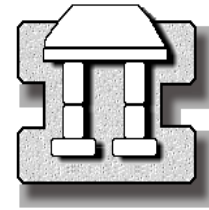




**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO.**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
IZTACALA.**

**CANALES DE POTASIO DEPENDIENTES DE
CALCIO, UNA VISIÓN EVOLUTIVA**

T E S I N A.

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE BIÓLOGO.

PRESENTA.

GUSTAVO ISLAS RIOS.

**DIRECTOR DE TESINA: DR. JAIME AURELIO BARRAL
CABALLERO.**

TLALNEPANTLA, EDO. DE MÉXICO

2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Para la realización del presente trabajo se contó con el financiamiento del **Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT)** de la **Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA)** de la **Universidad Nacional Autónoma de México**, (IN213310), así como del **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, Ciencia Básica 167147)**, y de **PAPCA- FES Iztacala** (2009-2010; 2010-2011) al Dr. Jaime Aurelio Barral Caballero

Este trabajo se realizó en el **Laboratorio de Electrofisiología del Proyecto Neurociencias** en la **Unidad de Investigación Interdisciplinaria en Ciencias de la Salud y Educación (UIICSE)** de la **Facultad de Estudios Superiores Iztacala** de la **Universidad Nacional Autónoma de México** durante el periodo comprendido de Enero de 2012 a Noviembre de 2013.

Este trabajo se llevó a cabo bajo la dirección del

Dr. Jaime Aurelio Barral Caballero.

Proyecto Neurociencias, UIICSE. FES Iztacala, UNAM.

"Imposible" es sólo una palabra que usan los hombres débiles para vivir fácilmente en el mundo que se les dio, sin atreverse a explorar el poder que tienen para cambiarlo.

"Imposible" no es un hecho, es una opinión.

"Imposible" no es una declaración, es un reto.

"Imposible" es potencial.

"Imposible" es Temporal, "Imposible" no es nada.

Muhammad Ali.

AGRADECIMIENTOS.

A mi madre Eliud Rios Ocampo, por estar siempre pendiente de mi, por el apoyo, por los regaños, por las alegrías otorgadas toda mi vida, gracias este esfuerzo es tuyo Eliud te amo...

A mis hermanas Evelyn y Miriam gracias por los pleitos por los juegos por todo lo que compartieron conmigo.....Miriam gracias por el apoyo muchas gracias cañañita..

Al motor de mi vida mis hijas Nadia y Katya por el tiempo que no estuve con ustedes, por todas las alegrías y disgustos por sus juegos y sobre todo por ser las responsables indirectas para este logro.....este esfuerzo es suyo y ahora tienen una misión mas.. superarme...

A mis tíos...Onesimo, Romana, Obdulia, Esther, Elena, Alejandro y Moisés....Gracias tío One, por que tu le diste las armas a mi madre e indirectamente a nosotros, gracias Tía Romis nuestra alcahueta favorita, gracias Tío güero por todas esas vacaciones compartidas y gracias a ti Tía Nena porque tu siempre creíste en mi.

A Vero, Diana, Fernanda y Daniela por llegar a mi vida....

A mi tutor PhD. Jaime Barral por su paciencia, por su amistad y sus consejos.....no solo le debo una caja de aspirinas le debo la licencia de la marca....por tantos dolores de cabeza causados por esta tesina.

A mis amigos de la carrera: Oscar, Alejandro, Pancho, Jazz, Miriam, Raúl, Noemí, Paola, Elizabeth, Chofis, Gloria, Fabi, Cueto, Montserrat, Edmundo, Priscila, Teo, Adrian, Ernesto....Gracias por dejarme compartir este tiempo con ustedes.

A mis compañeros del Laboratorio de Electrofisiología de la UIICSE...Mi " Mostro" favorito Angeles, al Autodenominado "amor" David y a pesar de tener poquito tiempo con nosotros Caro carito.

Mis Profesores: Barbo, Ángel, Paquito, Víctor, Mario, Arnulfo, Antonio, Irma, Llaraí, Martin, Diodoro, Raymundo, Jaime, Leticia, Ezequiel, Cesar.....y algunos otros que se me puedan escapar, perdón por nombrarlos así con sus nombres propios, pero eso hago con mis amigos y sinceramente los considero así.

A la Facultad de Estudios Superiores Iztacala.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser la mejor de mi país y con orgullo digo Soy de la UNAMgoya goya cachun cachun ra raUniversidad.

