

# La excitabilidad neuronal y los canales de potasio

Hugo Solís<sup>1</sup>, Estela López-Hernández<sup>2</sup>, David Cortés-Gasca<sup>3</sup>

## RESUMEN

Este trabajo de revisión presenta una visión de la relación de los canales de potasio y excitabilidad neuronal. Los datos de los canales se tomaron de las Reuniones Internacionales de Farmacología y se resumieron en cuatro tablas que muestran el nombre, nomenclatura, función fisiológica y distribución en el sistema nervioso central, así como la corriente y fisiopatología asociadas. En el documento también se mencionan aspectos fundamentales de la excitabilidad neuronal y se relacionan con la funcionalidad de los canales de potasio como mecanismo básico de la actividad neuronal. Se concluye que un mejor conocimiento acerca de cómo los canales de potasio regulan el disparo neuronal podría llevarnos al entendimiento de los trastornos de los canales de membrana o canalopatías.

**Palabras clave:** canales de potasio, corriente M, excitabilidad neuronal, funcionalidad.

## NEURONAL EXCITABILITY AND POTASSIUM CHANNELS

### ABSTRACT

This review article present an overview of the relationship of the potassium channels and neuronal excitability. Available data coming from the International Union of Pharmacology was review and a summary was constructed as a table showing the name, nomenclature, physiological function, central nervous system distribution, current associated and physiopathology. Also some fundamental aspects about excitability are mentioned and related with the functionality of potassium channels to the basic mechanisms of neuronal activity. We conclude that a better knowledge about how potassium channels regulate neuronal firing

could lead to better understanding the disorders of membrane channels or channelopathies.

**Key words:** potassium channels, M-current, neuronal excitability, functionality.

La mayoría de nuestras actividades y funciones dependen del correcto funcionamiento del sistema nervioso. Las neuronas al igual que las células musculares, generan y transmiten información mediante cambios rápidos y transitorios en la diferencia del potencial a través de su membrana celular, proceso que produce señales eléctricas discontinuas. La generación y propagación de estas señales o respuestas se logra por la presencia de canales iónicos en la superficie de las neuronas. Los canales son proteínas integrales de membrana. Forman poros que permiten el paso selectivo de iones entre el interior y exterior de las células. El flujo de iones a través de tales conductos genera una corriente eléctrica. Aunque se descubrieron inicialmente en las células nerviosas y musculares, los canales iónicos se hallan en todos los tipos celulares, incluidos linfocitos, espermatozoides y células que forman tejidos o glándulas. En las glándulas desempeñan un destacado papel funcional, que abarca desde la proliferación y diferenciación celular hasta la secreción de hormonas. Los canales iónicos tienen importancia fundamental en la fisiología y patología de los seres vivos, y constituyen una de las principales dianas de diversos fármacos. Gracias a los avances de la genética, la bioquímica y la electrofisiología

*Recibido: 3 marzo. Aceptado: 2 abril 2008.*

<sup>1</sup>Laboratorio de Neurofisiología. <sup>2</sup>Departamento de Anatomía. <sup>3</sup>Facultad de Medicina, UNAM. Correspondencia: Hugo Solís. Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad Universitaria. Edificio B, 4° piso. Departamento de Anatomía. Laboratorio de Neurofisiología. Col. Copilco-Universidad. 04510 México, D.F. E-mail: hugosol@servidor.unam.mx

logía sabemos que ciertas alteraciones en su función provocan diversas enfermedades que en la actualidad conocemos como canalopatías, es decir, patologías asociadas a los canales iónicos. Unas son adquiridas, por ejemplo, resultantes de una reacción inmunitaria o causadas por una toxina. Otras son hereditarias, desencadenadas por mutaciones en los genes que codifican las subunidades proteicas que constituyen el canal. El impacto que tiene el entendimiento de las canalopatías se debe a que determinadas alteraciones específicas en la funcionalidad del canal acarrear consecuencias letales.

En este artículo hacemos una revisión sobre los canales catiónicos selectivos a potasio ( $K^+$ ) y su participación en la excitabilidad neuronal. El objetivo es difundir el conocimiento que se tiene al respecto para que nos sirva de base para el entendimiento de las diversas alteraciones en la excitabilidad neuronal.

#### *Generalidades sobre excitabilidad neuronal*

Desde 1952 con Hodgkin y Huxley, hablamos de excitabilidad como la propiedad funcional que tienen ciertas células para generar respuestas eléctricas ante los estímulos que reciben. Dicha propiedad es fundamental para el procesamiento de la información en los organismos multicelulares, y las respuestas varían desde una o varias espigas hasta patrones repetitivos o irregulares de descargas. La variabilidad de estas respuestas está dada por las propiedades de los diferentes tipos celulares, por la morfología y la distribución de los canales iónicos en la membrana celular; así, como por las propiedades de la red neuronal. Es importante recordar que las membranas celulares son permeables a más de un ión y existe un potencial de equilibrio para cada uno de ellos. En las neuronas las descargas eléctricas conforman el lenguaje principal del sistema nervioso (SN), y se generan porque las células presentan cambios en su estado o potencial de reposo que en realidad es un estado de equilibrio dinámico. Como sabemos, el mecanismo de transmisión de la información en el SN se basa en cambios más o menos bruscos del potencial de la membrana, cambios que llamamos potenciales de acción o potenciales sinápticos. Además no olvidemos que el potencial de reposo es el potencial del que emerge el potencial de acción y al cual este último regresa cuando la neurona ha disparado. Aunque la mayor parte de las neuronas en reposo son mucho más permeables al  $K^+$  que a otros iones, en realidad el potencial de reposo de las neuronas suele ser sustancialmente más positivo que el potencial de equilibrio para el  $K^+$ . Esto se explica porque las mem-

