

# Ionenkanäle – Einführung aus physiologischer Perspektive

Alles zelluläre Leben im wässrigen Milieu ist von der Aufrechterhaltung asymmetrischer Ionengradienten über begrenzende Membransysteme charakterisiert. Während das an Natrium- und Chloridionen reiche extrazelluläre Milieu des Menschen eine entwicklungs-geschichtlich plausible Nähe zum Meerwasser früher Ozeane aufweist, wird über den noch rätselhaften Ursprung des an Kaliumionen reichen intrazellulären Milieus (z. B. Kondenzttümpel in geothermisch aktiven Feldern [8]) weiterhin spekuliert. Getrennt von weitestgehend für Ionen undurchlässigen Biomembranen werden Gradienten der zentralen Ionen wie Natrium, Chlorid, Kalium, Kalzium und Protonen durch primär und sekundär aktive Transporter aufrechterhalten. Zu ersteren sind z. B. die  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  in Plasmamembranen oder Protonen-ATPasen in intrazellulären Membranen zu zählen. Die resultierenden Konzentrations( $\Delta\text{C}$ )- und Spannungs( $\Delta\text{V}$ )-Gradienten stellen – einer Batterie ähnlich – die potenzielle Energie für den elektrodifusiven Fluss von Ionen durch geöffnete Ionenkanäle bereit. Entsprechend können durch die kontrollierte Öffnung von Ionenkanälen einzelne Ionenspezies passiv, also entlang ihres elektrochemischen Gradienten, mit hoher Effizienz und Selektivität über Membranen transportiert werden. Je nach funktionellem Kontext stehen dabei entweder der Transport von Ionen selbst oder resultierende Veränderungen des Membranpotenzials im Vordergrund.

## Ionenkanäle – eine kleine Charakterkunde

Ionenkanäle bilden eine große Familie von Transmembranproteinen, deren molekulare und funktionelle Vielfalt in dieser kurzen Einleitung nur angedeutet werden kann [1, 2]. Ionenkanäle lassen sich zunächst nach ihrer Permeabilität klassifizieren, sodass man fragen kann: Welche Ionenspezies können im geöffneten Zustand durch die Pore (i.e. der Permeationsweg für Ionen durch das Kanalprotein) eines bestimmten Ionenkanals hindurchtreten? Weiterhin kann man Ionenkanäle nach der Steuerung ihres Schaltverhaltens (nach den frühen konzeptionellen Vorstellungen sich öffnender und schließender Tore auch „gating“ genannt) unterscheiden. Hier würde man fragen: Welche Stimuli führen zum Öffnen und Verschließen der Pore eines bestimmten Ionenkanals? Entsprechend werden hochselektive Kalium-, Natrium- und Kalziumkanälen von weniger selektiven Anionen- und Kationenkanälen unterschieden. Bezüglich des Schaltverhaltens kann man neben konstitutiv geöffneten Ionenkanälen weitere Typen unterscheiden: elektrisch mittels eines Spannungssensors geschaltete Kanäle, mittels Bindung eines extra- oder intrazellulären (bio-)chemischen Liganden (z. B. Neurotransmitter oder Kalziumionen) aktivierte Ionenkanäle und schließlich solche Kanäle, die durch nichtelektrische physikalische Stimuli, wie mechanische Zugspannung oder Temperaturänderung, gesteuert werden.

In den letzten 15 Jahren ist es möglich geworden, die vorher eher konzeptionell definierten Funktionsmodule der Ionenkanäle, wie selektive Pore oder Gate, auch strukturbio-logisch zu definieren. Während zunächst v. a. große Fortschritte bei der Aufklärung der strukturellen Grundlagen der selektiven Permeabilität und des „voltage gating“ bei Kaliumkanälen erzielt wurden, sind mittlerweile auch andere essenzielle Ionenkanalfamilien einer strukturellen Analyse zugänglich gemacht worden [6, 10]. Auf dieser Basis versprechen Analyse bzw. Modellierung der strukturellen Konsequenzen von Ionenkanalmutationen, in Zukunft einen wichtigen Beitrag zu liefern.

