

## Archivos de Cardiología de México

Volumen **74**  
Volume

Suplemento **2**  
Supplement




Abril-Junio **2004**  
April-June

*Artículo:*




Los canales iónicos: la biología y patología

Derechos reservados, Copyright © 2004  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de  
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in  
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

## Los canales iónicos: la biología y patología

Martín Martínez Rosas\*

### Resumen

Los canales iónicos son moléculas proteicas que contienen poros acuosos que permiten el flujo de iones a través de las membranas celulares. Son componentes esenciales en la actividad de todas las células. Se pueden clasificar en función del tipo de estímulo para su apertura o cierre en: canales activados por voltaje, canales activados por ligando y canales mecanosensibles. En los mamíferos determinan importantes procesos como: la excitación del nervio y del músculo, la secreción de hormonas y neurotransmisores, la transducción sensorial, el control del equilibrio hídrico y electrolítico, la regulación de la presión sanguínea, la proliferación celular y los procesos de aprendizaje y memoria. Los genes que codifican para estas proteínas se han clonado, expresado y caracterizado mediante técnicas de biología molecular y electrofisiología. El concepto recientemente propuesto de canalopatía hace referencia a las alteraciones en la estructura-función de los canales iónicos que pueden producir una variedad de enfermedades en muchos tejidos. Este trabajo revisa los conceptos básicos de los canales iónicos como proteínas funcionales y la mayoría de las canalopatías reportadas hasta la fecha y se enfoca de manera particular sobre el síndrome del QT largo, el síndrome de Brugada y en la enfermedad del sistema de conducción del corazón.

**Palabras clave:** Canal iónico. Canalopatía. Síndrome del QT largo. Síndrome de Brugada. Enfermedad del sistema de conducción.

**Key words:** Ionic channel. Channelopathy. Long QT syndrome. Brugada syndrome. Conduction system disease .

### Introducción

**C**ada célula viviente está rodeada por una membrana la cual separa su mundo interno del exterior. Su estructura de bicapa lipídica no es fácilmente permeable a molé-

### Summary

#### IONIC CHANNELS: BIOLOGY AND PATHOLOGY

The ionic channels are membrane proteins containing aqueous pores that permit ion flow through cell membranes. They are essential components in the activity of all kind of cells. They can be classified in function of stimulus necessary to open or shut the channel in: voltage-gated, ligand-gated and mechanosensitive channels. In mammals they play important roles like: nerve and muscle excitation, hormone and neurotransmitter secretion, sensory transduction, the control of water and electrolyte balance, regulation of blood pressure, cell proliferation and learning and memory process. By techniques of molecular biology and electrophysiology the genes that codify for the ionic channels have been cloned, expressed, and characterized. The recently proposed concept of "channelopathy" refers to the alterations in the structure-function of ion channels that could produce a variety of diseases in many tissues. This work reviews the basic concepts about ionic channels as functional proteins and the most of the channelopathies reported at date and focuses in the long QT syndrome, the Brugada syndrome and conduction system disease in the heart.

culas polares como los azúcares o aminoácidos o a partículas cargadas como los iones. El transporte de estas sustancias hacia dentro y fuera de la célula o entre diferentes compartimentos intracelulares, se lleva a cabo por proteínas de

\* Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

membrana como bombas, transportadores y canales iónicos.

Los canales iónicos están formados de una molécula proteica única o de varias de ellas constituyendo complejos moleculares. Cuando el canal iónico se abre, forma un poro acuoso que se extiende a través del espesor de la membrana. En la ruta de conducción se encuentra el filtro de selectividad iónica que permite el flujo preferencial de un tipo específico de ion, por ejemplo los canales de  $K^+$  permiten el flujo de iones  $K^+$  muy efectivamente pero no permiten que niveles apreciables de iones  $Na^+$  crucen la membrana. De esta manera tenemos canales de  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  y  $Cl^-$  que forman varias familias de cada uno. Existe otro grupo de canales que transportan cationes ( $Na^+$  y  $K^+$ ) de manera simultánea, sin gran selectividad entre ellos pero que no permiten el paso de aniones (canales catiónicos no selectivos).