Al IMSS y al Hospital General Regional # 72 Por darme esta oportunidad....

A mis compañeros del IMSS, QFB. Polo, Luis, QFB. Julio, Angie, QFB. Blanca, QFB. Laura, QFB. Rosy, QFB. Silvia, QFB. Sarait, Norma, Queta, Lucy, Dr. Robles, Dra. Velia, Dr. Lozano, QFB. Miriam, Dra. Catalina, Mtra. Gaby, Helen, Moni, Dr. Amaral, I.Karli, Chuchó y tantos mas.

Pero principalmente agradezco a la forjadora de este sueño, a la persona que me enseñó mucho de las plantas, de los animales sus platicas llenas de vivencias sembraron en mi la espina de saber más. Pero sobre todo me hizo prometerle que seguiría estudiando y que me titularía.....Abuelita Otilia tu pipolo favorito ya es Biólogo solo me gustaría que estuvieras aquí.....

Índice

RESUMEN	1	FARMACOLOGÍA.....	31
LOS CANALES IÓNICOS.	2	CANALOPATIAS.	31
ESTRUCTURA DE LOS CANALES DE POTASIO..5		Enfermedad de Andersen	32
Clasificación de los Canales de Potasio.8		La parálisis periódica hipocalémica familiar	32
Canales de potasio dependientes de voltaje:.....	10	Autoinmunes.....	33
Canales rectificadores retardados.....	11	CANALES DE POTASIO EN DIFERENTES ESPECIES.....	34
Canales de activación lenta (KS).....	13	DE CORDADOS.	34
Los canales de potasio rectificadores entrantes ó anómalos.	14	Canales BK.....	34
Canales dependientes de ATP. K_{ATP}	16	ASPECTOS EVOLUTIVOS	37
Los canales de potasio dependientes de calcio.....	17	CONCLUSIÓN.....	44
Farmacología de los canales de potasio...23		BIBLIOGRAFIA.....	46
Características de los bloqueadores de los canales de potasio.	23		
CANALES DE K^+ MODULADOS POR Ca^{2+}25			
TIPOS DE CANALES DE POTASIO DEPENDIENTES DE CALCIO.	25		
CANALES DE K^+ ACTIVADOS POR Ca^{2+} DE ALTA CONDUCTANCIA.....	26		
CONDUCTANCIA	26		
DISTRIBUCIÓN	27		
FARMACOLOGIA DE CANALES BK.....	28		
CANALES DE K^+ ACTIVADOS POR Ca^{2+} DE BAJA CONDUCTANCIA.	29		
DISTRIBUCIÓN.	30		
CONDUCTANCIA.	30		

RESUMEN

Los canales iónicos son proteínas macromoleculares en membranas biológicas, estos cumplen funciones de transporte entre los medios intracelular y extracelular, además de jugar un papel indispensable en las células excitables, para la generación de potenciales de acción. Existen varios grupos de canales que permiten diferentes reacciones a la célula como unidad funcional.

El presente trabajo se enfoca en resaltar los principales hallazgos acerca de los canales de potasio, en particular en aquellos canales para ello dependen tanto del voltaje como de la presencia del ion calcio, por lo que se les denomina canales de potasio dependientes de calcio. Se describen las diferentes conductancias que estos canales presentan, su farmacología, las canalopatías o enfermedades resultantes de mutaciones de estos canales en el sistema nervioso central (SNC) como es el caso de algunas epilepsias. Además se incluye una pequeña revisión sobre la presencia de este grupo de canales en diferentes especies en el SNC con la finalidad de comprender el origen evolutivo de los mismos. Los canales de potasio dependientes de calcio, como su nombre lo indica son activados por la entrada de calcio (SK), mientras que otros son activados por calcio y además por voltaje (BK), estos canales son responsables de un fenómeno llamado postpotencial hiperpolarizante (PPH), el cual determina el periodo refractario relativo del cual depende la frecuencia de disparo de la célula, por lo que está involucrado en el disparo repetitivo de potenciales de acción.

A últimas fechas y con la utilización de modernas técnicas de Biología molecular y electrofisiología, se ha podido determinar que malformaciones o enfermedades de estos canales son responsables de enfermedades de importancia médica como algunas epilepsias, a este tipo de enfermedades relacionadas con los canales iónicos se les denomina canalopatías. Evolutivamente se considera que los canales de potasio fueron de los primeros canales en aparecer, debido a su papel fundamental en el mantenimiento del potencial de membrana.