## Physiologischer Blick auf Ionenkanäle in 2 Arbeitsplatzbeschreibungen

Eine physiologische Perspektive der Ionenkanäle fokussiert sich hingegen v. a. auf den jeweiligen funktionellen zellphysiologischen Kontext, in dem bestimmte Ensembles von Ionenkanaltypen eingebettet sind. Hier soll zu ersten Orientierung zwischen 2 sehr unterschiedlichen Szenarien unterschieden werden.

### » Spannungsabhängigkeit und Transportleistung sind 2 funktionell unterschiedliche Kanalszenarien

Zum einen wird die Gruppe der spannungsabhängigen Ionenkanäle vorgestellt,

deren zeitlich hochkoordiniertes und millisekundengenaues Öffnen und Schließen, die Grundlage schneller elektrischer Signale, wie z. B. des neuronalen Aktionspotenzials, liefert [3]. Hier agieren Ionenkanäle quasi als Kommunikationselektroniker. Dem Gegenüber gestellt werden epitheliale Ionenkanäle, dessen gemeinsame Transportleistung für die homöostatische Kontrolle der Zusammensetzung und des Volumens von Körperflüssigkeiten essenziell ist. In diesem Kontext steht v. a. die Transportleistung der Ionenkanäle im Vordergrund.

### Ionenkanäle als Kommunikationselektroniker

Eine zentrale Domäne der Funktion von Ionenkanälen liegt in der Erzeugung und raschen räumlichen Ausbreitung von schnellen elektrischen Signalen [3]. Zwar sind Ionenkanäle auch entscheidend an Erzeugung und Kontrolle von lokalen unterschwelligen z. B. synaptischen Potenzialen beteiligt, aber diese Einleitung will sich auf Aktionspotenziale beschränken und fragen, welche besondere Eigenschaft einer bestimmten Gruppe von Ionenkanälen die Bildung von Aktionspotenzialen im Millisekundenbereich möglich macht?

Die Erzeugung elektrischer schneller Signale ist für die vielfältigen Funktionen erregbarer Nerven- und Muskelgewebe aber auch endokriner Zellen essenziell. Die entscheidende Eigenschaft für die rasche Änderung des Membranpotenzials um etwa 100 mV liegt in der hochsensitiven Spannungssteuerung des Öffnungsverhaltens einer Klasse von Natrium-, Kalium- sowie Kalziumkanälen. Bei dieser Kopplung ergänzen sich 2 optimierte Parameter. Zum einen ist die Kapazität (C) biologischer Membranen sehr gering ( $\approx 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ ), sodass die mittels Ionenfluss über die Membran transportierte Ladungsmenge (Q) zu effektiven Veränderungen des Membranpotenzials führt ( $U = Q/C$ ). Zum anderen ist die Transportkapazität von Ionen durch einen geöffneten Ionenkanal extrem hoch, da bis zu 10 Mio. Ionen pro Sekunde nacheinander durch einen einzelnen Ionenkanal transportiert werden können.

medgen 2013 · 25:427–430 DOI 10.1007/s11825-013-0428-2  
© Springer-Verlag 2013

J. Roeper

### Ionenkanäle – Einführung aus physiologischer Perspektive

#### Zusammenfassung

Ionenkanäle bilden eine vielfältige Klasse von Transportmembranproteinen. Sie können nach Selektivität der Ionenspezies und der Kontrolle ihres Schaltverhaltens z. B. durch Membranpotenzial oder Bindung von Liganden klassifiziert werden. Der Transport durch Kanalproteine besitzt sowohl eine elektrische wie eine chemische Dimension. Die mit dem selektiven Ionentransport über Membranen einhergehende Ladungstrennung bewirkt eine Veränderung des Membranpotenzials, der Ionenfluss führt parallel zu einer Veränderung von Ionenkonzentrationen. Basierend auf dieser elektrochemischen Doppelnatur der Ionenkanäle lassen sich aus phy-

siologischer Perspektive 2 Funktionsbereiche differenzieren. In erregbaren Zellen steht die Steuerung des Membranpotenzials zur Erzeugung schneller elektrischer Signale im Vordergrund, während gerichteter Ionentransport bei Transportepithelien die zentrale Größe darstellt. So stehen bei einzelnen Ionenkanalkrankheiten meist Erregungs- oder Transportstörungen im Vordergrund.

