälle und letztlich den vorzeitigen Tod verursachen kann [6].

Doch die Endozytose ist nicht nur wichtig, um die präsynaptische Neurotransmitterfreisetzung in Gang zu halten. Sie beeinflusst auch ganz entscheidend, wie die Signale an der Postsynapse verarbeitet werden. In der postsynaptischen Membran sitzen die Neurotransmitterrezeptoren – Ionenkanäle, die sich nach Neurotransmitterbindung öffnen und das Signal als eine Veränderung in der elektrischen Aktivität der Zelle weiterleiten. Wie stark das Empfängerneuron auf ein Signal reagieren kann, hängt entscheidend davon ab, wieviele Neurotransmitterrezeptoren in seiner Membran sitzen. Gerade für den Prozess des Lernens und Erinnerns ist es wesentlich, dass Synapsen ihre Antwortstärke im Rahmen der synaptischen Plastizität dynamisch verändern können. Eine langfristige Potenzierung des Signals (LTP) wird durch den Einbau zusätzlicher Rezeptoren erreicht, während die Verringerung der Rezeptoranzahl zu einer langfristigen Depression (LTD) der synaptischen Antwort führt [7]. Bereits vor mehr als zwei Jahrzehnten wurde gezeigt, dass diese Verringerung der Rezeptoranzahl über die Endozytose der Rezeptorproteine erfolgt [8]. Wird die Internalisierung experimentell gestört, treten im Mausmodell Lerndefekte auf [9].

### Endozytose – ein Mittel gegen Zellstress?

Unsere Zellen müssen mit schwankenden Umweltbedingungen umgehen können. Schon unter normalen Bedingungen prägt

die Plasmamembran mit ihren zahlreichen Transportproteinen und Signalrezeptoren die Interaktion zwischen Zellen und ihrer Umgebung. Denn die Oberflächenproteine beeinflussen einen Großteil aller zellulären Prozesse, indem sie z. B. Ionenkonzentrationen regulieren und Signalkaskaden anstoßen. Deshalb kann man sich leicht vorstellen, dass die dynamische Veränderung des Oberflächenproteoms auch eine wichtige Rolle bei der Antwort auf Stressfaktoren spielt. Obwohl Veränderungen in der Endozytose von Oberflächenproteinen einen der schnellsten Wege darstellt, das Oberflächenproteom anzupassen, wissen wir noch sehr wenig darüber, wie die Endozytose zur Bekämpfung von zellulärem Stress beiträgt. Wir konnten im letzten Jahr zusammen mit der Gruppe von Volker Haucke zeigen, dass die verringerte Endozytose des Ionen-Transportproteins NHE7 Zellen dabei hilft, mit den Konsequenzen osmotischen Stresses klar zu kommen [10]. In hyperosmolarer Umgebung droht Zellen Wasserverlust, was die Aggregation von Proteinen begünstigt. Die in dieser Situation verringerte Internalisierung von NHE7 reichert den Transporter in der Plasmamembran an und setzt durch Veränderungen im Ionenhaushalt einen Signalweg in Gang, der letztlich dafür sorgt, dass mehr Lysosomen und Autophagosomen hergestellt werden und der Proteinaggregation dadurch leichter entgegengewirkt werden kann.

### Ausblick

Die Bedeutung der Endozytose für zahlreiche zelluläre Prozesse steht außer Zweifel. Doch im Detail bleiben viele Fragen. In Bezug auf zelluläre Adaptionsmechanismen gegen Zellstress bleibt aufzuklären, wie unterschiedliche Stressfaktoren – wie etwa thermischer, osmotischer und oxidativer Stress – die Endozytose individueller Transmembranproteine beeinflussen und welche Regulationswege zugrunde liegen. Auch neue Erkennt-