El flujo de iones se lleva a cabo a una gran velocidad de hasta  $10^6$  iones por segundo, considerándose el sistema de transporte iónico más eficiente. Esta eficiencia se da gracias a que los iones fluyen pasivamente en favor de su gradiente electroquímico, sin gasto de energía metabólica, siendo esto una característica muy importante para los procesos de las células excitables.

Las probabilidades de cierre y apertura de los canales iónicos son controladas por un sensor que puede ser eléctrico, químico o mecánico. En el caso de los canales activados por voltaje, el sensor incluye varios aminoácidos cargados que se mueven en el campo eléctrico de la membrana durante la apertura o cierre del canal. En el caso de los canales activados por ligando, el sensor es una región de la proteína canal que se encuentra expuesta ya sea al exterior o al interior de la membrana, que une con gran afinidad una molécula específica que lleva a la apertura o cierre al canal. Los canales mecanosensibles, como los que se encuentran en los corpúsculos de Pacini, se abren por el estiramiento que sufre la membrana celular ante la aplicación de presión y/o tensión. El mecanismo sensor en esta última clase de canales no es claro aún, sin embargo, se ha propuesto que los ácidos grasos de la membrana actúan como los agentes sensores mediante la activación de fosfolipasas unidas a la membrana<sup>1</sup> o bien se ha propuesto que participa el citoesqueleto que se encuentra inmediatamente por debajo del canal.<sup>2</sup>

El concepto de canal iónico fue propuesto en la década de los 50's por Alan Hodgkin y Andrew Huxley en sus estudios clásicos sobre la naturaleza del impulso nervioso en el axón gigante del calamar. En su modelo cuantitativo propusieron que las corrientes de  $Na^+$  y  $K^+$  estaban localizadas en sitios particulares en la membrana a los cuales les llamaron "parches activos". Ahora sabemos que estos parches activos son los canales de  $Na^+$  y  $K^+$  activados por voltaje. A partir de entonces y en los últimos 50 años, se ha incrementado enormemente el conocimiento de los canales iónicos a nivel molecular.

Un gran avance en el conocimiento de los canales iónicos se dio con el desarrollo de la técnica del "patch clamp" por Erwin Neher y Bert Sakmann.<sup>3</sup> Ellos usaron un microelectrodo de vidrio con su punta pulida y lo aplicaron a la superficie de una célula, de manera que se pudiera aislar un parche pequeño de membrana. El voltaje a través de este parche se mantuvo estable por un amplificador de retroalimentación y de esta manera pudieron medir las corrientes que fluían a través de los canales presentes en él. Esta técnica que le valió el premio Nobel a sus creadores, revolucionó el estudio de los canales iónicos ya que permitió reducir el "ruido" o interferencia y registrar la actividad de un sólo canal y actualmente cada año se reportan miles de trabajos realizados con esta técnica.

El otro gran avance técnico en el estudio de los canales iónicos ha sido el uso de técnicas de biología molecular que ha permitido investigar la estructura de estas proteínas. La primera secuencia de un canal iónico que se reportó en 1982<sup>4</sup> correspondía a una de las subunidades del canal activado por acetilcolina, poco tiempo después, el mismo grupo reportó la secuencia primaria del canal de  $Na^+$  activado por voltaje.<sup>5</sup> A partir de entonces se han caracterizado las secuencias de muchos canales.

