

TASK, TREK & Co.: Eine wandelbare Kalium-Kanalfamilie für diverse Aufgaben im Gehirn

Einleitung

Ionenkanäle, die zur Familie der Zweipolendomänen Kalium-Kanalfamilie (K_{2P} -Kanäle) gehören, stellen die molekulare Basis jener Hintergrundleitfähigkeit dar, die notwendig ist, um das negative Membranpotenzial fast aller Zellen zu stabilisieren (■ **Abb. 1**). Aktive K_{2P} -Kanäle tragen einen Kalium-Hintergrundstrom (manchmal auch als Kalium-Leckstrom bezeichnet), der das Membranpotenzial nahe dem Kalium-Gleichgewichtspotenzial (E_K) und damit unterhalb der Schwelle zur Entstehung von Aktionspotenzialen einstellt. Dadurch wird die elektrische Erregbarkeit von Zellen typischerweise gehemmt.

K_{2P} -Kanäle wurden bei verschiedenen tierischen Organismen (Säugetern, *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans*), aber auch Pflanzen identifiziert [6]. Die besondere namensgebende Eigenschaft weist die Untereinheiten dieser Kanäle als Membranproteine mit vier Transmembransegmenten (TM1-TM4) und zwei porenformenden Domänen (P1, P2) aus, die als Tandem arrangiert sind (Membrantopologie: 4TM/2P; ■ **Abb. 1**). Beim Menschen kodieren 15 Gene für K_{2P} -Kanäle, die basierend auf Sequenzhomologien und funktionellen Ähnlichkeiten in sechs Unterfamilien eingeteilt werden (■ **Abb. 1**; ■ **Tab. 1**). Der Name des zuerst entdeckten Mitglieds dieser Familie, TWIK-1, ist ein Akronym für *Tandem of P-domains in a weak inwardly rectifying K^+ channel* (KCNK1, K_{2P1}). Im heterologen Expressionssystem ist TWIK-1 ständig geöffnet und zeigt weder Zeit- noch Spannungsabhängigkeit. Die Strom-Spannungsbeziehung ist weitgehend linear mit

einer gewissen Einwärtsgleichrichtung bei depolarisierten Potenzialen, die auf der Hemmung der TWIK-1-Kanäle durch intrazelluläre Mg^{2+} -Ionen beruht. Später wurden 14 weitere Mitglieder der K_{2P} -Kanalfamilie entdeckt. Zwei Untereinheiten bilden einen ionenleitenden, funktionellen Kanal, der homo- oder heterodimer aufgebaut sein kann ($2 \times 4TM/2P$; ■ **Abb. 1**). Dabei trägt jedes Monomer die beiden P-Domänen und die Transmembranregionen TM2 und TM4 zur eigentlichen Kanalpore bei. Interessanterweise sind die Kalium-Kanalsignatursequenzen (auch als GYG-Motiv bezeichnet) der beiden P-Domänen nicht identisch [5, 8]. K_{2P} -Kanäle bestimmen wesentliche passive (Membranruhepotenzial, Membraneingangswiderstand) und aktive (Dauer von Aktionspotenzialen, Transmitterfreisetzung) Eigenschaften von Neuronen. Die Strom-Spannungsbeziehung einiger K_{2P} -Kanäle, insbesondere TASK-1, lässt sich durch die, für konstitutiv offene Kalium-selektive Poren geforderte, Auswärtsgleichrichtung bei asymmetrischen intra- und extrazellulären Kalium-Konzentrationen (physiologische Situation) beschreiben (*open channel rectification*; ■ **Abb. 1**). Obwohl den K_{2P} -Kanälen ein typischer Spannungssensor fehlt, zeigen fast alle von ihnen eine spannungsabhängige Zunahme der Leitfähigkeit bei Depolarisation, sowie eine unverzüglich einsetzende, gefolgt von einer zeitabhängigen Stromkomponente, weshalb sie nicht als vollkommen zeit- und spannungsunabhängig gelten sollten.

Ursprünglich galten Kalium-Leckkanäle als eher langweilige offene Poren in der Zellmembran, die nur wenig reguliert werden. Nach der Identifizierung der K_{2P} -

Kanäle als die molekularen Korrelate hat sich diese Sicht komplett gewandelt. Alle Mitglieder der K_{2P} -Kanalfamilie werden durch eine Vielzahl von Neurotransmittern, physikochemischen Parametern und klinisch relevanten Substanzen moduliert (■ **Abb. 1, 3**) [5, 7, 10]. Als prototypisch können hier die TREK-Kanäle gelten, deren Aktivität vielfach kontrolliert wird. TREK-1 und TREK-2 werden durch Dehnung oder konvexe Deformation der Zellmembran, Depolarisation, Hitze, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Arachidonsäure, Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP_2) und Inhalationsnarkotika aktiviert. Andererseits werden diese Kanäle durch die Aktivierung von G-Protein gekoppelten Membranrezeptoren (GPCR) inhibiert (G_{α_s} /Adenylzyklase/zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP)/Proteinkinase A (PKA); G_{α_q} /Phospholipase C (PLC)/Diazylglycerol (DAG)/Proteinkinase C (PKC)). Ähnlich komplex wie die Modulation der K_{2P} -Kanäle ist ihre physiologische Relevanz (■ **Abb. 1**). So sind diese Kanäle an der Registrierung der Sauerstoffspannung und Protonenkonzentration im Gewebe und der sensorischen Signalverarbeitung von Duftreizen im *Bulbus olfactorius* beteiligt. Auch sind sie in die Regulation des Blutdrucks,

Eine vollständige Literaturliste ist bei e-Neuroforum, der englischen Online-Version bei Springer-Link, zu finden. Der interessierte Leser sei darauf hingewiesen, dass im Mai 2015 im Pflügers Archiv – *European Journal of Physiology* eine Sonderband über K_{2P} -Kanäle erschienen ist, der wesentlich auf Beiträgen von Mitgliedern der DFG-Forschergemeinschaft „ K_{2P} -Kanäle – vom Molekül zur Physiologie und Pathophysiologie“ (FOR1086) beruht.