branas neuronales en reposo también son permeables al sodio ( $Na^+$ ), al cloruro ( $Cl^-$ ) y algunas quizás también al calcio ( $Ca^{2+}$ ). Esta característica está dada por los canales iónicos pasivos llamados también canales de fuga, que son los que están quizás abiertos, y regulan las conductancias (facilidad de la membrana para transportar corriente eléctrica mediante los iones) de reposo, mismas que son independientes del voltaje y rectificadoras salientes. Estas conductancias y permeabilidades (medida de la facilidad con que un ión pasa a través de la membrana) de reposo son un mecanismo primordial para el control de la excitabilidad neuronal. Las células excitables también poseen receptores o canales iónicos tipo compuerta de voltaje y otros más tipo compuerta de ligando. La presencia de canales dependientes del voltaje abiertos en reposo tiene gran importancia en la excitabilidad de las neuronas ya que, acercan o alejan dicho reposo del potencial umbral para la generación de potenciales de acción. De modo tal que el concepto que definía el potencial de membrana en reposo como un equilibrio dinámico estable se empieza a considerar como un equilibrio dinámico inestable. Este cambio supone una modificación trascendental en la manera de abordar el estudio de los mecanismos de excitabilidad neuronal. Entre los canales iónicos, los de  $K^+$  son los que permiten la difusión pasiva y selectiva de iones  $K^+$  a través de la membrana plasmática, tienen una importante función reguladora de la frecuencia de descarga neuronal, en especial los voltaje dependientes ( $K_v$ ) y los activados por  $Ca^{2+}$  ( $K_{Ca}$ )<sup>1-5</sup>. En la actualidad conocemos un buen número de canales iónicos dependientes del voltaje que están parcialmente abiertos en reposo y, además, algunos de ellos se modulan por neurotransmisores. El número de canales dependientes del voltaje que están abiertos en reposo representa por lo general una pequeña proporción del total que hay en la membrana. Aunque la corriente que generan en reposo suele ser pequeña, no es en absoluto despreciable, ya que la resistencia total de la membrana suele ser muy alta en estas condiciones (pocos canales abiertos), de modo que una corriente pequeña (unas decenas de picoamperios (pA)) puede representar un cambio de voltaje importante. De forma general, la corriente de  $K^+$  activa en reposo tiende a hiperpolarizar a la membrana. Además, las corrientes dependientes del voltaje influyen sobre el valor del potencial de membrana y, a su vez, el valor del potencial de membrana influye sobre la fuerza que estas corrientes pueden ejercer, es obvio que la cantidad de canales dependientes del voltaje abiertos cambia con el voltaje<sup>4</sup>.

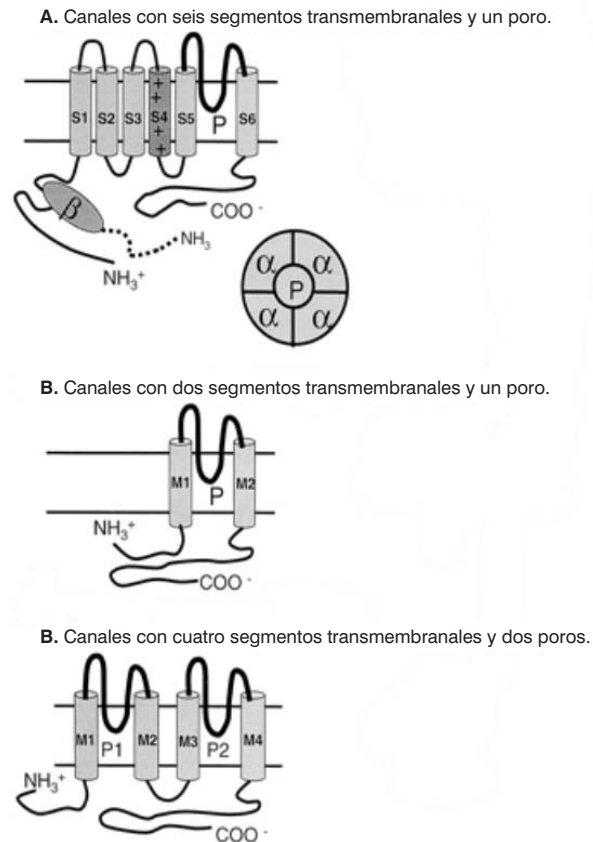
### Generalidades sobre los canales catiónicos selectivos a $K^+$