Recientemente se realizó un gran avance en el estudio de los canales iónicos que le valió el premio Nobel a sus autores. El grupo de Roderick MacKinnon logró cristalizar por primera vez un canal iónico<sup>6</sup> y estudiarlo con difracción de rayos X obteniendo imágenes con una resolución de 3.2 Å. El análisis cristalográfico reveló que el canal KcsA, derivado de la bacteria *Streptomyces lividans*, es un tetrámero con 4 subunidades idénticas arregladas simétricamente alrededor de un poro central formando un cono invertido con el filtro de selectividad en su extremo externo. La

longitud total del poro conductor es de 45 Å y su diámetro varía con la distancia. El vestíbulo interno del poro empieza como un túnel que se ensancha hacia una cavidad de 10 Å de diámetro cerca de la mitad de la membrana con el filtro de selectividad estrecho de solamente de 12 Å de longitud. El resto del poro es más ancho y recubierto con aminoácidos hidrofóbicos. El filtro de selectividad está cubierto de átomos de oxígeno de grupos carbonilo de la secuencia característica del poro reportada previamente GYG. Estos grupos negativos coordinan iones  $K^+$  (de aproximadamente 3 Å) pero no iones  $Na^+$  más pequeños, debido a que el diámetro del filtro es demasiado amplio para sustituir la energía de hidratación de los iones  $Na^+$ . Este canal a nivel de su secuencia de aminoácidos es similar a los canales de  $K^+$  activados por voltaje, aunque le falta la región S4 que es el sensor de voltaje. La estructura cristalina del canal KcsA proporcionó la primera estructura tridimensional del poro de conducción que ajustó consistentemente con el conocimiento funcional que se tenía de estos canales. Aún no se conoce la estructura de los segmentos transmembrana remanentes (S1-S4), particularmente el sensor de voltaje, ni la compuerta que abre y cierra al canal. Sin embargo, esta valiosa información puede aplicarse para diseñar compuestos selectivos al canal de  $K^+$  con fines terapéuticos.

Los canales iónicos son esenciales en las células de todas las especies, en los mamíferos determinan diversos procesos como la excitabilidad del nervio y del músculo, la secreción hormonal, la proliferación celular, la transducción sensorial, el control del equilibrio del agua corporal y de los electrolitos, la regulación de la presión sanguínea y aún procesos como el aprendizaje y la memoria. Su variedad es muy grande y cada año aumenta el número de canales caracterizados. Esta diversidad produjo problemas en su clasificación y nomenclatura, sin embargo ha resultado muy útil clasificarlos en función del gen que codifica para cada tipo de canal.<sup>7</sup> Gran parte de esta clasificación ha surgido de la caracterización de las alteraciones en la función del canal que ha llevado a patologías muy evidentes,<sup>7</sup> inclusive se han dado casos donde el análisis genético de una enfermedad ha llevado a la clonación de un nuevo tipo de canal. El canal de  $K^+$  *Shaker*, primer canal de  $K^+$  en ser identificado, surgió de la clonación del gen que produce un patrón de vuelo alterado en la mosca de la fruta

*Drosophila melanogaster* y la agitación de alta frecuencia de sus patas después de la anestesia con éter.

Por otra parte, los canales iónicos son blancos para un diverso grupo de toxinas que median sus efectos aumentando o inhibiendo la función del canal. La alta afinidad y especificidad de estas toxinas ha permitido su uso como ligandos para la purificación de las proteínas que constituyen los canales iónicos.

La importancia fisiológica de la actividad de los canales iónicos se ilustra también por el hecho de que muchos agentes terapéuticos median sus efectos por la interacción con estas proteínas, como por ejemplo algunos agentes ansiolíticos, antihipertensivos, antiarrítmicos, etc.

En la actualidad la visión inicial de los canales iónicos como entidades fijas y estáticas de la membrana se ha transformado a la de moléculas dinámicas y en estrecha relación con la fisiología y metabolismo de la célula, adaptable a las diversas condiciones del medio. Por lo que es fácil suponer que cualquier alteración en estas proteínas de membrana puede llevar a disfunciones celulares y de todo un sistema u órgano.