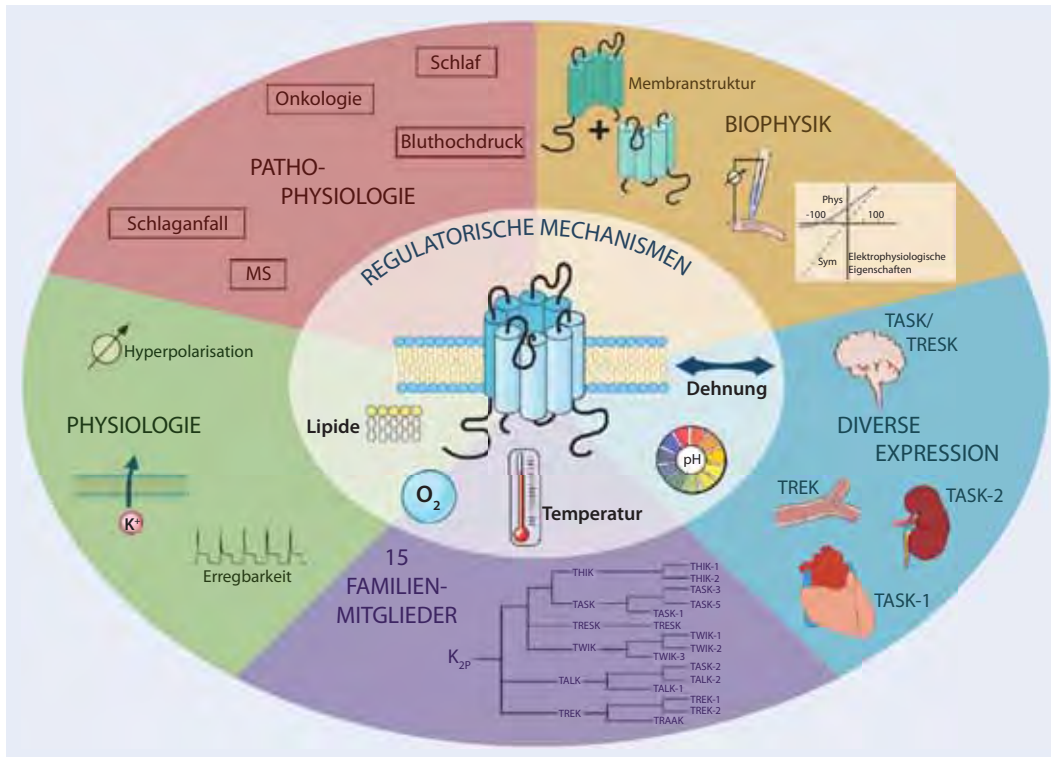


Abb. 1 ▲ Eigenschaften von K_{2p} -Kanälen. Zusammenfassende Darstellung über die regulatorischen, biophysikalischen, physiologischen und pathophysiologischen Eigenschaften der K_{2p} -Kanalfamilie. *Mitte*: Regulatorische Mechanismen. Die Aktivität von K_{2p} -Kanälen wird von verschiedenen physiologischen Stimuli beeinflusst. Je nach Subfamilie, sind die Kanäle pH-, sauerstoff- und/oder temperatur-sensitiv. Andere reagieren auf mechanische Stimuli (wie z. B. Dehnung der Zellmembran) und/oder werden durch die Bindung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Lysophospholipiden reguliert. *Rechts oben*: Biophysik. Ein funktioneller K_{2p} -Kanal setzt sich aus zwei Untereinheiten zusammen. Jede Untereinheit hat vier Transmembrandomänen (M1-M4) und zwei Porendomänen (P1-P2). Dabei scheint es zu einem komplexen Austausch der M2-Domänen zwischen den beiden Untereinheiten zu kommen (*domain swap*; hier nicht dargestellt). Ein aktiver Kanal leitet einen K^+ -Auswärtsstrom (für Ausnahmen s. Exkurs 2). Manche K_{2p} -Kanäle lassen sich als bei physiologischen Kaliumkonzentrationen als Offengleichrichter (*open rectifier*) beschreiben. Bei symmetrischen K^+ -Konzentration hängt ihr Strom linear von der Membranspannung ab. *Rechts unten*: Expression. K_{2p} -Kanäle werden in Säugern ubiquitär exprimiert. Im Gehirn sind TASK- und TREK-Kanäle besonders relevant, während TASK-1-Kanäle insbesondere in Kardiomyozyten, TASK-2-Kanäle in den Nieren und TREK-Kanäle in Endothelzellen zu finden sind. *Unten*: Familienmitglieder. Die K_{2p} -Kanalfamilie umfasst 15 Mitglieder, die sich in 6 Subgruppen aufteilen (TWIK, TASK, TREK, TALK, THIK, TRESK). *Links unten*: Physiologie. K_{2p} -Kanäle leiten einen K^+ -Auswärtsstrom, der zur Stabilisierung des Ruhemembranpotenzials beiträgt, eine Hyperpolarisation fördert und somit einer Depolarisation entgegenwirkt. In elektrisch erregbaren Zellen tragen die K_{2p} -Kanäle so zur Regulation der Erregbarkeit bei. *Links oben*: Pathophysiologie. Für verschiedene Erkrankungen konnte eine Beteiligung der K_{2p} -Kanäle gezeigt werden. Dazu gehören Multiple Sklerose, Schlaganfall, Bluthochdruck, Schlafstörungen und verschiedene onkologische Erkrankungen. MS Multiple Sklerose

der Herzerregung, von Immunantworten und der Apoptose involviert [1].

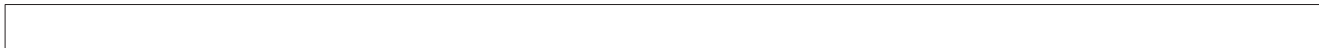
K_{2p} -Kanäle sind in weiten Teilen des zentralen Nervensystems (ZNS) exprimiert (Abb. 1). Dabei finden sich regionale Unterschiede in Bezug auf Subtypen und Spezies. So konnte z. B. der TALK-1-Kanal bisher im ZNS nicht nachgewiesen werden. Doch scheint ein generelles Motiv darin zu bestehen, dass TASK-1, TASK-2, TASK-3, TREK-1, TWIK-1, TRAAK und THIK-1 eine starke Expression in Cerebellum, Hippocampus und Thalamus zeigen, was auf gewisse Re-

dundenzen in der Funktion der Kanäle und mögliche Heterodimerisierungen (Abb. 1) in diesen Regionen hindeutet. Insbesondere der Thalamus von Nagern ist durch die Koexpression von TASK-1, TASK-3 und TREK-1 und deren Modulation durch GPCR für Azetylcholin (ACh), Serotonin (5-HT) und Noradrenalin (NA) gekennzeichnet [2, 10]. Da der Thalamus von zentraler Bedeutung für sensorische Informationsverarbeitung, die Schlaf-Wach-Regulation und die Erzeugung einer Inhalationsnarkose ist, wurde diese Hirnregion in Hinblick auf die Phy-

siologie, Pathophysiologie und klinische Bedeutung der K_{2p} -Kanäle intensiv untersucht. Dabei war die Modulation durch GPCR, Protonen und Inhalationsnarkotika besonders relevant.

Das thalamokortikale System

Zu den neuronalen Elementen des thalamischen Netzwerks gehören im Wesentlichen drei Zelltypen (Abb. 2): Erstens, die exzitatorischen thalamokortikalen Schaltneurone. Zweitens, die lokalen GABAergen Interneurone (diese finden



Tab. 1 Modulation von K2P-Kanälen durch Protonen und Inhalationsnarkotika

Unterfamilie	Name des Kanals	pH-Abhängigkeit (Effekte in Bezug auf pH 7.4)	Modulation durch Inhalationsnarkotika
TWIK: <i>Tandem of P-domains in a weak inwardly rectifying K⁺ channel</i>	TWIK-1, KCNK1, K _{2p} 1.1	pH ₀ ↓ ⇒ Inhibition	Keine Effekte
	TWIK-2, KCNK6, K _{2p} 6.1	--	
	TWIK-3, KCNK7, K _{2p} 7.1	--	
TREK: <i>TWIK-related K⁺ channel/TRAAK: TWIK-related arachidonic acid-activated K⁺ channel</i>	TREK-1, KCNK2, K _{2p} 2.1	pH ₀ ↓ ⇒ Inhibition; pH _i ↓ ⇒ Aktivierung	Chloroform, Diethylester, Halothan, Isofluran ⇒ Aktivierung
	TREK-2, KCNK10, K _{2p} 10.1	pH ₀ ↓ ⇒ Aktivierung; pH _i ↓ ⇒ Aktivierung	
	TRAAK, KCNK4, K _{2p} 4.1	pH ₀ ↑ ⇒ schwache Aktivierung; pH _i ↑ ⇒ Aktivierung	Keine Effekte
TASK: <i>TWIK-related acid-sensitive K⁺ channel</i>	TASK-1, KCNK3, K _{2p} 3.1	pH ₀ ↓ ⇒ Inhibition	Halothan, Isofluran ⇒ Aktivierung
	TASK-3, KCNK9, K _{2p} 9.1	pH ₀ ↓ ⇒ Inhibition	
	TASK-5, KCNK15, K _{2p} 15.1	--	
TALK: <i>TWIK-related alkaline pH-activated K⁺ channel</i>	TALK-1, KCNK16, K _{2p} 16.1	pH ₀ ↑ ⇒ Aktivierung	Chloroform, Halothan ⇒ Inhibition
	TALK-2, KCNK17, K _{2p} 17.1	pH ₀ ↑ ⇒ Aktivierung pH _i ↑ ⇒ Aktivierung	
	TASK-2, KCNK5, K _{2p} 5.1	pH ₀ ↑ ⇒ Aktivierung; pH _i ↑ ⇒ Aktivierung	Chloroform, Halothan ⇒ Inhibition; Isofluran ⇒ Aktivierung
THIK: <i>TWIK-related halothane-inhibited K⁺ channel</i>	THIK-1, KCNK13, K _{2p} 13.1	--	Halothan ⇒ Inhibition
	THIK-2, KCNK12, K _{2p} 12.1	--	
TRESK: <i>TWIK-related spinal cord K⁺ channel</i>	TRESK, KCNK18, K _{2p} 18.1	--	--