Entre los canales iónicos, los selectivos a  $K^+$  constituyen una familia diversa y ubicua de proteínas de membrana. Están presentes tanto en células excitables como no excitables. Juegan un papel clave en procesos tales como la respuesta inmune y la diferenciación celular, en los procesos de señalización celular ya que regulan la liberación de neurotransmisores, frecuencias cardiacas, secreción de insulina, la excitabilidad neuronal, el transporte de electrolitos en el epitelio, en la contracción del músculo liso, regulación del volumen celular y la muerte celular. Se conocen más de 70 genes para canales de  $K^+$  en el genoma humano, y más de 75 se han identificado en mamíferos de los cuales la mayoría se expresan en el SN<sup>3,6,7</sup>. Los canales de  $K^+$  son proteínas atravesadas de membrana que selectivamente conducen los iones de  $K^+$  a través de la membrana en función del gradiente electroquímico a una frecuencia de  $10^6$  a  $10^8$  iones/seg. En su mayoría generan corrientes salientes persistentes o que se inactivan lentamente. Son los que modulan el nivel umbral, frecuencia y latencia de disparo en las células excitables. Además poseen características particulares como son: **1.** Tienen una vía o poro permeable al agua que permite que los iones de  $K^+$  fluyan a través de la membrana celular; **2.** Tienen un filtro selectivo específico para el  $K^+$  y **3.** Tienen un mecanismo de compuerta que sirve de interruptor para la conformación abierta y cerrada del canal<sup>7-9</sup>. Los canales de  $K^+$  se han clasificado de manera general en tres grandes familias con base en la homología de su estructura (figura 1) y sus características biofísicas<sup>3,7</sup>.

#### Clasificación de los canales catiónicos selectivos a $K^+$

##### I. Canales con seis/siete segmentos transmembranales y un poro (6-7 STM/ 1P). A esta familia corresponden:

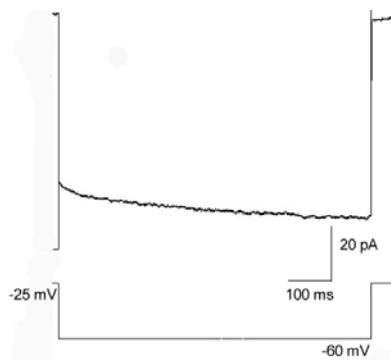
**I.1. Los canales de  $K^+$  voltaje dependientes ( $K_V$ ):** constituyen la mayor familia de canales de  $K^+$  y como su nombre lo indica son canales específicos para  $K^+$  y sensibles a los cambios de voltaje del potencial de membrana celular. Desempeñan un papel muy importante durante el potencial de acción, en especial al regresar a la célula despolarizada a su estado de reposo. Es un grupo muy diverso de canales y de acuerdo con las secuencia de aminoácidos incluye a las familias  $K_V$  1-9 y  $K_V$  10-12 (tabla 1). Entre otros nombres con los que se conocen algunos de los grupos de canales que integran esta familia están: Shaker, Shab, Shaw, Shal, KCNC, KCNQ1-5, KCNS, KCNH o HERG.



**Figura 1.** Representación esquemática de la clasificación estructural de los canales de  $K^+$ . **A.** Corresponde a los canales voltaje dependientes de  $K^+$  ( $K_V$ ) y a los activados por  $Ca^{2+}$  ( $K_{Ca}$ ). Están compuestos de cuatro subunidades y cada una contiene seis segmentos transmembranales y un poro (6 STM/1P). La subunidad S4 corresponde al sensor de voltaje. **B.** Son los canales que en su estructura tienen dos subunidades transmembranales y un poro (2 STM/1P). Incluye a los canales rectificadores entrantes ( $K_{IR}$ ). **C.** Son los canales con cuatro subunidades y dos poros (4STM/2P). Corresponde a una clase de canales de  $K^+$  con dos lazos P1 y P2 ( $K_{2P}$ ). Para una descripción más detallada de las diferentes familias de canales véase las tablas 1 a 4 (modificada de Shien CC, Coghlan M., Sullivan JP. and Gopalakrishnan M. 2000).

En el sistema nervioso central (SNC) las corrientes que se establecen a través de estos canales son de varios tipos entre las que están: **1.** Voltaje dependientes:  $I_A$  (de transiente rápido),  $I_D$  (retardada),  $I_K$  (rectificadora tardía) e  $I_M$  (activada por la despolarización y no inactivante). **2.** Rectificadoras tardías y **3.** Rectificadoras salientes<sup>10-12</sup>. En la figura 2 mostramos un ejemplo de la  $I_M$  obtenida en una célula piramidal del hipocampo (CA1).

**I.2 Los canales de  $K^+$  activados por  $Ca^{2+}$  ( $K_{Ca}$ ):** constituye el segundo mayor grupo de canales selectivos al  $K^+$ . Se han clasificado de acuerdo con sus conductancias en BK o Maxi K (conductancia grande), IK (conductancia intermedia) y SK (conductancia



**Figura 2.** Corriente provocada por un protocolo de pulsos de voltaje (parte inferior de la figura, se ilustra sólo un pulso) en una célula piramidal del hipocampo CA1. Los registros se obtuvieron bajo la modalidad de *whole-cell* a temperatura ambiente. Registro obtenido en nuestro laboratorio.

pequeña) (*big, intermediate and small* respectivamente) e incluye 5 grupos ( $K_{Ca}$  1-5). Aunque la mayor parte de estos canales son insensibles al voltaje y activados por las bajas concentraciones de  $Ca^{2+}$  intracelular, algunos son activados por el voltaje y el  $Ca^{2+}$  intracelular, y otros se activan por el  $Na^+$  y  $Cl^-$  intracelular. Las corrientes de  $K_{Ca}$  descritas principalmente en el hipocampo son la  $I_C$  (rápida),  $I_{CT}$  (de transiente rápido) y la  $I_{AHP}$  (lenta). (tabla No. 2)<sup>1,12-14</sup>.