### Las patologías de los canales iónicos o canalopatías

A partir de la identificación en 1989 de la primera enfermedad asociada a un canal iónico, la fibrosis cística, se iniciaron varios reportes sobre este tipo de patologías y la lista de enfermedades aún continúa creciendo. El concepto reciente de canalopatía se refiere a los defectos en la función de los canales iónicos que llevan a alteraciones fisiológicas importantes en diversos tejidos.

Las canalopatías pueden producirse por dos tipos de mecanismos: las alteraciones genéticas y las enfermedades autoinmunes. Dentro de las alteraciones genéticas se encuentran las mutaciones que se presentan en la región codificante del gen para un canal iónico. Frecuentemente estas mutaciones producen cadenas polipeptídicas que no son procesadas correctamente y no se incorporan a la membrana plasmática o bien, al acoplarse las subunidades y formar los canales, éstos no son funcionales. Otra posibilidad frecuente es que aún siendo canales funcionales, presentan una cinética alterada. Cualquiera que sea el caso, llevan a la ganancia o pérdida de la función del canal. Dentro de las alteraciones genéticas es posible también que se presenten

mutaciones en la región promotora del gen que codifica para un canal iónico. Esto puede causar subexpresión o sobreexpresión de la proteína canal produciéndose cambios en el número de canales, es decir, también existiría aumento o disminución de la función. Como tercer tipo de alteración genética que determina la disfunción, se encuentran las mutaciones en los genes que codifican para moléculas reguladoras de los canales iónicos ya sea por defectos en su estructura por sí mismas, o por defectos en las rutas que llevan a su producción.

Por otro lado, las enfermedades autoinmunes pueden ser causantes de canalopatía ya que los autoanticuerpos para las proteínas canal pueden disminuir o por aumentar la función del canal como en la *miastenia gravis*.

En la *Tabla 1* se enlistan las principales canalopatías reportadas hasta la fecha.

Las canalopatías producidas por mutaciones generadas naturalmente, nos han ayudado en entender los papeles funcionales de los canales iónicos y a determinar los dominios funcionales de estas proteínas.

Para estudiar las canalopatías producidas por alteraciones genéticas, debe identificarse inicialmente el locus del cromosoma de la enfermedad y la proteína codificada por ese gen, posteriormente se caracteriza con técnicas electrofisiológicas, la disfunción del canal mutado expresándolo en células especiales como células HEK (Human Embryonic Kidney) o en ovocitos de la rana *Xenopus laevis* lo que nos permite explicar el fenotipo observado en la clínica.

Actualmente se conocen una diversidad de patologías asociadas a canales iónicos en diversos tejidos. A nivel del músculo esquelético, las mutaciones en los canales de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Cl}^-$  activados por voltaje y en el canal de acetilcolina llevan a desórdenes como las parálisis hiper e hipokalémicas, mionías, hipertermia maligna y miastenia. A nivel neuronal, se ha propuesto que las alteraciones en los canales de  $\text{Na}^+$  activados por voltaje, los canales de  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  activados por voltaje, el canal activado por acetilcolina o el activado por glicina, podría explicar procesos como la epilepsia, la ataxia episódica, la migraña hemipléjica familiar, el síndrome de Lambert-Eaton, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la hiperreflexia (*Tabla 1*). Algunas patologías renales como el síndrome de Bartter, la enfermedad del riñón policístico y la enfermedad de Dent, así como problemas

a nivel endocrino como la hipoglucemia hipereinsulinémica de la infancia y la fibrosis cística, están vinculadas a mutaciones en los canales iónicos (*Tabla 1*). Algunos desórdenes de la visión como la ceguera nocturna estacionaria congénita y la ceguera total a los colores podrían también estar vinculados a mutaciones en estas proteínas de membrana (*Tabla 1*).