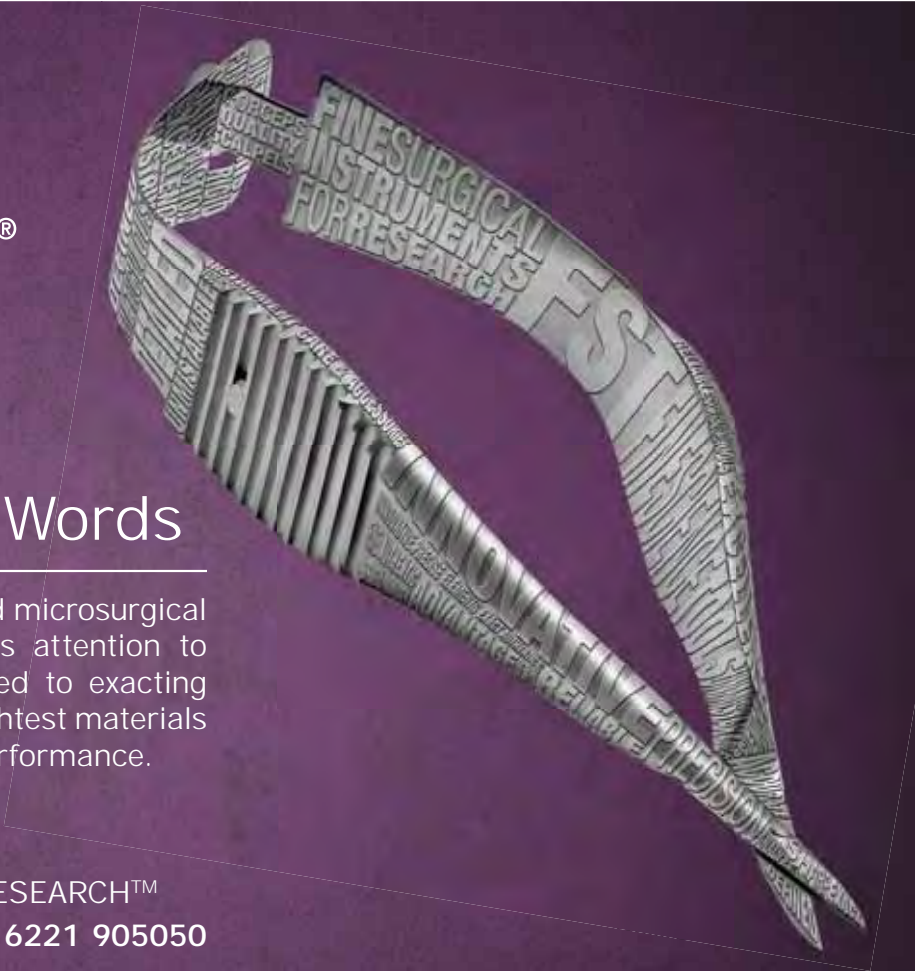
Die ursprüngliche populäre und die systematische Nomenklatur (HUGO, KCNK_{xx}; *International Union of Pharmacology*, K_{2p}x.x) sind dargestellt. (–) = keine Effekte oder nicht getestet. (pH₀) = extrazellulärer pH-Wert. (pH_i) = intrazellulärer pH-Wert.

F · S · T®
FINE SCIENCE TOOLS

Precision in Its Own Words

The extraordinary quality of our surgical and microsurgical instruments is the result of our relentless attention to detail. Every instrument we sell is designed to exacting specifications, forged from the strongest, lightest materials available, and tested to ensure precision performance.

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™
Visit us at finescience.de or call ++49 (0) 6221 905050



sich allerdings nur in bestimmten Thalamuskernen). Drittens, die GABAergen Neurone des *Nucleus reticularis thalami* (NRT). Während die Schaltneurone wechselseitig mit spezifischen kortikalen Rindengebieten verbunden sind, vermitteln die sich lokal verzweigenden Interneurone und die Neurone des NRT inhibitorische Wechselwirkungen im Thalamus [12]. Im visuellen System erhalten die Schaltneurone des *Corpus geniculatum laterale pars dorsalis* (CGLd) synaptische Eingänge von retinalen Ganglienzellen und leiten die sensorische Information weiter zum primären visuellen Kortex. Zwischen den jeweils gut untersuchten NRT-Neuronen und sensorischen Schaltneuronen bestehen extensive synaptische Verbindungen. Die nur innerhalb eines bestimmten Kerngebiets projizierenden, seltenen (je nach Kerngebiet bis zu 20 % der Neurone) und kleinen (~10 µm Durchmesser) Interneurone sind bisher kaum verstanden. Die drei thalamischen Zelltypen sind untereinander in synaptischen Schleifen verbunden, die synchronisierte Netzwerkoszillationen erlauben.

Das elektrische Aktivitätsmuster im thalamokortikalen System eines Säugtiers ist abhängig von dessen aktuellen Verhaltenszustand [9]. Thalamokortikale Schaltneurone zeigen dabei zwei unterschiedliche Aktivitätsformen (■ **Abb. 3**). Während des Schlafes treten synchronisierte, rhythmische Salven auf, die ihren Ausdruck in den Delta- und Spindelwellen des Schlaf-EEGs finden. Während dieser Aktivitätsphasen sind die Schaltneurone in den Pausen zwischen den Salven hyperpolarisiert. Auch während tiefer Narkose ist das EEG phasenweise durch langsame Deltawellen hoher Amplitude gekennzeichnet. Im Wachzustand und während Episoden des Traumschlafes tritt im thalamokortikalen System tonische Aktivität auf, die mit einem hochfrequenten EEG niedriger Amplitude einhergeht. Im Wachzustand wird die sensorische Information maßgeblich durch die Frequenz der Aktionspotenziale kodiert. Das Membranruhepotenzial der Schaltneurone ist jetzt depolarisiert.

Das Einstellen der beiden Aktivitätszustände unterliegt der Kontrolle durch die Transmittersysteme des aufsteigenden,

Neuroforum 2015 · 21:43–52 DOI 10.1007/s12269-015-0008-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

P. Ehling · S. Bittner · S.G. Meuth · T. Budde

TASK, TREK & Co.: Eine wandelbare Kalium-Kanalfamilie für diverse Aufgaben im Gehirn

Zusammenfassung

In den 1990er Jahren entdeckt und als passive Poren eingestuft, wurde die Familie der Zweiporendomänen Kalium-Kanäle (K_{2P} -Kanäle) zunächst kaum beachtet. Inzwischen hat sich die Einschätzung dieser Familie mit 15 Mitgliedern, die ubiquitär exprimiert werden, stark gewandelt. K_{2P} -Kanäle vermitteln einen Kalium-Auswärtsstrom, der das negative Ruhemembranpotenzial stabilisiert, so einer Depolarisation entgegenwirkt und insbesondere in Neuronen ein wichtiger Regulator für die Erregbarkeit und das Feuerverhalten ist. Die umfangreiche Liste an Modulatoren und Steuermechanismen unterstreicht ihre hohe Relevanz. K_{2P} -Kanälen konnte eine wichtige Funktion in der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus von Sä-

gern zugeordnet werden. Auch vermitteln sie die Wirkung von Inhalationsnarkotika, indem sie eine Aktivitätsform thalamischer Neurone unterstützen, die typischerweise im Schlaf auftritt. Dieser Übersichtsartikel fasst den Kenntnisstand zur Physiologie der K_{2P} -Kanäle im Gehirn zusammen, gibt einen Einblick in die Rolle der K_{2P} -Kanäle bei neurologischen Erkrankungen und zeigt zudem zukünftige Forschungsfragen und ihre technischen Hürden auf.

Schlüsselwörter

K_{2P} -Kanäle · Physiologische Relevanz · Thalamokortikales System · Muskarinische Inhibition · Inhalationsnarkotika

TASK, TREK & Co.: a mutable potassium channel family for diverse tasks in the brain

Abstract

Discovered during the 1990s and in the beginning regarded as passive membrane pores, the family of two-pore-domain potassium (K_{2P})-channels initially received only little attention. Today the view on this channel family comprising 15 ubiquitously expressed members in mammals has greatly changed. K_{2P} -channels carry a potassium outward current that counterbalances membrane depolarization and stabilizes the resting membrane potential. Thereby they are important regulators for the excitability and the firing behaviour especially in neurons. The long list of modulating mechanisms underlines the channels' relevance. K_{2P} -chan-

nels in the thalamus contribute to the regulation of the sleep-wake cycle. They also mediate the effect of volatile anaesthetics by supporting the thalamic activity mode that is also typical for sleep. This review summarizes our knowledge about K_{2P} -channel physiology in the brain, provides an idea of the role of these channels in neurological diseases and lists open questions as well as technical challenges in K_{2P} -channel research.