**II. Canales con dos segmentos transmembranales y un poro (2 STM/ 1P):** corresponde a la familia de canales de  $K^+$  rectificadores entrantes ( $K_{IR}$ ) o KCNJ: estos canales tienen un papel funcional muy importante en diversos órganos como el encéfalo, corazón, riñón, células endocrinas, oídos y retina. Se les han llamado rectificadores entrantes porque tienen corriente rectificadora (cargas positivas) en dirección entrante, es decir que bajo potenciales electroquímicos iguales pero opuestos estos canales dejan pasar más corriente hacia el interior que hacia el exterior de la célula. Cuando el potencial de membrana empieza a ser menos negativo (despolarización celular) el canal se bloquea y el flujo saliente de  $K^+$  es limitado. Con base en la secuencia de aminoácidos se conocen 7 subfamilias de  $K_{IR}$  en el humano ( $K_{IR}$  1-7). En el SNC las corrientes descritas para esta familia de canales son las  $I_{K1}$  (rectificadora entrante),  $I_{GIRK}$  (activada por proteínas G),  $I_{KIR 4.1}$  (dependiente de ATP) y la  $I_{K(ATP)}$  (sensible a ATP) (tabla 3)<sup>12,15,16</sup>.

**III. Canales con cuatro segmentos transmembranales y dos poros (4STM / 2P):** es una familia que incluye a 15 miembros de canales de  $K^+$  de dos poros ( $K_{2P}$  1-7, 9, 10, 12, 13, 15-17). También se les denomina como canales: TASK, TWIK, TALK, TREK, THIK o KCNK. Desde el punto de vista electrofisiológico se les conoce

**Tabla 1.** Canales de potasio voltaje dependientes ( $K_V$ ) identificados a nivel del SNC<sup>10,11</sup>.

Nombre del canal	Función fisiológica a nivel del SNC	Distribución del canal en el SNC	Corriente asociada	Fisiopatología asociada
$K_{V1.1}$	Mantienen el potencial de membrana y modulan la excitabilidad neuronal	Encéfalo, retina.	Voltaje dependiente	Ataxia episódica con miokimia
$K_{V1.2}$	Mantienen el potencial de membrana y modulan la excitabilidad neuronal	Tallo encefálico, cerebelo, colículos superior e inferior, hipocampo, tálamo, corteza cerebral, estriado, bulbo olfatorio, médula espinal, células de Schwann	Rectificadora tardía	No establecida
$K_{V1.3}$	Regulan el potencial de membrana y la señalización del $Ca^{2+}$ en los oligodendrocitos	Colículos superior e inferior, bulbo olfatorio, tallo encefálico,	Voltaje dependiente y rectificadora tardía	No establecida
$K_{V1.4}$	Regulan la poshiperpolarización neuronal	Bulbo olfatorio, estriado, hipocampo, colículos superior e inferior, corteza cerebral, tallo encefálico, ganglios basales.	$I_A$	No establecida a nivel del SNC
$K_{V1.5}$	Mantienen el potencial de membrana que modula la excitabilidad neuronal	Hipocampo y células de corteza (oligodendrocitos, microgliá y células de Schwann).	Voltaje dependiente y rectificadora tardía	No establecida
$K_{V1.6}$	Regulan el potencial de membrana neuronal.	Encéfalo, astrocitos y oligodendrocitos	Rectificadora tardía	No establecida en humanos
$K_{V2.1}$	Mantienen el potencial de membrana y modulan la excitabilidad neuronal.	Corteza cerebral, hipocampo, cerebelo, bulbo olfatorio, somas y dendritas neuronales, células de Schwann	Rectificadora tardía en neuronas del hipocampo y globo pálido	No establecida a nivel del SNC
$K_{V2.2}$	Mantienen el potencial de membrana y modulan la excitabilidad neuronal.	Bulbo y tubérculo olfatorio, corteza, hipocampo, cerebelo, hipotálamo, ventrículos lengua y neuronas simpáticas	No determinada	No establecida
$K_{V3.1}$	Importantes para la alta frecuencia de disparo de la audición y para las espigas rápidas de las interneuronas GABAérgicas	Cerebelo, globo pálido, núcleos subtalámicos, sustancia negra, núcleo reticular talámico, interneuronas del hipocampo, colículo inferior, cóclea y núcleo vestibular	Rectificadora tardía.	No establecida en humanos
$K_{V3.2}$	Importantes para la alta frecuencia de disparo y las espigas rápidas de las interneuronas GABAérgicas. Para la liberación de GABA a través de la duración del potencial de acción en las terminales presinápticas y para la modulación de la PKA <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Neocorteza, hipocampo, caudado, proyecciones talamocorticales	Rectificadora tardía.	Susceptibilidad para crisis epilépticas (demostrado en ratones)
$K_{V3.3}$	No establecida	Encéfalo, células de Purkinje, motoneuronas del SNC, tallo cerebral auditivo, neuronas cerebelosas sensoriales, núcleo central auditivo, epitelio de la córnea y el cristalino.	$I_A$	Ataxia, aumento en la locomoción y mioclonía (demostrado en ratones)
$K_{V4.1}$	No establecida	Encéfalo del feto, del niño y del adulto	$I_A$	No establecida
$K_{V4.2}$	Bloquean la propagación retrógrada de los potenciales de acción de las neuronas hipocámpales de CA1.	Cerebelo, hipocampo, tálamo, núcleo medial de la habénula, corteza cerebral, ganglios basales, tallo encefálico, dendritas y somas neuronales, núcleo coclear.	$I_A$	La expresión de estos canales en las células granulares del giro dentado del hipocampo, reduce la expresión de actividad epiléptica
$K_{V5.1}$	Modifican las propiedades de conducta de los canales $K_{V2}$ y $K_{V2.2}$	Encéfalo	Voltaje dependiente	No establecida
$K_{V6.3}$	Modifican/silencian, coensamblados con los $K_{V2.1}$	Hipocampo, núcleo caudado, lóbulo frontal, hipotálamo, sustancia negra, médula espinal	No determinada	No establecida