A nivel del músculo cardíaco, se han reportado diversas mutaciones en los canales de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , las cuales llevan a tres desórdenes principales: el síndrome del QT largo, el síndrome de Brugada y la enfermedad del sistema de conducción. Las mutaciones en los canales iónicos que llevan a los 7 tipos de síndromes del QT largo, en general producen retardo en la repolarización (de ahí el aumento en el intervalo QT) creando una predisposición para desarrollar taquicardia ventricular polimórfica llamada "torsade de pointes" que significa torsión de las puntas en francés y que puede llevar a la muerte súbita. El síndrome de Brugada o fibrilación ventricular idiopática, presenta un patrón electrocardiográfico característico consistente de elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales y aparente bloqueo de rama derecha. Las mutaciones en el gen de la subunidad alfa del canal de  $\text{Na}^+$  dependiente de voltaje (SCN5A) asociadas a este síndrome, en general reducen la corriente de  $\text{Na}^+$ , alteran los gradientes de voltaje miocárdico transmural e incrementan el riesgo de fibrilación ventricular. Más recientemente, la enfermedad del sistema de conducción cardíaco, se ha vinculado a mutaciones en este mismo canal, que se manifiesta como conducción intramiocárdica enlentecida e inclusive bloqueo auriculoventricular progresivo.<sup>8</sup> El bloqueo de conducción auriculoventricular familiar que se caracteriza por "grado de bloqueo" progresivo y aparente "sitio de bloqueo" variable, podría ser transmitido como un rasgo dominante autosómico. Se han identificado dos formas genéticamente distintas del bloqueo de conducción AV.<sup>9</sup> Brink y colaboradores<sup>10</sup> establecieron un vínculo genético entre el bloqueo AV y un locus genético en el cromosoma 19q13 y Schott y colaboradores<sup>11</sup> mapearon el bloqueo AV al cromosoma 3p21, donde el canal de sodio cardíaco SCN5A se codifica, y encontraron 2 mutaciones relacionadas con un enlentecimiento de la conducción. Esto nos ilustra que las mutaciones en un mismo gen pueden llevar a una va-