Keywords

K_{2P} channels · Physiological relevance · Thalamocortical system · Muscarinic inhibition · Inhalational anaesthetics

aktivierenden Hirnstammsystems, die das thalamokortikale System an die Zustände von Wachheit und Schlaf anpassen [9]. Dabei setzen verschiedene Neuronentypen des aufsteigenden Hirnstammsystems ACh (cholinerge Hirnstammkerne), NA (*Locus coeruleus*) und 5-HT (Raphekerne) während Phasen der Wachheit im Thalamus frei. Der kritische Schritt, der zur Depolarisation der Schaltneurone führt, ist die Abnahme einer Kalium-Leckleitfähigkeit. Doch trägt auch die Modulation einer weiteren Membranleitfähigkeit zu dieser Depolarisation bei. Die

sog. HCN-Kanäle (Akronym für: *hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated cation channels*; auch als Schrittmacherkanäle bezeichnet), die durch Hyperpolarisation des Membranpotenzials geöffnet werden und einen depolarisierend wirkenden Kationenstrom generieren, werden über Rezeptoren für NA und 5-HT vermehrt aktiviert.

Neben der klassischen Zuordnung von Salvenaktivität bzw. tonischer Aktivität zu Phasen des Schlafens bzw. des Wachens, ist das thalamokortikale System bei einer Reihe von scheinbar unverbundenen

neurologischen und psychiatrischen Zuständen (z. B. Absence-Epilepsie, neurogener Schmerz, Tinnitus, Kokainsucht, Depressionen, Schizophrenie) durch das Auftreten von irregulärer Salvenaktivität und langsamer rhythmischer Theta-Aktivität im Wachzustand charakterisiert. Diese Erkrankungen werden als sog. *thalamokortikale Dysrhythmien* zusammengefasst. Die Hyperpolarisation von Schaltneuronen nach Deafferentierung oder durch verstärkte Inhibition scheint hier von besonderer Bedeutung zu sein.

Traditionell haben Schaltneurone des CGLd eine zentrale Rolle bei der Identifizierung der Kalium-Leckkanäle gespielt. Durch die Kombination von elektrophysiologischen und molekularbiologischen Techniken konnte demonstriert werden, dass TASK-1-, TASK-3- und TREK-1-Kanäle der modulierbaren Kalium-Leckleitfähigkeit in thalamokortikalen Schaltneuronen unterliegen [3]. Darüber hinaus induzieren Inhalationsnarkotika wie Halothan und Isofluran über die Aktivierung von K_{2p} -Kanälen eine Hyperpolarisation der Schaltneurone, die mit ver-

mehrter Salvenaktivität einhergeht. Divalente Kationen (Kalziumionen, Magnesiumionen) und Polyamine (Spermin) inhibieren den durch TASK-3-Kanäle getragenen Strom in Schaltneuronen und induzieren eine Membrandepolarisation, die mit vermehrter tonischer Aktivität einhergeht. Damit kommt diesen Kanälen und den vorgeschalteten Modulationskaskaden ein großes Potenzial für die pharmakologische Beeinflussung der thalamischen Aktivitätszustände zu und macht Schaltneurone zu einem idealen Untersuchungsobjekt.

Muskarinische Inhibition von K_{2p} -Kanälen

Sowohl in heterologen Expressionssystemen, als auch in einer ganzen Reihe zentraler Neurone werden TASK- und TREK-Kanäle durch die Aktivierung von $G_{\alpha q}$ /PLC-gekoppelten Rezeptoren robust gehemmt [10]. Der Signalweg über muskarinische ACh-Rezeptoren, die über $G_{\alpha q}$ an PLC gekoppelt sind, ist besonders intensiv untersucht worden. Für TREK-1 ist

eine komplexe Regulation durch PIP_2 beschrieben worden, die eine Hemmung der Kanäle nach enzymatischer PLC-Aktivität erklären kann. Jedoch wurde der nachgelagerte molekulare Mechanismus, der zum Schließen der TASK-Kanäle in nativen Zellen führt, lange kontrovers diskutiert. So wurden in verschiedenen experimentellen Systemen Evidenzen sowohl für eine direkte Kanalinhhibition durch $G_{\alpha q}$, als auch für einen indirekten Effekt nach PLC-Aktivierung und PIP_2 -Depletion der Kanalproteine gefunden. Während die Beteiligung von PLC in den letzten Jahren klar belegt werden konnte (in Neuronen und Kardiomyozyten), wurde die Inhibition von heterolog exprimierten TASK-Kanälen nach PIP_2 -Depletion durch den Einsatz von genetisch veränderten, schaltbaren Phosphoinositolphosphatasen ausgeschlossen. Dafür wurde in weiteren Experimenten an heterolog exprimierten Kanälen, in denen genetische Sensoren für PIP_2 und DAG eingesetzt wurden, DAG als Inhibitor der TASK-Kanäle identifiziert. Diese Befunde konnten kürzlich in nativen Neuronen bestä-





Single Axis Motorized Manipulator



The Single Axis Micromanipulator is designed for use with stereotaxic instruments to precisely position a microinjection or electrophysiology probe in the brain. It is a perfect tool for WPI's Taxic Frames with NanoFil IO-KIT. For more detailed information, please follow QR code below.





World Precision Instruments Germany GmbH
Zossener Str. 55
D-10961 Berlin, Germany

Tel +49 (0)30 6188845
Fax+49 (0)30 6188670
E-mail wpide@wpi-europe.com



www.wpi-europe.com

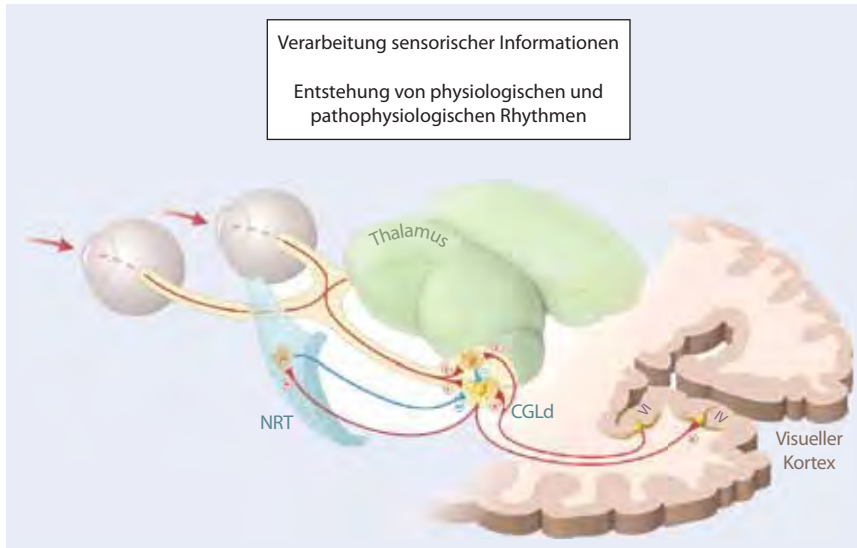


Abb. 2 ▲ Das thalamokortikale Netzwerk am Beispiel des visuellen Systems. Der Sehnerv leitet die visuelle Informationen von der Retina über erregende Synapsen an die Schaltneurone (*gelb*) und lokalen Interneurone (*orange*) des visuellen Kerns (dLGN) im Thalamus. Bei hyperpolarisiertem Membranpotential der Schaltneurone erfolgt nur eine eingeschränkte Weiterleitung der visuellen Signale zum Kortex (z. B. im Schlaf). Bei depolarisiertem Membranpotential der Schaltneurone leiten sie die visuelle Information zur weiteren Verarbeitung über erregende Synapsen an Schicht IV-Neurone des primären visuellen Kortex. Anatomisch betrachtet positioniert sich der NRT wie eine Hülle um den Thalamus und grenzt ihn so vom Kortex ab. Sämtliche Projektionen vom Thalamus zum Kortex und umgekehrt weisen kollaterale Verbindungen zu den inhibitorischen Neuronen des NRT (*orange*) auf. Innerhalb des thalamokortikalen Netzwerkes entstehen so mindestens zwei Rückkopplungsschleifen. Eine Schleife geht von Schicht VI-Neuronen des Kortex aus und führt über erregende Synapsen zurück zu den Schalt- und lokalen Interneuronen des dLGN, während in der zweiten Schleife die NRT-Neurone die dLGN-Schaltneurone inhibieren. Verbindungen vom Kortex zum NRT sind hier aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt. - GABAerge/inhibitorische Synapse; + glutamaterge/erregende Synapse, CGLd *Corpus geniculatum laterale pars dorsalis*; IV und VI kortikale Schichten IV und VI; NRT *nucleus reticularis thalami*; TC *thalamokortikales Schaltneuron*