Nombre del canal	Función fisiológica a nivel del SNC	Distribución del canal en el SNC	Corriente asociada	Fisiopatología asociada
Kv6.4	Regulan el potencial de membrana y la frecuencia de acción por la modulación de las corrientes rectificadoras tardías	Encéfalo	No determinada	No establecida
Kv7.2	Determinan la excitabilidad subumbral de las neuronas.	Encéfalo del feto, del niño y del adulto, ganglios simpáticos, ojo	IM	Convulsiones neonatales familiares benignas con mioclonía
Kv7.3	Determinan la excitabilidad subumbral de las neuronas.	Encéfalo, retina, ojo	IM	Convulsiones neonatales familiares benignas
Kv7.4	Median los flujos salientes de K <sup>+</sup> de las células pilosas externas	Células pilosas externas de la cóclea, órganos vestibulares, núcleos auditivos del tallo encefálico.	IK	Sordera tipo 2 no sindrómica autosómica dominante
Kv7.5	Determinan la excitabilidad subumbral de las neuronas	Encéfalo, ganglios simpáticos	IM	Se han identificado variantes en los alelos
Kv8.1	Regulan el potencial de membrana y la frecuencia de acción por la modulación de las corrientes rectificadoras tardías. Modulan la actividad de los canales K <sub>v2.1</sub> y K <sub>v2.2</sub> por cambios en la cinética y en los niveles de expresión y, por los cambios en la mitad del potencial de inactivación a valores más polarizados.	Encéfalo del niño y del adulto, láminas II, IV y VI de la corteza cerebral, regiones CA1-CA4 del hipocampo	No establecida	No establecida
Kv9.1	Regulan el potencial de membrana y la frecuencia de acción por la modulación de las corrientes rectificadoras tardías. Modulan la actividad de los canales K <sub>v2.1</sub> y K <sub>v2.2</sub> por cambios en la cinética y en los niveles de expresión y, por los cambios en la mitad del potencial de inactivación a valores más polarizados. Incrementan la conductancia del canal único del Kv2.1	Encéfalo del niño y del adulto, corteza frontal, epitelio del cristalino, bulbo olfatorio, corteza cerebral, hipocampo, habénula, núcleo amigdalino basolateral y cerebelo.	No establecida	No establecida
Kv9.2	Regulan el potencial de membrana y la frecuencia de acción por la modulación de las corrientes rectificadoras tardías. Modulan la actividad de los canales K <sub>v2.1</sub> y K <sub>v2.2</sub> por cambios en la cinética y en los niveles de expresión y, por los cambios en la mitad del potencial de inactivación a valores más polarizados. Incrementan la conductancia del canal único del Kv2.1	Encéfalo del niño y del adulto, retina, médula espinal, bulbo olfatorio, corteza cerebral, hipocampo, habénula, núcleo amigdalino basolateral y cerebelo.	No establecida	No establecida
Kv10.1	Participan en el control del ciclo celular y/o proliferación celular	Amígdala, núcleo caudado, corteza cerebral, cerebelo, putamen, hipocampo, lóbulos frontal, occipital y temporal, núcleos subtalámicos	Rectificadora tardía.	Se han asociado con carcinoma cervical humano
Kv10.2	No establecida	Lámina IV de la corteza cerebral, tálamo, colículo inferior, bulbo olfatorio y ciertos núcleos del tallo encefálico	Rectificadora saliente	No establecida
Kv11.2	No establecida	Encéfalo, hipocampo	No establecida	No establecida
Kv11.3	No establecida	Encéfalo, ganglios simpáticos, neuronas piramidales de CA1	No establecida	No establecida
Kv12.1	No establecida	Encéfalo, ganglios simpáticos.	No identificada	No establecida
Kv12.2	No establecida	Encéfalo del niño, corteza, amígdala, hipocampo (somatos de las células piramidales de CA1 y CA3 y en las células granulares del giro dentado), putamen, núcleo caudado	No establecida	No establecida
Kv12.3	No establecida	Encéfalo	No establecida	No establecida

**Tabla 2.** Canales de potasio activados por Ca<sup>2+</sup> (K<sub>Ca</sub>) identificados a nivel del SNC<sup>13,14</sup>.