**Tabla I.** Enfermedades relacionadas con canales iónicos (o canalopatías).

CANAL IÓNICO	GEN	SUBUNIDAD	
		AFECTADA/LIGANDO	ENFERMEDAD
<b>Canales catiónicos:</b>			
CHRNA1/ACHRA	CHRNA1	$\alpha$ , ACh	Miastenia congénita
CHRNA4	CHRNA4	$\alpha$ , ACh	Epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante
CHRN2	CHRN2	$\beta$ , ACh	Epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante
Policistina-2	PKD2	$\alpha$	Enfermedad renal policística autosómica dominante
CNGA3	CNGA3	$\alpha$ , GMPc	Acromatopsia 2 (ceguera total al color)
CNGB1	CNGB1	$\beta$ , GMPc	Retinitis pigmentosa autosómica recesiva
CNGB3	CNGB3	$\beta$ , GMPc	Acromatopsia 3
<b>Canales de Sodio:</b>			
Na <sub>v</sub> 1.1	SCN1A	$\alpha$	Epilepsia generalizada con convulsiones febriles
Na <sub>v</sub> 1.2	SCN2A	$\alpha$	Epilepsia generalizada con convulsiones febriles y afebriles
Na <sub>v</sub> 1.4	SCN4A	$\alpha$	Paramiotonía congénita, Miotonía agravada por K <sup>+</sup> y Parálisis periódica hiperkalémica
Na <sub>v</sub> 1.5	SCN5A	$\alpha$	Síndrome del QT largo, bloqueo cardíaco familiar progresivo tipo I, Síndrome de Brugada (fibrilación idiopática ventricular)
SCN1B	SCN1B	$\beta$	Epilepsia generalizada con convulsiones febriles
ENaC $\alpha$	SCNN1A	$\alpha$	Pseudohipoadosteronismo tipo 1 (PHA1)
ENaC $\beta$	SCNN1B	$\beta$	PHA1, Síndrome de Liddle (hipertensión dominante)
ENaC $\gamma$	SCNN1G	$\gamma$	PHA1, Síndrome de Liddle
<b>Canales de potasio:</b>			
K <sub>v</sub> 1.1	KCNA1	$\alpha$	Ataxia episódica con miocimia
KCNQ1/KVLQT1	KCNQ1	$\alpha$	Síndrome del QT largo (tipo 1) autosómico dominante (Romano–Ward) Síndrome del QT largo (tipo 1) autosómico recesivo con sordera (Jervell–Lange–Nielsen)
KCNQ2	KCNQ2	$\alpha$	Convulsiones neonatales familiares benignas (epilepsia) con miocimia
KCNQ3	KCNQ3	$\alpha$	Convulsiones neonatales familiares benignas (epilepsia)
KCNQ4	KCNQ4	$\alpha$	DFNA2 (pérdida del oído autosómica dominante)
HERG/ KCNH2	KCNH2	$\alpha$	Síndrome del QT largo (tipo 2)
Kir1.1/ROMK	KCNJ1	$\alpha$	Síndrome de Bartter (pérdida renal de sal, alcalosis hipokalémica)
Kir2.1/IRK/KCNJ2	KCNJ2	$\alpha$	Síndrome del QT largo (tipo 7) con malformaciones características (Síndrome de Andersen)
Kir6.2/K <sub>ATP</sub>	KCNJ11	$\alpha$	Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia
SUR1	SUR1	$\beta$	Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia
KCNE1/MinK/ISK	KCNE1	$\beta$	Síndrome del QT largo (tipo 5) autosómico dominante (Romano–Ward) Síndrome del QT largo (tipo 1) autosómico recesivo con sordera (Jervell–Lange–Nielsen)
KCNE2/MiRP1	KCNE2	$\beta$	Síndrome del QT largo (tipo 6)
KCNE3/MiRP2	KCNE3	$\beta$	Parálisis periódica
<b>Canales de calcio:</b>			
Ca <sub>v</sub> 1.1	CACNA1S	$\alpha$	Parálisis periódica hipokalémica, hipertermia maligna
Ca <sub>v</sub> 1.4	CACNA1F	$\alpha$	Ceguera nocturna estacionaria congénita vinculada al X
Ca <sub>v</sub> 2.1	CACNA1A	$\alpha$	Migraña familiar hemipléjica, ataxia episódica, ataxia espinocerebelosa tipo 6
RyR1	RYR1	$\alpha$	Hipertermia maligna, enfermedad central core
RyR2	RYR2	$\alpha$	Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica, Displasia ventricular derecha arritmogénica tipo 2
<b>Canales de cloruro:</b>			
CFTR	ABCC7	$\alpha$	Fibrosis cística, aplasia bilateral congénita de los vas deferens
CIC-1	CLCN1	$\alpha$	Miotonía autosómica recesiva (de Becker) o dominante (de Thomsen)
CIC-5	CLCN5	$\alpha$	Enfermedad de Dent (proteinuria y cálculos renales vinculados al X)
CIC-7	CLCN7	$\alpha$	Osteopetrosis (recesiva o dominante)
CIC-Kb	CLCNKB	$\alpha$	Síndrome de Bartter tipo III
Barttin	BSND	$\beta$	Síndrome de Bartter tipo IV (asociado con sordera sensorineural)
GLRA1	GLRA1	$\alpha$ , glicina	Hiperreflexia (enfermedad del sobresalto)
GABA $\alpha$ 1	GABRA1	$\alpha$ , GABA	Epilepsia Mioclónica Juvenil
GABA $\gamma$ 2	GABRG2	$\gamma$ , GABA	Epilepsia
<b>Uniones comunicantes:</b>			
Cx26	GJB2		Sordera sensorineural 3 (DFNA3) (pérdida del oído autosómica dominante) Sordera sensorineural 1 (DFNB1) (pérdida del oído autosómica recesiva)
Cx30	GJB4		Sordera sensorineural 3 (DFNA3)
Cx31	GJB3		Sordera sensorineural 2 (DFNA2)
Cx32	GJB1		Neuropatía de Charcot–Marie–Tooth vinculada al X (CMTX)