tigt werden [3]. Hier sind die Signallipide DAG und PIP₂ offensichtlich Komponenten der Membranbereiche, in die TASK- und TREK-Kanäle eingelagert sind. In Schaltneuronen des CGLd werden TREK-Kanäle durch PIP₂ aktiviert und TASK-Kanäle durch DAG inhibiert. Nach der Aktivierung von muskarinischen ACh-Rezeptoren und enzymatischer PLC-Aktivität wird PIP₂ abgebaut und DAG synthetisiert. Als Konsequenz schließen beide, TASK- und TREK-Kanäle. Die hieraus resultierende Depolarisation der Zellmembran induziert einen Wechsel von Salvenaktivität hin zu tonischem Feuerverhalten (■ **Abb. 3**). Diese Befunde charakterisieren ein komplexes Wechselspiel zwischen zwei Signalmolekülen desselben Signalweges. Dieses Wechselspiel ist die Grundlage einer (möglicherweise streng lokalisierten) Feineinstellung der Aktivität von TASK- und TREK-Kanälen im Thalamus.

Neuroprotektives Potenzial von K_{2p}-Kanälen

Durch ihren hyperpolarisierenden Einfluss auf das Membranpotential, wird K_{2p}-Kanälen allgemein eine neuroprotektive Funktion zugeschrieben. Doch entscheiden die exakten physikochemischen Bedingungen und die zelltypspezifische Expression der Kanäle darüber, ob K_{2p}-Kanäle während einer pathophysiologischen Situation protektive oder schädigende Einflüsse haben (Exkurs A: TREK-1-Kanäle und Neuroprotektion: Ein Paradoxon?). So reagieren neun der 15 K_{2p}-Kanäle auf Veränderungen des extra- und/oder intrazellulären pH-Werts (■ **Tab. 1**). Länger anhaltende neuronale Aktivität führt extrazellulär zu einer transienten Alkalisierung gefolgt von einer anhaltenden Ansäuerung. Der intrazelluläre pH-Wert folgt diesen Veränderungen normalerweise mit einer gewissen Verzö-

gerung. Während ischämischer Ereignisse kann der extrazelluläre pH auf Werte von bis zu 6,0 absinken. Zur Analyse des zellschädigenden Geschehens bei Ischämien stellt der Thalamus ein geeignetes Untersuchungsobjekt dar, da mehrere dorsale Kerne (zu denen das CGLd gehört) Teil eines topografisch organisierten Systems im Gehirn (zusammen mit den primären sensorischen Kortizes und den Basalganglien) sind, das eine präferenzielle und selektive Sensitivität gegenüber Ischämie aufweist. Vulnerable Neurone reagieren auf Ischämie mit einer lang anhaltenden Depolarisation und Zellschädigungen. Basierend auf der funktionellen Expression von TASK-1-, TASK-3- und TREK-1-Kanälen in Schaltneuronen, führt eine extrazelluläre Ansäuerung zu einer moderaten Depolarisation der Zellmembran. Es zeigt sich jedoch, dass Interaktionen mit weiteren pH-sensitiven Kanälen und Subtyp-spezifische Effekte eine Rolle spielen. Ein Absinken des extrazellulären pH-Werts führt in Schaltneuronen gleichzeitig zur Inhibition von K_{2p}-Kanälen, die die Membran normalerweise hyperpolarisieren, und von HCN-Kanälen, die die Membran normalerweise depolarisieren. Beides zusammen resultiert in einem moderaten Nettoeffekt auf das Membranpotential. Erst die massive Ausschüttung von Monoaminen und die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) führen während der Ischämie zu einer starken Aktivierung von HCN-Kanälen und damit zu einer deutlichen Membrandepolarisation. In diesem Zusammenhang spielt wahrscheinlich auch eine Rolle, dass die Konzentration von Spermin während ischämischer Ereignisse soweit ansteigen kann, dass TASK-3-Kanäle gehemmt werden. Weiterhin zeigt sich, dass TASK-1 und TASK-3 einen differenziellen Einfluss auf die Hirnschädigung nach einem Insult besitzen. Während TASK-1 neuroprotektiv wirkt und das Infarktvolume nach einem Verschluss der Arteria cerebri media begrenzt, hat TASK-3 keinen wesentlichen Einfluss auf das Ausmaß der Hirnschädigung. In einem anderen pathophysiologischen Kontext, der EAE, einem Modell der Multiplen Sklerose, ist der axonale Schaden in Anwesenheit von TASK-1-Kanälen größer, als in dessen Abwesenheit.

Nicht nur die äußeren modulierenden Einflüsse, sondern auch die zelltypspezifische Expression der K_{2p} -Kanäle bestimmt die Richtung ihrer physiologischen Effekte. So induziert die Gabe von 5-HT in Interneuronen des entorhinalen Kortex, einer Schlüsselstruktur in der Temporallappenepilepsie, eine Depolarisation, die auf der Hemmung von TASK-3-Kanälen beruht. In der Folge feuern die Interneurone vermehrt Aktionspotenziale, setzen mehr GABA frei und hemmen so Pyramidenzellen und epileptische Aktivität, die in Anwesenheit von niedrigen extrazellulären Magnesiumkonzentrationen auftritt. In Pyramidenzellen des Hippocampus dagegen, kann eine Übererregbarkeit und epileptische Aktivität durch vermehrte Expression und Aktivierung von TREK-Kanälen verhindert werden.

Weiter verkompliziert wird diese Betrachtung durch die Tatsache, dass einige K_{2p} -Kanäle als Folge von veränderten extrazellulären Protonen- oder Kaliumkonzentrationen ihre Ionenselektivität dynamisch verändern und erregend wirkende

Natriumströme tragen können (Exkurs B: Ionenselektivität von TWIK-1-Kanälen).

K_{2p} -Kanäle als Zielstrukturen von Inhalationsnarkotika

Die Öffnung von Kaliumleitfähigkeiten stellt einen plausiblen Mechanismus zur Erzeugung einer generellen Anästhesie dar. Die meisten K_{2p} -Kanäle werden durch Inhalationsgase geöffnet (■ Tab. 1) [11]. Eine auffällige Ausnahme bilden hier die THIK-Kanäle, die durch Halothan geschlossen werden, und die TWIK-Kanäle, die nicht sensitiv gegenüber diesen Gasen sind. Daher ist nicht davon auszugehen, dass THIK- und TWIK-Kanäle die Effekte von Inhalationsanästhetika vermitteln. Doch sind TASK-1-, TASK-3- und TREK-1-Kanäle ideal dazu geeignet, eine wichtige Rolle in der Inhalationsnarkose zu spielen. Neben ihrer Aktivierung durch Inhalationsanästhetika, ist dies durch ihre Expression im Thalamus begründet. So aktivieren Halothan und Isofluran die pH-sensitiven K_{2p} -Kanäle in Schaltneuronen der Ratte, wäh-

rend gleichzeitig die HCN-Kanäle inhihiert werden. Dies führt zu einer Hyperpolarisation des Membranpotenzials und vermehrter Salvenaktivität. Längerfristig geht der Halothaneffekt mit einer starken Abnahme des Membranwiderstands (*shunting inhibition*) und der Beeinflussung weiterer Membranleitfähigkeiten einher, wodurch neuronale Aktivität weitgehend unterdrückt wird. Damit beeinflussen Inhalationsnarkotika (Aktivierung von K_{2p} -Kanälen + Hemmung von HCN-Kanälen \Rightarrow Narkose) die Aktivität von Schaltneurone in einer Art und Weise, die gerade umgekehrt zu den Effekten der Transmitter des aufsteigenden Hirnstammsystems (Hemmung von K_{2p} -Kanälen + Aktivierung von HCN-Kanälen \Rightarrow Wachheit) sind. Klinische Beobachtungen zeigen, dass die minimale alveolare Konzentration von halogenierten Anästhetika, die zur Unterdrückung von Reaktionen auf schmerzhafte Reize notwendig ist, bei juvenilen Ratten um 30% höher liegt, als bei adulten Tieren. Veränderungen im postnatalen Expressionsprofil der K_{2p} -Kanäle könnten die Grund-