Nombre del canal	Función fisiológica a nivel del SNC	Distribución del canal en el SNC	Corriente asociada	Fisiopatología asociada
K <sub>Ca1.1</sub>	Median la posthiperpolarización rápida en las neuronas. Sintonizan las propiedades eléctricas de las células cilindricas coelares no activas. Regulan la liberación de neurotransmisor en la presinápsis. Participan en la posthiperpolarización neuronal de los vertebrados	Cerebelo, habénula, estriado, bulbo olfatorio, neocortiza, células granulares y piramidales del hipocampo, células filares coelares	BK	Ataxia, defectos en la audición, incontinenia y distonía eréctil
K <sub>Ca1.2</sub>	Responsible de la posthiperpolarización neuronal de los vertebrados	Amígdala, hipocampo, núcleo caudado, encéfalo fetal, cerebelo, tálamo, sustancia negra, médula espinal, Médula espinal, hipocampo, cerebelo, amígdala, encéfalo fetal, cuerpo calloso, tálamo, núcleo caudado, sustancia negra	SK	No establecida
K <sub>Ca2.1</sub>	Participan en la posthiperpolarización neuronal de los vertebrados	Núcleo rojo, núcleos oculomotores, mesencefalo trigeminal, núcleo trapezoide, núcleo gigantocelular, núcleo vestibular, bulbo olfatorio, corteza frontal, hipocampo	SK y posiblemente son responsables de la I <sub>h</sub> en las neuronas del hipocampo.	Ataxia (demostrada en ratones)
K <sub>Ca2.2</sub>	No establecida	Núcleo rojo, núcleos oculomotores, mesencefalo trigeminal, núcleo trapezoide, núcleo gigantocelular, núcleo vestibular, bulbo olfatorio, corteza frontal, hipocampo	Selectiva al K <sup>+</sup> activada por el Na <sup>+</sup> y Cl <sup>-</sup> intracelular.	No establecida
K <sub>Ca2.3</sub>	No establecida	Bulbo olfatorio, núcleo supraquiasmático, hipocampo, corteza visual y somatosensorial. Tálamo, núcleos profundos del cerebelo, núcleos oculomotores, núcleo auditivo	Selectiva al K <sup>+</sup> activada por el Na <sup>+</sup> y Cl <sup>-</sup> intracelular e inhibida por ATP	No establecida

**Tabla 3.** Canales de K<sup>+</sup> rectificadores entrantes (K<sub>IR</sub>) identificados a nivel del SNC<sup>15,16</sup>.

Nombre del canal	Función fisiológica a nivel del SNC	Distribución del canal en el SNC	Corriente asociada	Fisiopatología asociada
K <sub>IR1.1</sub>	Mantienen el potencial de membrana en reposo	Tallo encefálico, tubérculo olfatorio, células granulares del giro dentado, caudoputamen, núcleo acumbens, colículo inferior, núcleo prefrontal anterior, núcleos profundos del mesencefalo	IK <sub>1</sub>	Síndrome de Andersen (ataques de debilidad del músculo y un ritmo irregular del corazón). No establecida
K <sub>IR1.2</sub>	Mantienen el potencial de membrana en reposo. Modulan la excitabilidad neuronal.	Cerebelo, tallo encefálico	IK <sub>1</sub>	No establecida
K <sub>IR1.3</sub>	Mantienen el potencial de membrana en reposo. Modulan la excitabilidad neuronal. Participan en mantener el potencial de membrana a niveles bajos en la región postsináptica, lo que es determinante para la actividad de los receptores ionotrópicos a glutamato y a los NMDA. Modulan el potencial de membrana cerca del E <sub>Cl</sub>	Tallo encefálico (después del día 22 embrionario), bulbo olfatorio, hipocampo, corteza, ganglios basales. Membrana postsináptica de sinapsis excitatorias	IK <sub>1</sub>	No establecida
K <sub>IR1.4</sub>	Participan en la hiperpolarización del potencial de membrana dependiente de receptor	Células nerviosas del corazón, neuronas colinérgicas en el estriado y núcleos de los nervios craneales, retina	No establecida	No establecida
K <sub>IR1.5</sub>	Participan en la formación del potencial postsináptico inhibitorio lento y probablemente en la inhibición postsináptica en el endotelio	Bulbo olfatorio, hipocampo, corteza, ganglios basales, células granulares del giro dentado, ganglios basales, tálamo, colículo inferior, cerebelo, núcleos pontinos, ventrículos	I <sub>KIR</sub>	Crisis espontáneas tónicas clónicas (demostrado en ratones)
K <sub>IR1.6</sub>	Participan en la hiperpolarización del potencial de membrana dependiente de receptor	Encéfalo	I <sub>KIR</sub>	No establecida a nivel del SNC
K <sub>IR1.7</sub>	Posiblemente activan los receptores muscarínicos de acetilcolina, los GABA <sub>A</sub> , los D <sub>2</sub> dopaminérgicos, los 5-HT <sub>1A</sub> , los de adenosina, somatostatina, encefalina y los $\alpha$ -adrenergicos	Islotes de Langerhans en la sustancia perforada anterior, cerebelo, habénula, corteza, células piramidales del hipocampo.	I <sub>KIR</sub>	No establecida
K <sub>IR1.8</sub>	Implicados en la amortiguación g <sub>l</sub> del K <sup>+</sup> del endotelio en general, en la homeostasis del K <sup>+</sup> en el cito plasmático. Contribuyen en el desarrollo de los oligodendrocitos y en la mielinización. Se ha propuesto que actúan como sensores de CO <sub>2</sub> en el tallo encefálico.	Glia, abundantes alrededor de los vasos sanguíneos y las sinapsis, en retina y oído.	IK <sub>1</sub>	Defectos en retina, pérdida de potenciales coelares, susceptibilidad a la epilepsia o resistencia a la hiperexcitabilidad
K <sub>IR1.9</sub>	Detectan el pH	Encéfalo, células de Müller y células GABAérgicas amacriadas de la retina, ligamento espiral de la pared lateral de la cóclea.	IK <sub>1</sub>	No establecida
K <sub>IR1.10</sub>	Detectan el oxígeno y la glucosa en el encéfalo, oligodendrocytes durante la liquemia cerebral	Encéfalo	I <sub>KIR10</sub>	No establecida a nivel del SNC
K <sub>IR1.11</sub>	Contribuyen al potencial de membrana en reposo	Células de Purkinje del cerebelo, células piramidales del hipocampo, píndos coroides, epitelio pigmentado de la retina.	IK <sub>1</sub>	No establecida