#### Schlüsselwörter

Ionentransport · Ionenkanalerkrankung · Transportmembranproteine · Permeabilität · Ionenkanalschleuse

### Ion channels—introduction from a physiological perspective

#### Abstract

Ion channels form a complex class of membrane transport proteins. They are often classified according to their selective permeability for particular ion species as well as to their gating properties, which are controlled by either membrane voltage, ligand binding or physical stimuli. Ion transport through membrane pores embedded in protein channel complexes possesses both a chemical and an electrical dimension with ion flux causing both charge separations as well as changes in ionic concentrations. This electrochemical double-nature of ion transport is reflected in the two main physiological domains of ion

channel function: in excitable cells many ion channels predominately control membrane voltage to generate fast electrical signaling, while epithelial or intracellular ion channels are mainly involved in directional ion transport. Given this framework, individual channelopathies display their major deficiencies either in fast electrical signaling or ion transport itself.

#### Keywords

Ion transport · Channelopathies · Membrane transport proteins · Permeability · Ion channel gating

Ein von sensorischen oder synaptischen Prozessen ausgelöstes depolarisierendes Rezeptorpotenzial führt typischerweise zu einer Öffnung von spannungsabhängigen Natriumkanälen [10] und ist der Startpunkt einer explosiven Feed-forward-Kettenreaktion. Der hoch-effiziente und selektive Einstrom von Natriumionen in Folge der Öffnung einiger weniger Natriumkanäle bewirkt eine Membrandepolarisation, die wiederum weitere spannungsaktivierte Natriumkanäle öffnet. Diese Sequenz wird durch 3 der 4 Spannungssensoren im Natriumkanal angetrieben, die sich in Folge ihrer vielen positiven Festladungen (geladene Reste basischer Aminosäuren im S4-Teil des Spannungssensors) bei Depolarisation schnell im elektrischen Feld der

Membran bewegen und so mittels intramolekularer Zugkräfte die Pore des Natriumkanals eröffnen. Nach dem explosionsartigen Öffnen der Natriumkanäle, die nun die Gesamtleitfähigkeit der Membran dominieren und somit schlagartig das Membranpotenzial in Richtung des positiven Gleichgewichtspotenzials für Natriumionen (etwa +60 mV) verschieben, ist aber auch ein rasches Wiederverschließen (Inaktivierung) dieser Kanäle kritisch für die Erzeugung eines kurzen Aktionspotenzials. Jüngere Studien zeigen, dass diese präzise zeitliche Kopplung zwischen Aktivierung und Inaktivierung durch genau einen der 4 Spannungssensoren kontrolliert wird, der etwas langsamer schaltet [4, 5]. Je nach Zelltyp kann diese schnelle Depolarisation des Ak-