nisse zur synaptischen Plastizität haben neue Fragen zur Endozytose aufgeworfen. Während lange bekannt ist, dass die Rekrutierung und Internalisierung von Glutamatrezeptoren aus der AMPAR-Familie ein wesentlicher Mechanismus für die Langzeitplastizität ist, tritt neuerdings in den Fokus, dass die tetrameren Rezeptorproteine je nach ihrer Zusammensetzung zu unterschiedlichen Zeiten rekrutiert und endozytiert werden müssen [11]. Dies bedeutet, dass es Untereinheits-spezifische, zeitlich regulierte Endozytosewege für die verschiedenen Rezeptortetramere geben muss. Was ist die molekulare Grundlage dafür? Welche endozytotischen Adaptorproteine sind involviert? Und zu guter Letzt ist in den vergangenen Jahren in den Fokus gerückt, dass eine ganze Reihe endozytotischer Proteine, allen voran Clathrin, in zellulären Adhäsionskomplexen enthalten ist [12]. Welche Rolle erfüllen sie dort? In meinem Labor arbeiten wir daran, auf diese Fragen Antworten zu finden. ■

### Literatur

- [1] Azarnia Tehran D, López-Hernández T, Maritzen T (2019) Endocytic adaptor proteins in health and disease: lessons from model organisms and human mutations. *Cells* 8: 1345
- [2] Bitsikas V, Correa, IR, Nichols BJ (2014) Clathrin-independent pathways do not contribute significantly to endocytic flux. *Elife* 3: e03970
- [3] Kaksonen M, Roux A (2018) Mechanisms of clathrin-mediated endocytosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19: 313–326
- [4] Kononenko NL, Puchkov D, Classen GA et al. (2014) Clathrin/AP-2 mediate synaptic vesicle reformation from endosome-like vacuoles but are not essential for membrane retrieval at central synapses. *Neuron* 82: 981–988
- [5] Helbig I, Lopez-Hernandez T, Shor O et al. (2019) A recurrent missense variant in AP2M1 impairs clathrin-mediated

- endocytosis and causes developmental and epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet* 104: 1060–1072
- [6] Koo SJ, Kochlamazashvili G, Rost B et al. (2015) Vesicular synaptobrevin/VAMP2 levels guarded by AP180 control efficient neurotransmission. *Neuron* 88: 330–344
- [7] Diering GH, Hagan RL (2018) The AMPA receptor code of synaptic plasticity. *Neuron* 100: 314–329
- [8] Luscher C, Xia H, Beattie EC et al. (1999) Role of AMPA receptor cycling in synaptic transmission and plasticity. *Neuron* 24: 649–658
- [9] Awasthi A, Ramachandran V, Ahmed S et al. (2019) Synaptotagmin-3 drives AMPA receptor endocytosis, depression of synapse strength, and forgetting. *Science* 363: eaav1483
- [10] Lopez-Hernandez T, Puchkov D, Krause E et al. (2020) Endocytic regulation of cellular ion homeostasis controls lysosome biogenesis. *Nat Cell Biol* 22: 815–827
- [11] Sanderson JL, Gorski JA, Dell'Acqua ML (2016) NMDA receptor-dependent LTD requires transient synaptic incorporation of Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPARs mediated by AKAP150-anchored PKA and calcineurin. *Neuron* 89: 1000–1015
- [12] Lock JG, Baschieri F, Jones MC et al. (2019) Clathrin-containing adhesion complexes. *J Cell Biol* 218: 2086–2095

**Funding note:** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.  
**Open Access:** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Tanja Maritzen  
 Abteilung für Nanophysiologie  
 Technische Universität Kaiserslautern  
 Paul-Ehrlich-Straße 23  
 D-67663 Kaiserslautern  
 maritzen@bio.uni-kl.de  
<https://www.bio.uni-kl.de/nanophysiologie>

### AUTORIN



#### Tanja Maritzen

1997–2002 Biochemiestudium an der Universität Hamburg. 2002–2005 Promotion am Zentrum für Molekulare Neurobiologie in Hamburg bei Prof. Dr. T. J. Jentsch. 2006–2012 Postdoktorandin an der FU Berlin bei Prof. Dr. V. Haucke. 2013–2020 Gruppenleiterin am Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie in Berlin. Seit 2020 Professorin für Nanophysiologie an der TU Kaiserslautern.