

Zusammenfassung

Ionenkanäle sind Proteine, die ionendurchlässige Poren in der Zellmembran bilden und auf diese Weise das Membranpotential von Zellen beeinflussen. Hyperpolarisationsaktivierte und zyklisch Nukleotid-gesteuerte Kanäle (HCN-Kanäle) gehören zur Familie der spannungsgesteuerten Ionenkanäle und bestehen aus vier identischen Untereinheiten. Die Untereinheiten haben einen modularen Aufbau aus jeweils einer Spannungssensordomäne (VSD), einer Porendomäne (PD) und einer intrazellulären Bindestelle für zyklische Nukleotide (CNBD). Die PD enthält die Ionenpore und den Selektivitätsfilter, der aus einem konserviertem Motiv (CIGYG) besteht, das HCN-Kanäle selektiv für Natrium- und Kaliumionen macht. Vor Kurzem wurde in Spermien des Zebrafisches ein neuer HCN-Kanal (HCNL1) mit einer außergewöhnlichen Selektivitätsfiltersequenz identifiziert.

Im Rahmen dieser Arbeit habe ich den HCNL1-Kanal mit elektrophysiologischen Methoden charakterisiert und wesentliche Unterschiede zu klassischen HCN-Kanälen entdeckt. Überraschenderweise leitet HCNL1 selektiv Protonen (H^+ -Ionen). Ströme anderer Ionen konnten mit der Patch-Clamp-Technik nicht nachgewiesen werden. Anhand von Mutagenese- und pharmakologischen Eingriffen an HCNL1 konnte ich zeigen, dass Protonen nicht durch die PD, sondern durch die VSD geleitet werden. Im S4-Segment der VSD gibt es ein Methionin (M169), dessen homologe Position in allen anderen HCN-Kanälen durch ein Arginin besetzt ist. Im HCNL1-Kanal spielt M169 eine entscheidende Rolle für die Protonenleitfähigkeit.

HCNL1-Kanäle existieren auch in anderen karpfenartigen Süßwasserfischen. Ich konnte bei den HCNL1-Kanälen des Karpfens sowie eines chinesischen Höhlenfisches Protonenleitfähigkeit nachweisen. Die evolutionäre Entstehung eines hochselektiven Protonenkanals aus den „klassischen“ HCN-Kanälen ist möglicherweise von physiologischer Bedeutung in Spermien von Süßwasserfischen. Natrium ist im Süßwasser nur in extrem geringen Konzentrationen vorhanden. Protonen hingegen könnten durch HCNL1-Kanäle aus dem Süßwasser in Spermienzellen strömen und sie dabei depolarisieren, was wiederum wichtig für die intrazelluläre Signalkaskade sein könnte, die die Spermienmotilität steuert.