

## DPG – Paper of the Month August 2022

### Proton-gated anion transport governs macropinosome shrinkage.

Zeziulia M, Blin S, Schmitt FW, Lehmann M & Jentsch TJ

Intrazelluläre Organellen ändern ihre Größe während Reifungs- und Transportvorgängen. Dies erfordert den Transport von Wasser und Salzen über die sie umschließenden Membranen. Makropinozytose ist eine spezielle, aber weit verbreitete Form der Endozytose, bei der sich besonders große Vesikel (bis wenige  $\mu\text{m}$ ) von der Plasmamembran abschnüren. Die so entstehenden Makropinosomen (MP) nehmen unspezifisch extrazelluläres Medium auf. Nach ihrer Bildung schrumpfen sie über einen Zeitraum von ca. 30 min durch passiven Verlust von  $\text{Na}^+$  und  $\text{Cl}^-$  und dadurch osmotisch getriebenen Wasserausstrom. Diese Schrumpfung ist die Voraussetzung für die Bildung von Membranausstülpungen, aus denen sich kleinere Vesikel abschnüren. Diese werden beispielsweise zum Recyclen von Proteinen nach außen benötigt.

Makropinozytose ist besonders prominent in bestimmten Immun- und Tumorzellen. In Makrophagen kann Makropinozytose innerhalb weniger Minuten durch M-CSF stimuliert werden. Die Schrumpfung der Vesikel kann in Abhängigkeit von der luminalen Ionenkonzentration, die unabhängig vom Zytoplasma und Extrazellulärraum eingestellt werden kann, verfolgt werden. Die Identität beteiligter Iontentransporter kann durch Ausschalten der entsprechenden Gene bestimmt werden. Die notwendigen  $\text{Na}^+$  Kanäle wurden vor kurzem von Freeman und Grinstein, Toronto, als TPC Kanäle identifiziert. Der ebenfalls notwendige Chloridkanal blieb jedoch unbekannt.

Physiologen um **Mariia Zeziulia** und **Thomas J. Jentsch** vom **Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP)** in **Berlin** fanden nun heraus, dass ASOR/TMEM206 der fehlende Anionenkanal ist. Dieser Protonen-aktivierte  $\text{Cl}^-$  Kanal wurde erst 2019 von derselben Gruppe molekular identifiziert. Die Doktorandin Mariia Zeziulia generierte Makrophagen aus dem Knochenmark von acht verschiedenen, schon vorher im Labor generierten Mauslinien, denen jeweils ein Chloridtransporter fehlt, und verfolgte MP Schrumpfung über spinning-disk Mikroskopie. Nur der KO von Tmem206 blockierte die Schrumpfung, und zwar genauso stark wie luminal Abwesenheit von Chlorid. Da ASOR durch extrazelluläre bzw. luminal Ansäuerung aktiviert wird, blockierte zelluläre Alkalinisierung ebenfalls die Schrumpfung. Der  $2\text{Cl}^-/\text{H}^+$  Austauscher CIC-5 und die vesikuläre  $\text{H}^+$ -ATPase trugen zur physiologischen luminalen Ansäuerung bei. Die Anwesenheit von Transportproteinen auf Vesikelmembranen wurde über Immunfluoreszenz verfolgt und ein mathematisches Modell für das Zusammenspiel der Transporter entwickelt. Es erklärt semi-quantitativ die experimentellen Daten und macht Voraussagen über die vesikuläre elektrische Spannung sowie Rückkopplungsschleifen, die die physiologische Funktion der Spannungsabhängigkeiten der beteiligten Iontentransporter erklären. Das Team untersuchte auch die Rolle von TMEM206 in der Ernährung von Tumorzellen durch Makropinozytose extrazellulärer Proteine. Die langsamere Schrumpfung der Tmem206<sup>-/-</sup> MP bewirkte vermindertes Recycling von Albumin nach außen, wodurch die KO Zellen besser wuchsen.

Nat Cell Biol. 2022 Jun;24(6):885-895. doi: 10.1038/s41556-022-00912-0.

[Hier](#) gelangen Sie zum Artikel.