NMDA = N-metil-D-aspartato. GABA = ácido gama amino butírico. 5-HT = 5 hidroxitriptamina. ATP = adenosin trifosfato. E<sub>Cl</sub> = potencial de equilibrio del K<sup>+</sup>

como canales de fuga y son voltaje independientes, rectificadores entrantes o voltaje dependientes. Estos canales son reguladores de la excitabilidad pues están involucrados en la modulación del potencial de reposo de la membrana celular. Son regulados por diversos mecanismos entre los que están: la tensión de oxígeno, el pH, los lípidos, el estiramiento mecánico, los neurotransmisores y receptores acoplados a proteínas G. Son el blanco molecular de ciertos anestésicos volátiles y locales. Las corrientes descritas para estos canales en el SNC son rectificadoras entrantes, rectificadora abierta o voltaje dependiente (tabla 4)<sup>12,17-20</sup>.

### CONCLUSIONES

Las canalopatías son una familia de trastornos que afectan a la mayoría de los canales iónicos. Parece evidente que, tras la secuenciación del genoma humano, y con el progreso creciente de la genética molecular y la electrofisiología, el número y la hetero-

**Tabla 4.** Canales de potasio 2P ( $K_{2p}$ ) identificados a nivel del SNC<sup>17-20</sup>.

Nombre del canal	Función fisiológica a nivel del SNC	Distribución del canal en el SNC	Corriente asociada	Fisiopatología asociada
$K_{DP1.1}$	No establecida	Encéfalo	Rectificadora entrante	No establecida
$K_{DP2.1}$	No establecida	Encéfalo	Rectificadora entrante o Voltaje dependiente	Sensibilidad a la anestesia general e incremento en la vulnerabilidad a la isquemia y las lesiones por reperusión (demostrado en ratones)
$K_{DP3.1}$	No establecida	Encéfalo	Rectificadora entrante	No establecida
$K_{DP4.1}$	No establecida	Encéfalo	Rectificadora entrante	No establecida
$K_{DP5.1}$	Participan en la regulación del volumen celular	Encéfalo	Rectificadora entrante	No establecida
$K_{DP7.1}$	No establecida	Encéfalo	No establecida	No establecida
$K_{DP8.1}$	Al parecer se activan e inactivan instantáneamente al aplicar pulsos de voltaje	Cerebelo	No establecida	No establecida
$K_{DP12.1}$	No establecida	Encéfalo	No establecida	No establecida
$K_{DP13.1}$	No establecida	Encéfalo	Rectificadora entrante	No establecida
$K_{DP14.1}$	No establecida	Encéfalo	No establecida	No establecida
$K_{DP18.1}$	No establecida	Cerebelo, tallo encefálico, médula espinal	Rectificadora entrante	No establecida

geneidad de mutaciones en subunidades proteicas de canales iónicos que se vinculen a neuropatías aumentará; sobre todo por las familias de canales de los cuales aún desconocemos varios aspectos y por lo tanto no se han asociado con trastorno alguno. Como podemos darnos cuenta, los canales dependientes del voltaje selectivos para el  $K^+$  juegan un papel clave en la excitabilidad neuronal, ya que son los responsables de la repolarización de la membrana neuronal, tras el disparo de un potencial de acción e intervienen en la definición de la propagación unidireccional de los potenciales de acción. Por lo tanto, las alteraciones de los genes que codifican tales proteínas provocan estados de hiperexcitabilidad, como en el caso de las convulsiones neonatales familiares benignas que son neuropatías poco habituales y se caracterizan por convulsiones frecuentes. Aparecen después del segundo día de vida, para desvanecerse, de forma espontánea, a las pocas semanas. Entre episodios, los recién nacidos muestran una conducta normal. El pronóstico funcional del desarrollo psicomotor a largo plazo es bueno en todos los casos, si bien en un 14% de los pacientes puede manifestarse una epilepsia ulterior. Cuando esto acontece, la enfermedad debe atribuirse a mutaciones en dos canales de potasio codificados por los genes *KCNQ2* (tipo I) y *KCNQ3* (tipo II). En el gen *KCNQ2* neuronal y en el gen *KCNQ3* se han descrito varias mutaciones, que alteran la estructura del sensor de voltaje o el dominio C-terminal de la estructura de la proteína. Estas mutaciones al parecer determinan la falta de repolarización durante el potencial de acción, y se debe a una conducción anómala del ión  $K^+$  que explica la hiperexcitabilidad neuronal o epilepsia. ¿Por qué la neuropatía se manifiesta exclusivamente en la fase neonatal y desaparece algunas semanas después del nacimiento?. Se ha propuesto la existencia de una expresión diferencial de estos u otros canales durante el desarrollo embrionario y neonatal, las proteínas *KCNQ* tomarían así parte destacada en la primera semana de vida. El conocimiento ya adquiri-