HEKA iTEV 90



Electrophysiology Electrochemistry

HEKA Elektronik
Dr. Schulze GmbH
Wiesenstraße 71
D-67466 Lambrecht/Pfalz
Germany
phone +49 (0) 63 25 / 95 53-0
fax +49 (0) 63 25 / 95 53-50
eMail sales@heka.com

- **Computer-Controlled Multi-Electrode Clamp**
- **Automated Transient Compensation**
- **Automated Calibration**

www.heka.com



a division of Harvard Bioscience, Inc.

Exkurs A: TREK1-Kanäle und Neuroprotektion: Ein Paradoxon?

In den vergangenen Jahren konnte gezeigt werden, dass der TREK-1-Kanal in einer Reihe unterschiedlicher Erkrankungen des ZNS involviert ist und seine pharmakologische Modulation ein potenzielles neues Wirkprinzip darstellen könnte. Paradoxerweise ist jedoch trotz gewisser gemeinsamer pathophysiologischer Signalwege in manchen Erkrankungen eine Blockade von TREK-1-Kanälen neuroprotektiv (Depression), während in anderen Erkrankungsmodellen (Schlaganfall, Epilepsie, Multiple Sklerose) eine Aktivierung von TREK-1-Kanälen einen positiven Effekt hat. Ein Grund hierfür könnte die Expression von TREK-1-Kanälen auf unterschiedlichen Zelltypen des ZNS und eine differentielle zeitliche und funktionelle Regulation unter akuten und chronischen schädlichen Bedingungen sein. So zeigen TREK-1-defiziente Mäuse größere Schlaganfälle im Vergleich zu Wildtypen. Die Aktivierung von TREK-1-Kanälen führt zu neuroprotektiven Effekten sowohl über eine direkte neuronale Reduktion von glutamaterger Exzitotoxizität, als auch über eine Regulation des zerebralen Blutflusses. In der EAE spielen TREK-1-Kanäle auf Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke eine kritische Rolle für die Einwanderung schädlicher Immunzellen in das ZNS [4]. Eine Aktivierung von TREK-1-Kanälen verhindert eine Anheftung und Einwanderung von Immunzellen und führt somit zu einem mildereren Krankheitsverlauf. Die Erforschung der genauen Funktionsweise von TREK-1-Kanälen unter pathophysiologischen Bedingungen ist die Grundvoraussetzung für die Entwicklung potenzieller medikamentöser Behandlungsansätze.

lage für diese unterschiedliche Sensitivität sein.

Es ist interessant zu erwähnen, dass Lokalanästhetika (wie z. B. Bupivacain) TASK- und TREK-Kanäle in klinisch relevanten Konzentrationen inhibieren [11].

TASK- und TREK-Kanäle als Signalintegratoren der Kontrolle thalamischer Aktivitätszustände

Wie obige Betrachtungen zeigen, korrelieren die molekularen Eigenschaften von K_{2P} -Kanälen im Expressionssystem sehr gut mit den funktionellen Eigenschaften von thalamischen Neuronen. In sensorischen Schaltneuronen von Nagern werden TASK- und TREK-Kanäle durch eine Reihe von Neurotransmittern, diva-

Exkurs B: K_{2P} -Kanäle sind (nicht) immer Kalium-selektiv

Die Aussage „ K_{2P} -Kanäle sind Kalium-selektive Ionenkanäle“ trifft nicht immer zu. Denn erst kürzlich wurde entdeckt, dass es Ausnahmen gibt. Humane TWIK-1-Kanäle (aber nicht TWIK-1-Kanäle von Ratten und Mäusen) leiten Natrium- statt Kalium-Ionen, wenn die extrazelluläre Kalium-Konzentration drastisch absinkt. Ein spezifischer Threonin-Rest (Thr118) im Selektivitätsfilter der Pore macht diesen Wechsel der Ionenselektivität möglich. Dieses Phänomen kann das Auftreten von kardialen Arrhythmien in Folge einer Hypokaliämie erklären. So scheint die paradoxe Depolarisation von humanen Kardiomyozyten bei niedrigen extrazellulären Kalium-Konzentrationen, die durch bloße Überlegungen zum Nernst-Potenzial schwer verständlich ist, auf dem Natrium-Einstrom über TWIK-1-Kanäle zu basieren. Bald darauf wurde diese Entdeckung ergänzt, indem gezeigt wurde, dass TWIK-1-Kanäle auch bei extrazellulärer Ansäuerung Natrium-Ionen leiten. Da TWIK-1-Kanäle zur Erregbarkeit von Körnerzellen im Gyrus dentatus beitragen, könnten ähnliche Überlegungen zur Entstehung von Übererregbarkeit und Epilepsie bei Vorliegen von reduzierten extrazellulären Kalium-Konzentrationen im Hippocampus angestellt werden. pH-Sensitivität ist ein klassisches Merkmal von K_{2P} -Kanälen, das viele Mitglieder dieser Kanalfamilie zeigen und auf sauren pH mit einem reduzierten Kalium-Auswärtsstrom reagieren. Die geänderte Ionenleitfähigkeit hingegen ist eine Besonderheit. Der TWIK-1-Kanal geht nach pH-Abfall in einen Zustand über, in dem er über Minuten nicht-selektiv Kationen leitet, um dann eine reine Natrium-Leitfähigkeit zu werden. Zusätzlich wurde eine pH-abhängige Änderung der Ionenleitfähigkeit auch bei TASK-1- und TASK-3-Kanälen entdeckt, was darauf hinweist, dass der pH-abhängige Wechsel der Ionenleitfähigkeit nicht auf die TWIK-Subfamilie beschränkt ist. Typischerweise findet man die notwendigen sauren pH-Werte z. B. im Inneren von Recycling-Endosomen und unter pathophysiologischen Bedingungen im entzündlichen Milieu. Warum manche K_{2P} -Kanäle ihre Ionenselektivität in Abhängigkeit von Kalium- oder Protonenkonzentration ändern, ist bislang unbekannt.

lente und polyvalente Kationen, sowie klinisch relevante Substanzen inhibiert oder aktiviert und tragen so zu einer Depolarisation oder Hyperpolarisation der Zellmembran bei (Abb. 3). Daher stellen K_{2P} -Kanäle zentrale Elemente zur Kontrolle der thalamischen Aktivitätszustände und damit der sensorischen Informationsverarbeitung, der Generierung natürlicher

Schlafrythmen, der Erzeugung einer generellen Anästhesie und von thalamokortikalen Dysrhythmien dar.