tionspotenzials auch arbeitsteilig in einer Kooperation von spannungsabhängigen Natrium- und Kalziumkanälen bewerkstelligt werden, wobei axonale Aktionspotenziale meist von Natriumkanälen dominiert werden. Neben der Inaktivierung von Natriumkanälen ist die verzögert einsetzte Aktivierung von spannungsabhängigen Kaliumkanälen ein weiterer kritischer Faktor für die schnelle Repolarisation des Aktionspotenzials. Da in erregbaren Geweben die Dauer von Aktionspotenzialen um mehr als das 100-fache (etwa 1–400 ms) variiert, ist ein erheblicher Anteil der genomischen Vielfalt von Ionenkanälen den spannungsabhängigen Kaliumkanälen ( $K_v$ ) gewidmet, deren selektive Koexpression in zellspezifischen Ensembles maßgeblich die Dauer und den Verlauf der jeweiligen Aktionspotenziale bestimmt. So werden z. B. auf der einen Seite extrem schnell schaltende  $K_v$ -Kanäle der KCNC-Familie gefunden, deren Gating-Eigenschaften neuronale Entladungsfrequenzen von mehreren hundert Aktionspotenzialen pro Sekunde z. B. in Purkinjezellen des Kleinhirns ermöglichen. Im Gegensatz dazu stehen wesentlich langsamer aktivierende  $K_v$ -Kanäle der KCNQ-Familie, deren Schalteigenschaften wiederum an das mehrere hundert Millisekunden lang dauernde Aktionspotenzial von Herzmuskelzellen adaptiert sind. Durch einen besondere Gating-Trick können allerdings auch schnellaktivierende Kaliumkanäle, wie z. B. der Human-ether-à-go-go-related-gene(hERG)- $K_v$ -Kanal aus der KCNH-Familie, an langsamen Repolarisationen beteiligt sein, da dieser Kanaltyp unmittelbar nach der ersten Öffnung inaktiviert wird und so erst bei der Erholung aus der Inaktivierung und dem dann langsamen Schließen eine funktionelle Rolle spielen kann. Ergänzt wird dieses sehr große und jeweils zellspezifisch exprimierte Repertoire von  $K_v$ -Kanälen durch ligandengesteuerte Kaliumkanäle (z. B. KCNN), die ebenfalls zur Repolarisation von Aktionspotenzialen beitragen. Letzte bestimmen v. a. die Form und Dauer der sich dem Aktionspotenzial anschließenden Nachhyperpolarisation und können so die Entladung in bestimmten Frequenzbereichen stabilisieren. Zusammenfassend ist ein nicht unbeträchtlicher Anteil der viel-

fältigen Ionenkanäle der Kontrolle von Frequenz und Dauer von Aktionspotenzialen in erregbaren Geweben gewidmet und stellt sich somit primär in den Dienst elektrischer Kommunikation [3].

### Ionenkanäle als Transportunternehmer

Neben der Kontrolle schneller elektrischer Signale sind viele Ionenkanäle in Plasmamembranen v. a. mit dem gerichteten Transport von Ionen über Zellgrenzen bzw. zwischen intrazellulären Kompartimenten beschäftigt. So sind sie z. B. für die epitheliale Resorption und Sekretion von z. B. Natrium- und Chloridionen in vielen Organsystemen essenziell. Prototypisch wären an dieser Stelle der epitheliale Natriumkanal ENaC [7] und sein funktioneller Partner beim gerichteten Salztransport über Plasmamembranen, der CFTR-Chloridkanal zu nennen. Interessanterweise ist der ENaC-Kanal nicht nur für die Natriumhomöostase zentral, sondern bildet in den Geschmacksknospen auch den spezifischen Sensor für die Geschmackqualität „salzig“, ein weiterer Beleg für die zelluläre Kontextabhängigkeit von Ionenkanalfunktionen. ENaC-Kanälen, deren Beitrag zur renalen Natriumresorption besonders gut verstanden ist, fehlt im Vergleich zu den oben charakterisierten spannungsabhängigen Natriumkanälen ein direkter Spannungssensor. Da ENaC-Kanäle – aber auch CFTR-Kanäle keine entscheidende Rolle bei millisekundengenau getakteten elektrischen Signalen spielen, wird ihr Schaltverhalten i. d. R. durch deutlich langsamere, meist biochemische Signalkaskaden reguliert, die sowohl die Anzahl der aktiven Kanäle in der Membran als auch über Phosphorylierungen und Second-messenger-Bindung deren Schaltverhalten kontrollieren können. Auch von therapeutischem Interesse ist in diesem Kontext die Kontrolle der aktiven ENaC- und CFTR-Kanäle über Ubiquitinmarkierung und anschließende proteosomale Abbauprozesse [9].