La tercera columna clasifica a las proteínas canal en subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . Las subunidades  $\alpha$  están siempre involucradas en la formación del poro directamente. La gran mayoría de las subunidades  $\beta$  son solamente accesorias (esto es, no forman poros) como por ejemplo SCN1B y Barttin. Algunas otras como las de ENaC o de los receptores a GABA, sí participan en la formación del poro. Para los canales activados por ligando, se menciona el ligando que los activa.

riedad de fenotipos a nivel cardíaco y probablemente sea el mismo caso en otros tejidos. A manera de conclusión podemos reflexionar que cuando se piensa en canales iónicos normalmente los asociamos con tejidos excitables, sin embargo ahora son evidentes y sorprendentes sus funciones en otros tejidos a raíz de que empezamos a conocer las canalopatías huma-

nas y aprendemos de modelos experimentales como los ratones “knockout”. La disfunción de los canales iónicos puede causar un amplio espectro de signos y síntomas que van desde la hipertensión a los desórdenes endocrinos, cálculos renales y aún características dismórficas. Sin embargo, al parecer aún no terminan estas sorpresas.

### Referencias

1. ORDWAY RW, SINGER JJ, WALSH JV: *Direct regulation of ion channels by fatty acids*. Trends in Neurosciences 1991; 14: 96-100.
2. GUHARAY F, SACHS F: *Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic skeletal muscle*. Journal of Physiology 1984; 352: 685-701.
3. HAMILL OP, MARTY A, NEHER E, SAKMANN B, SIGWORTH FJ: *Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recordings from cells and cell-free membrane patches*. Pflügers Archiv 1981; 391: 85-100.
4. NODA M, TAKAHASHI H, TANABE T, TOYOSATO M, FURUTANI Y, HIROSE T, ASAI M, INAYAMA S, MIYATA T, NUMA S: *Primary structure of  $\alpha$ -subunit precursor of Torpedo Californica acetylcholine receptor deduced from cDNA sequence*. Nature 1982; 299: 793-797.
5. NODA M, SHIMIZU S, TANABE T, TAKAI T, KAYANO T, IKEDA N, TAKAHASHI H, NAKAYAMA H, KANAOKA Y, MINAMINO N, KANGAWA K, MATSUO H, RAFTERY MA, HIROSE T, INAYAMA S, HAYASHIDA H, MIYATI T, NUMA S: *Primary structure of Electrophorus electricus sodium channel deduced from cDNA sequence*. Nature 1984; 312: 121-127.
6. DOYLE DA, MORAIS CABRAL J, PFUETZNER RA, KUO A, GULBIS JM, COHEN SL, CHAIT BT, MACKINNON R: *The structure of the potassium channel: molecular basis of  $K^+$  conduction and selectivity*. Science 1998; 280 (5360): 69-77.
7. <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mother/chan.html>
8. WANG DW, VISWANATHAN PC, BALSER JR, GEORGE AL, BENSON DW: *Clinical, genetic, and biophysical characterization of SCN5A mutations associated with atrioventricular conduction block*. Circulation 2002; 105: 341-346.
9. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) & NCBI, National Library of Medicine (Bethesda, MD). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
10. BRINK PA, FERREIRA A, MOOLMAN JC, WEYMAR HW, VAN DER MERWE PL, CORFIELD VA: *Gene for progressive familial heart block type I maps to chromosome 19q13*. Circulation 1995; 39: 1633-1640.
11. SCHOTT JJ, ALSHINAWI C, KYNDT F, PROBST V, HOORNTJE TM, HULSBEEK M, WILDE AA, ESCANDE D, MANNENS MM, LE MAREC H: *Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A*. Nat Genet 1999; 23: 20-21.