Ausblick

Im Thalamus war der Forschungsschwerpunkt lange Zeit fokussiert auf die Physiologie der K_{2P} -Kanäle in Schaltneuronen und hat deren Relevanz für die verhaltenskorrelierten Aktivitätsmuster im thalamokortikalen System klar herausgearbeitet. Im Vergleich dazu ist der Kenntnisstand über die Existenz und physiologische Funktion von K_{2P} -Kanälen in den inhibitorischen Neuronentypen des Thalamus sehr begrenzt. Wie oben bereits ausgeführt, finden sich die lokalen GABAergen Interneurone nur in bestimmten Kernen des Thalamus. Ihre geringe Anzahl und Größe hat die elektrophysiologische Untersuchung dieser Zellen lange Zeit vor große Hürden gestellt. Die Erzeugung transgener Mauslinien, die das grün fluoreszierende Protein (GFP) unter einem für GABAerge Neurone spezifischen Promoter (GAD67) exprimieren, hat die lokalen Interneurone für gezielte elektrophysiologische und molekularbiologische Untersuchungen besser zugänglich gemacht. Interessanterweise konnten vorläufige Einzelzell-PCR-Analysen von lokalen Interneuronen die Transkripte von K_{2P} -Kanälen verschiedener Subfamilien nachweisen (TASK-Subfamilie: TASK-1, TASK-3, TASK-5; TREK-Subfamilie: TREK-1, TREK-2, TRAAK; TALK-Subfamilie: TASK-2; THIK-Subfamilie: THIK-1, THIK-2). Darunter auch sog. „stille“ Mitglieder der K_{2P} -Kanalfamilie, THIK-2 und TASK-5, die in Expressionssystemen und nativen Zellen bisher keine messbaren Ströme geliefert haben. Neue Studien in heterologen Expressionssystemen zeigen jetzt, dass der scheinbare Mangel an THIK-2-Kanalaktivität an der Oberfläche von Zellen durch das Zurückhalten dieses Kanals in den Membranen des endoplasmatischen Retikulums sowie durch schwache intrinsische Aktivität entsteht. Es bleibt abzuwarten, welche physiologischen Funktionen K_{2P} -Kanäle und insbesondere die „stillen“ Familienmitglieder in den lokalen Interneuronen des Thalamus erfüllen. Denkbar wäre, dass für die Aktivierung und Expres-

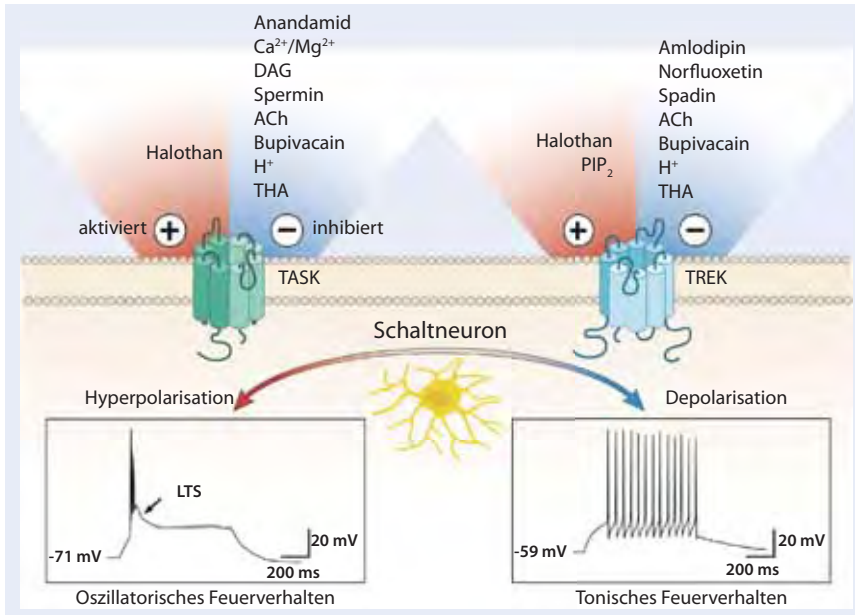


Abb. 3 ▲ Exogene und endogene Modulation von TASK- und TREK-Kanälen in thalamokortikalen Schaltneuronen. Verschiedene Substanzen aktivieren (rot) bzw. inhibieren (blau) spezifisch TASK- und/oder TREK-Kanäle. TASK-Kanäle werden durch das Inhalationsnarkotikum Halothan aktiviert, während sie über Bindung von Anandamid, $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$, DAG und Spermin gehemmt werden. Phospholipide (wie PIP_2) aber auch Halothan sind Aktivatoren von TREK-Kanälen. Substanzen wie Amlodipin, Norfluoxetin, und Spadin blockieren TREK-Kanäle. Beide Kanäle werden durch ACh, Bupivacain, THA sowie durch hohe extrazelluläre Protonenkonzentrationen gehemmt. Funktionell hat eine Aktivierung von TASK- und TREK-Kanälen eine Hyperpolarisation und eine Hemmung der Kanäle eine Depolarisation der Schaltneurone zur Folge. Das Membranpotential dieser Zellen reguliert ihr Feuerverhalten insofern, als negative Potentiale unterhalb ~ -70 mV rhythmische, salvenartige Aktionspotenzialentladungen (oszillatorisches Feuerverhalten) als Antwort auf einen depolarisierenden Stimulus provozieren. Die Aktionspotenzialsalven sind einem Ca^{2+} -Potenzial (LTS) aufgesetzt, das von T-Typ- Ca^{2+} -Kanälen generiert wird (Pfeil). Im Salvenmodus (*burst mode*) ist die Weiterleitung sensorischer Signale aus der Peripherie an den Kortex stark eingeschränkt. Jedoch ausgehend von einem positiveren Membranpotential um -55 mV ändert sich die neuronale Reaktion auf einen depolarisierenden Stimulus. Die Zelle feuert nun im tonischen Modus, der durch eine Serie von einzelnen Aktionspotenzialen gekennzeichnet ist. Die Feuerfrequenz ist in diesem Modus proportional zu der Intensität des auslösenden, exzitatorischen Stimulus, sodass die sensorische Information 1:1 an den Kortex weitergegeben wird. ACh Acetylcholin; DAG Diacylglycerol; LTS low-threshold Ca^{2+} -spike, niederschwelliges Ca^{2+} -Potential; PIP_2 Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat; THA Tetrahexylammonium

sion dieser Kanäle auf der Zelloberfläche verschiedene physiologische, aber auch pathophysiologische Stimuli notwendig sind. Zusätzliche inhibitorische Eingänge erhalten die thalamischen Schaltneurone von den GABAergen Neuronen des NRT. Erste quantitative PCR-Studien zur $\text{K}_{2\text{P}}$ -Genexpression in NRT-Neuronen zeigen eine hohes Expressionsniveau für TWIK-1- sowie geringere Level von TASK-1- und TREK-1-Kanaltranskripten. Immunhistochemisch konnte die Expression von TREK-1-Kanälen auf GAD67-GFP-positiven Zellen im NRT von Mäusen bestätigt werden [2]. Für diesen thalamischen Zelltyp stehen funktionelle Analysen ebenfalls noch aus.

Nicht-neuronale Zelltypen des ZNS besitzen funktionell exprimierte $\text{K}_{2\text{P}}$ -Kanäle. TREK-1- und TREK-2-Kanäle generieren in hippocampalen Astrozyten der Maus einen Auswärtsstrom. Dabei fördern TREK-1-Kanäle die astrozytäre Glutamat-Freisetzung. Immunhistochemische Analysen von Hippocampus-Biopsien, die Patienten mit Temporallappenepilepsie entnommen wurden, zeigen verstärkte TASK-1-Expression auf Astrozyten und TASK-3-Expression sowohl auf Astrozyten als auch Mikrogliazellen, während beide Kanäle in Kontrollgewebe vorwiegend auf Neuronen zu finden sind. Auch die myelinbildenden Oligodendrozyten exprimieren TASK-1-Kanäle, die in einem Mausmodell unter hypo-

xischen Bedingungen zum oligodendroglialen Zellschaden beitragen. Der Kenntnisstand über die Rolle der $\text{K}_{2\text{P}}$ -Kanäle auf nicht-neuronalen Zellen im Gehirn ist noch sehr begrenzt. Auch in Anbetracht der zentralen Rolle, die Gliazellen für die Aufrechterhaltung und Funktionalität von Neuronen erfüllen, sind weitere Studien unerlässlich.

Die mögliche Rolle der $\text{K}_{2\text{P}}$ -Kanäle bei der Entstehung thalamokortikaler Dysrhythmien ist zukünftig weiter zu erforschen, da hierdurch neue pharmakologische Zielstrukturen charakterisiert werden könnten. Für die Behandlung der Schizophrenie werden bereits Kalium-Kanalöffner eingesetzt. Wie diese Pharmaka wirken und ob sie ihre Wirkung durch einen verstärkten Kalium-Strom in Teilen des Thalamus vermitteln, ist bislang unbekannt. Die Inhibition von TREK-1- und TASK-3-Kanälen als therapeutische Strategie zur Behandlung von Depressionen wird ebenfalls diskutiert, was einen möglichen Beitrag der $\text{K}_{2\text{P}}$ -Kanäle bei affektiven Störungen hervorhebt. So scheinen $\text{K}_{2\text{P}}$ -Kanäle potenzielle Zielstrukturen von Pharmaka zu sein, deren Anwendung über die Anästhesie hinausgeht.