do sobre la etiología de las canalopatías, y el que generaremos en los próximos años, permitirá disponer de métodos de diagnóstico precoz y tratamiento acertado y oportuno, lo que repercutirá en una menor incidencia y gravedad de las crisis sintomáticas asociadas. En principio, la única forma de corregir estas patologías genéticas es a través de la terapia génica, que implica la sustitución del gen mutado por otro nuevo. Ahora bien, mientras esto no sea del todo factible, habrá que recurrir a otros procedimientos para mitigar la gravedad de los síntomas. El diagnóstico precoz permite implantar terapias preventivas; por ejemplo aplicar tratamientos que disminuyan la excitabilidad del SNC ya sea potenciando los sistemas inhibidores o bloqueando los excitadores. Además, se pueden proponer estrategias regenerativas con células madre en aquellas patologías que presentan un componente neurodegenerativo importante. El diseño de mejores fármacos y por ende tratamientos más eficaces se traducirá en un incremento de la calidad de vida.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al ingeniero Ascención Ortíz Espinosa todo el apoyo técnico para la realización de los experimentos.

## REFERENCIAS

- Storm F. Potassium currents in hippocampal pyramidal cells. *Prog Brain Res* 1990; 83:161-87.
- Ganon WF. Tejido excitable: nervio. En Ganon WF. *Fisiología médica*. México: Manual Moderno. 2001.
- Girard Ch, Lesage F. Canaux  $K_{2p}$  neuronaux: aspects moléculaires et fonctionnels. *Med Sci* 2004; 20:544-9.
- Lamas J.A. Evolución del concepto de potencial de reposo neuronal. Aspectos básicos y clínicos. *Rev Neurol* 2005; 41(9):538-49.
- Klement G. Role of potassium channels in regulating neuronal activity. From the Nobel Institute of Neurophysiology. Department of Neuroscience. Karolinska Institutet. Stockholm, Sweden. 2007. [http://diss.kib.ki.se/2007/978-91-7357-315-3/\[06.12.2007\]](http://diss.kib.ki.se/2007/978-91-7357-315-3/[06.12.2007]).
- Villarreal A. Identificación y caracterización de proteínas y lípidos asociados a reguladores de la excitabilidad celular. 2004. <http://www.ehu.es/biofisica/esp/lineas.htm> [10.01.2008].
- Shien CC, Coghlan M, Sullivan JP, Gopalakrishnan M. Potassium Channels: molecular defects, diseases, and therapeutic opportunities. *Pharmacol Rev* 2000; 52:557-93.
- Galárraga E, Bargas J. Multiplicidad de conductancias iónicas en las células excitables. En: Muñoz-Martínez EJ, García X. *Compiladores fisiología células, órganos y sistemas*. Tomo I Fisiología Celular. Comunicación intercelular. Ediciones Científicas Universitarias. Serie Texto Científico Universitario. Secretaría de Salud. UNAM. CINVESTAV. IMSS. SMCF. FCE. México, 1998.
- Hille B. *Ionic Channels of Excitable Membranes*. 2ª ed. USA, Sinauer Associates INC, 1992.
- Wikipedia. voltage-gated potassium channel, <http://>

- www.answers.com/topic/voltage-gated-potassium-channel [25.01.2008].
11. Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, Lazdunski M, McKinnon D, Pardo LA, *et al.* International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol Rev* 2005; 57:473-508.
  12. Rogawski MA. KCNQ2/KCNQ3 K<sup>+</sup> channels and the molecular pathogenesis of epilepsy: implications for therapy. *TINS* 2000; 23(9):393-8.
  13. Wikipedia: calcium activated potassium channel. <http://www.answers.com/topic/calcium-activated-potassium-channel> [25.01.2008].
  14. Wei AD, Gutman GA, Aldrich R, Chandy KG, Grissmer S, Wulff H. International Union of Pharmacology. LII. Nomenclature and Molecular Relationships of Calcium-Activated Potassium Channels. *Pharmacol Rev* 2005; 57:463-72.
  15. Wikipedia. Inward-rectifier potassium ion channel. <http://www.answers.com/topic/inward-rectifier-potassium-ion-channel> [25.01.2008].
  16. Kubo Y, Adelman JP, Clapham DE, Jan LY, Karschin A, Kurachi Y, *et al.* International Union of Pharmacology. LIV. Nomenclature and molecular relationships of inwardly rectifying potassium channels. *Pharmacol Rev* 2005; 57:509-26.
  17. Wikipedia. Tandem pore domain potassium channel. <http://www.answers.com/topic/tandem-pore-domain-potassium-channel> [28.01.2008].
  18. Talley EM, Sirois JE, Lei Q, Bayliss DA. Two-Pore-Domain (KCNK) Potassium Channels: Dynamic Roles in Neuronal Function. *The Neurocién* 2003; 9(1):46-56.
  19. Lesage F. Pharmacology of neuronal background potassium channels. *Neuropharm* 2003; 44:1-7.
  20. Goldstein SAN, Bayliss DA, Kim D, Lesage F, Plant LD, Rajan S. International Union of Pharmacology. LV. Nomenclature and Molecular Relationships of Two-P Potassium Channels. *Pharmacol Rev* 2005; 57:527-40.