LOS CANALES IÓNICOS.

En el sistema nervioso central las neuronas expresan un gran repertorio de canales iónicos, estos forman poros selectivos en la membrana neuronal y le confieren diversas propiedades como el potencial de la membrana, el umbral de disparo, la excitabilidad, etc. Esto le permite a las neuronas desplegar una variedad de conductas de disparo, además de un amplio rango de frecuencias de estimulación (Kandel et al., 2000).

La compleja conducta eléctrica de las neuronas es debida a la gran diversidad de canales iónicos, que con distintos rangos de flujo y selectividad iónica son responsables de la excitabilidad neuronal y de la señalización eléctrica, los canales iónicos involucrados en el disparo de potenciales de acción son selectivos principalmente para los iones Ca^{2+} , Na^+ , K^+ y Cl^- (Hille, 2001).

Desde un punto de vista estructural, los canales iónicos son proteínas integrales que atraviesan la membrana celular, regulando el flujo de iones a través de ésta en todo tipo de células (Hille, 2001). Los canales iónicos dependientes de voltaje se activan por cambios de potencial de membrana, y participan en múltiples funciones celulares, ya que son reguladores importantes de la excitabilidad neuronal (Dodson y Forsythe, 2004).

En las neuronas los canales iónicos están sincronizados de tal forma, que el procesamiento de la información es rápido y preciso; además deben tener propiedades específicas como la conducción, reconocimiento y selección de iones específi-

cos, activando su apertura por estímulos eléctricos, mecánicos, o químicos específicos (Kandel et al., 2000). Además en las membranas celulares, los canales son permeables para cierto tipo de iones únicamente, muchos de ellos participan en la excitabilidad neural, y cuyas corrientes entrantes, transitorias rápidas, generan los potenciales de acción neuronales (Hammond, 2001; Kandel, et al., 2000).

Las células excitables también son permeables al Ca^{2+} , que además de participar en la excitabilidad neuronal, está involucrado en la liberación de neurotransmisores en las terminales sinápticas. Asimismo el calcio libre se encuentra presente en numerosas cadenas intracelulares de señalización, por lo que las células han desarrollado mecanismos, para atrapar el calcio libre por moléculas quelantes como la parvalbúmina o la calmodulina (Hille, 2001, Aschoff, 2001; Hammond, 2001).

Por otro lado, las células excitables mantienen un gradiente de concentraciones entre el exterior y el interior celular muy grande, donde el principal ion involucrado es el Na^+ , lo que explica algunos de los mecanismos de transporte a nivel de membrana; por otro lado existen canales catiónicos (dejan pasar cationes como: Na^+ , K^+ o Ca^{2+}) y aniónicos (dejan pasar aniones: Cl^-).

Para el mantenimiento del potencial de la membrana destacan los canales de K^+ (Fig. 1). Estos canales generalmente actúan manteniendo el potencial de la membrana en un valor cercano al potencial de equilibrio del ion potasio, permitiendo que se establezca el flujo de iones de la célula en un gradiente de concentración (Nicholls et al., 2001).