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

## Kanalopathien – Fehlzündungen und Transportstau

Die bereits gegebene Orientierungshilfe zum physiologischen Kontext von Kanaltypen und -funktionen mag ebenfalls hilfreich sein, um die Pathophysiologie der in den folgenden Kapiteln besprochenen, einzelnen Kanalopathien besser einordnen und verstehen zu können. Dort wo Kanalmutationen spannungsabhängige Ionenkanäle in erregbaren Geweben, wie Neuronen, Skelett- und Herzmuskel Fasern, betreffen und dabei Permeabilität aber v. a. Kinetik und Spannungsabhängigkeit des „gating“ verändern, werden meist schnelle elektrische Signalprozesse beeinträchtigt. Dabei ist die explosive positive Rückkopplungsteuerung von spannungsabhängigen Natrium- und Kalziumkanälen, aber auch die heikle Balance zwischen diesen depolarisierenden Kanaltypen und ihren funktionellen Gegenspielern, den Kaliumkanälen, dafür verantwortlich, dass Kanalopathien sich als oft attackenhaft (i.e. paroxysmal) als Erregungsstörungen äußern. Dieser „Fehlzündungstyp“ der Kanalopathien manifestiert sich u. a. in Herzrhythmusstörungen, Epilepsien, Schmerzattacken, aber auch kurzfristigen Lähmungen der Skelettmuskulatur. Bei der anderen großen Gruppe der Kanalopathien spielen Erregungsprozesse keine Hauptrolle. Hier dienen die Ionenkanäle vorrangig Transportprozessen und entsprechend kommt es bei den relevanten Kanalopathien zu Defekten des Ionen-transportes. Analog zu den Kanalopathien spannungsgesteuerter Ionenkanäle kann zwischen Gain- und Loss-of-function-Mutationen unterschieden werden. So führt der Verlust von funktionellen CFTR-Kanälen in apikalen Plasmamembranen von Epithelzellen zu einer deutlichen Reduktion des Chlorid- und Bikarbonattransports mit schwerwiegenden Konsequenzen nicht nur für die Ionen- und Wasserhomöostase sondern auch im Hinblick auf eine reduzierte Immunkompetenz dieser Barrieren. Gain-of-function-Mutationen im ENaC-Kanal erhöhen dagegen die renale Natriumresorption und resultieren durch die Volumenexpansion in einem manifesten Hypertonus. Nicht zuletzt müssen bei dem Typ „Transportstau“ der Kanalopathien

auch intrazelluläre vesikuläre Membrankompartimente betrachtet werden, da z. B. deren Ansäuerung durch koordinierten Protonen- und Chloridionentransport die Grundlage für wichtige Zellfunktionen liefert. Ob schnelle Aktionspotentiale oder Wasser- und Salzhaushalt, die vielfältigen physiologischen Funktionen der Ionenkanäle finden ihre Entsprechung in der faszinierenden phänotypischen Vielfalt der in diesem Heft vorgestellten Kanalopathien.

---

### Korrespondenzadresse

---

#### Prof. Dr. J. Roeper

Institut für Neurophysiologie, Neuroscience Center, Goethe Universität Frankfurt  
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt  
roeper@em.uni-frankfurt.de

---

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J. Roeper gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Ashcroft F (2012) The spark of life: electricity in the human body. W.W. Norton & Co, New York
2. Aidley DJ (2008) Ion channels: molecules in action. University Press, Cambridge
3. Bean BP (2007) The action potential in mammalian central neurons. *Nat Rev Neurosci* 8:451–465
4. Bosmans F, Martin-Eaucalire MF, Swartz KJ (2008) Deconstructing voltage sensor function and pharmacology in sodium channels. *Nature* 456:202–208
5. Capes DL, Goldschen-Ohm MP, Arcisio-Miranda M et al (2013) Domain IV voltage-sensor movement is both sufficient and rate limiting for fast inactivation in sodium channels. *J Gen Physiol* 142:101–112
6. Hibbs RE, Gouaux E (2011) Principles of activation and permeation in an anion-selective Cys-loop receptor. *Nature* 474:54–60
7. Eastwood AL, Goodman MB (2012) Insight into DEG/ENaC channel gating from genetics and structure. *Physiology* 27:282–290
8. Mulikidjanian AY, Bychkov AY, Dibrova DV et al (2012) Origin of first cells at terrestrial, anoxic geothermal fields. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:E821–E830
9. Okiyoneda T, Barrière H, Bagdány M et al (2010) Peripheral protein quality control removes unfolded CFTR from the plasma membrane. *Science* 329:805–810
10. Payandeh J, Gamal El-Din TM, Scheuer T et al (2012) Crystal structure of a voltage-gated sodium channel in two potentially inactivated states. *Nature* 486:135–139