Die Etablierung von $\text{K}_{2\text{P}}$ -Kanälen als therapeutische Zielstrukturen wird derzeit noch durch den Mangel an geeigneten experimentellen Werkzeugen erschwert. Bislang stehen nur wenige zelltypspezifische oder induzierbare transgene Mauslinien zur Verfügung, die Einblicke in die zelltyp- oder entwicklungsabhängige Funktion von $\text{K}_{2\text{P}}$ -Kanälen gewähren würden. Auch stehen nur wenige selektive Kanalmodulatoren für pharmakologische Experimente und als potenzielle Therapeutika zur Verfügung. Die Mehrzahl der erhältlichen Substanzen übt eine hemmende Wirkung aus, ist semi-selektiv und erlaubt daher keine Unterscheidung der Kanalsubtypen. Rezent wurden die ersten Kristallstrukturen von $\text{K}_{2\text{P}}$ -Kanälen (TWIK-1, TRAAK) veröffentlicht. Diese Studien verbessern nicht nur unser biophysikalisches Verständnis der Kanäle, sondern vereinfachen zukünftig auch die Entwicklung neuer spezifischer Modulatoren.

Auch fast 20 Jahre nach der Entdeckung dieser Kanalfamilie gibt es noch

viele Aspekte der K_{2P} -Kanalphysiologie, die unverstanden sind. Nach Aufklärung der muskarinischen Inhibition von TREK-1-, TASK-1- und TASK-3-Kanälen werden weitere Studien notwendig sein, um die G-Protein-vermittelten Signalwege und ihre Auswirkungen auf verschiedene K_{2P} -Kanäle nachvollziehbar zu machen. Zudem gibt es noch offene Fragen zur Physiologie der Dimerisierung der Kanaluntereinheiten. Sowohl Homo- als auch Heterodimere können einen funktionellen K_{2P} -Kanal bilden. In den letzten Jahren sind immer mehr mögliche Heterodimer-Kombinationen bekannt geworden (THIK-1/THIK-2; TASK-1/TASK-3; TWIK-1/TASK-1 bzw. TASK-3; TWIK-1/TREK-1). Die physiologische Relevanz dieser variablen Kanalzusammensetzung ist jedoch noch weitgehend unbekannt.

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. P. Ehling

Klinik für Allgemeine Neurologie
Universität Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster
petra.ehling@uni-muenster.de

Dr. rer. nat. Petra Ehling geb. 1982 in Gronau/Westfalen. Diplom (Biologie, 2006) an der Universität Köln und Promotion (Dr. rer. nat., 2010) an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Seit 2011 wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik für Allgemeine Neurologie des Universitätsklinikums Münster. Ihr wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt auf der Charakterisierung der Rolle von K_{2P} -Kanälen auf verschiedenen pathophysiologisch relevanten Zelltypen (Neurone, Immunzellen, Oligodendrozyten) bei der Entstehung der Multiplen Sklerose. Oppenheim-Forschungspreis 2013.

Dr. med. Stefan Bittner geb. 1983 in Erlangen. Studium der Biomedizin (B.Sc., 2007) und Humanmedizin (2010) in Würzburg. Promotion zum Dr. med. (2012) an der Universität Würzburg. Seit 2011 Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für Allgemeine Neurologie an der Universitätsklinik Münster. Seit 2012 Leiter der Nachwuchs-Forschungsgruppe für experimentelle Neuroimmunologie, insbesondere zur Rolle von Ionenkanälen im Rahmen von autoimmuner Neuroinflammation. Preise: Sobek-Preis für Multiple Sklerose-Forschung (2014), Stipendium für Postdoktoranden der Daimler und Benz Stiftung (2014), Oppenheim-Forschungspreis (2013).

Dr. rer. nat. Sven G. Meuth geb. 1977 in Limburg a. d. Lahn. Studium der Medizin und Neurobiologie in Magdeburg, Basel und Dallas. Promotion zum Dr. med. (2005) und Dr. rer. nat. (2007) an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Seit 2010 W3-Professur für Neuropathophysiologie am Institut

für Physiologie I und seit 2013 stellvertretender Direktor der Klinik für Allgemeine Neurologie an der Universitätsklinik Münster. Von 2005 bis 2010 Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg. Preise: Heinrich Pette-Preis (2014), Pro-Scientia-Förderpreis der Eckhart-Buddecke-Stiftung (2013), Forschungspreis der Maria-Möller-Stiftung (2012), Oppenheim Forschungspreis (2010), Sobek-Preis für Multiple Sklerose-Forschung (2010), u. a. Forschungsgebiete: Mechanismen der autoimmun-entzündlichen Neurodegeneration.

Dr. rer. nat. Thomas Budde geb. 1962 in Hagen/Westfalen. Diplom (Biologie, 1990) und Promotion (Dr. rer. nat., 1993) an der Ruhr-Universität Bochum. Von 1993 bis 1995 Forschungsaufenthalt an der University of Iowa, anschließend bis 1997 Helmholtz-Stipendiat des BMBF. 1997–2005 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Physiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Habilitation im Fach Physiologie im Jahr 2000. Auszeichnung mit dem Novartis-Preis für therapeutische Forschung im Jahr 2002. Seit 2005 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Physiologie I der Westfälischen Wilhelms-Universität. 2007 Ernennung zum außerplanmäßigen Professor. Der wissenschaftliche Schwerpunkt liegt auf der molekularen und zellulären Analyse der Funktion und Dysfunktion des thalamokortikalen Systems.

Danksagung. Wir danken Frau Heike Blum für die exzellente grafische Illustration.

Literatur

1. Bayliss DA, Barrett PQ (2008) Emerging roles for two-pore-domain potassium channels and their potential therapeutic impact. *Trends Pharmacol Sci* 29:566–575
2. Bista P, Cerina M, Ehling P, Leist M, Pape HC, Meuth SG, Budde T (2014) The role of two-pore-domain background $K(+)K_{2P}$ channels in the thalamus. *Pflugers Arch* 467(5): 895–905
3. Bista P, Pawlowski M, Cerina M, Ehling P, Leist M, Meuth P, Aissaoui A, Borsotto M, Heurteaux C, Decher N, Pape HC, Oliver D, Meuth SG, Budde T (2015) Differential phospholipase C-dependent modulation of TASK and TREK two-pore domain $K(+)K_{2P}$ channels in rat thalamocortical relay neurons. *J Physiol* 593.1:127–144
4. Bittner S, Ruck T, Schuhmann M, Herrmann A, Maati H, Bobak N, Göbel K, Langhauser F, Stegner D, Ehling P, Borsotto M, Pape H-C, Nieswandt B, Kleinschnitz C, Heurteaux C, Galla H-J, Budde T, Wiendl H, Meuth S (2013) Endothelial TWIK-related potassium channel-1 (TREK1) regulates immune-cell trafficking into the CNS. *Nat Med* 19:1161–1165
5. Enyedi P, Czirják G (2010) Molecular background of leak $K(+)K_{2P}$ currents: two-pore domain potassium channels. *Physiol Rev* 90:559–605
6. Goldstein S, Bockenhauer D, O’Kelly I, Zilberberg M (2001) Potassium leak channels and the KCNK family of two-P-domain subunits. *Nature reviews. Neuroscience* 2:175–184
7. Lesage F (2003) Pharmacology of neuronal background potassium channels. *Neuropharmacology* 44:1–7
8. Lesage F, Lazdunski M (2000) Molecular and functional properties of two-pore-domain potassium channels. *Am J Physiol Renal Physiol* 279:R801
9. Llinás R, Steriade M (2006) Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *J Neurophysiol* 95:3297–3308
10. Mathie A (2007) Neuronal two-pore-domain potassium channels and their regulation by G protein-coupled receptors. *J Physiol* 578:377–385
11. Patel AJ, Honore E, Lesage F, Fink M, Romey G, Lazdunski M (1999) Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background $K(+)K_{2P}$ channels. *Nat Neurosci* 2:422–426
12. Sherman S, Guillery R (2006) Exploring the Thalamus and its role in cortical function, 2nd ed. The MIT Press, Cambridge