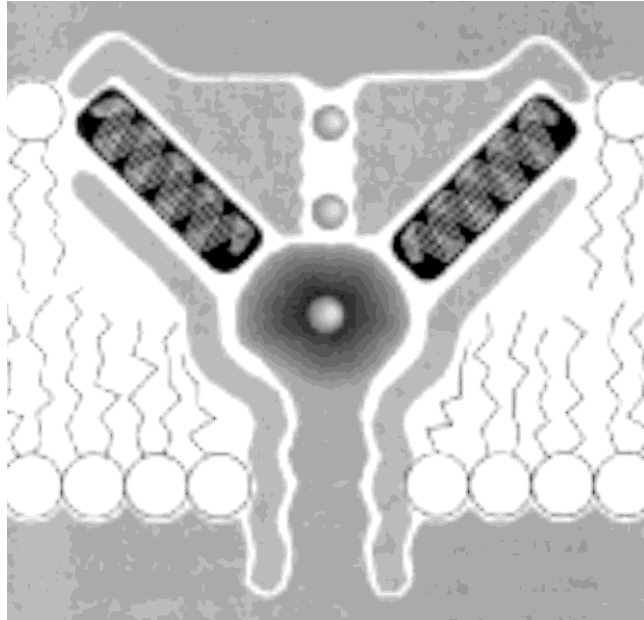


Figura 1. Esquema hipotético de un canal de potasio. La estructura de la proteína del canal iónico de potasio revela tres iones de potasio alineados en el interior del canal. Dos de los iones se encuentran en un segmento estrecho limitado por átomos de la proteína. El tercer ion se encuentra en una amplia sala, llena de agua. Este ion se mantiene en su lugar por el agua y el dieléctrico cargas de las hélices alfa. Cuando otro ion potasio se acerca al canal, ya sea dentro o fuera de la célula, que envía una sacudida en la línea de los iones - tanto como una bola de billar imparte una fuerza a través de otros dos - y un ion "se sale" del lado opuesto. El canal de potasio es muy selectivo y no acepta otros iones. Se cree que los iones de sodio se rechazan debido a que su tamaño mucho más pequeño hace que se unan con más fuerza a las moléculas de agua circundantes. Cuando un ion de potasio entra en el segmento estrecho del canal, las moléculas de agua se eliminan fácilmente y el ion se mantiene en su lugar por átomos de oxígeno ligeramente cargados. Los iones de sodio, todavía unido a las moléculas de agua, no pueden entrar en el canal y así seguir adelante. Algunos iones más grandes, tales como el cesio, también pueden pasar por este canal (Tomado de Doyle et al., 1998).

Primera Parte

ESTRUCTURA DE LOS CANALES DE POTASIO

Los canales de potasio están constituidos por cuatro subunidades, mismas que están agrupadas para formar una vía que permita el paso del ion a través de la membrana (Samson et al., 2002). Dos hélices transmembranales y una pequeña asa entre ellas (Fig. 2, Fig. 3). Esta arquitectura, de dos hélices internas y un asa (referidas como 2TM/P, donde el asa forma el poro P) es la característica esencial de los canales de K^+ , pero cada subfamilia de canales presenta características distintas. Otras variaciones de esta estructura básica incluyen los canales 4TM/2P, 6TM/P y 8TM/2P (Papazian, 1999; Choe, 2002).

El poro primario está formado por una subunidad α , la cual le da selectividad (Doyle et al., 1998) frecuentemente asociada con una subunidad regulatoria auxiliar β (Roepers y Pongs, 1996). A la fecha se conocen más de 70 genes diferentes que codifican para la subunidad α de los canales de K^+ en el genoma humano y más de 100 proteínas diferentes han sido identificadas para estos canales (Coetzee et al., 1999). La diversidad de los canales de potasio se pone de manifiesto por la expresión de un gran número de genes, la presencia de “splicing alternativo” (del inglés “alternative splicing”, o “empalme alternativo”), y la formación de canales heteroméricos.

La multiplicidad de canales de potasio se debe, al menos, en parte a la gran cantidad de funciones que estos canales tienen que desarrollar para mantener la diferencia de voltaje en las membranas celulares. Por otro lado, los canales pueden desempeñar funciones diferentes por su localización y su densidad en compartimientos neuronales específicos (Dodson y Forsythe, 2004).

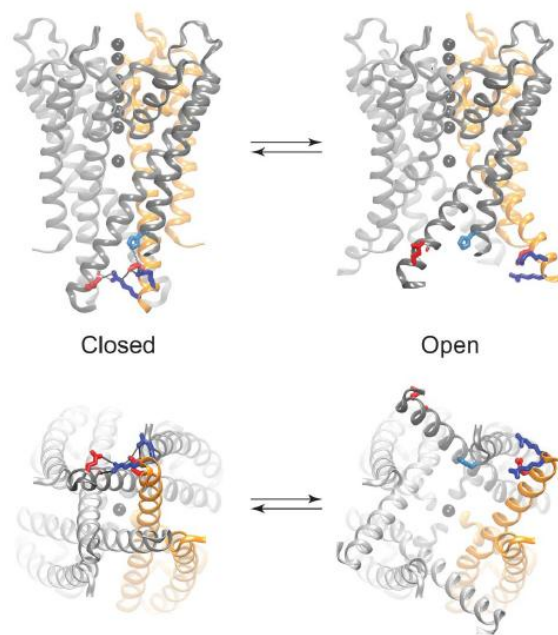
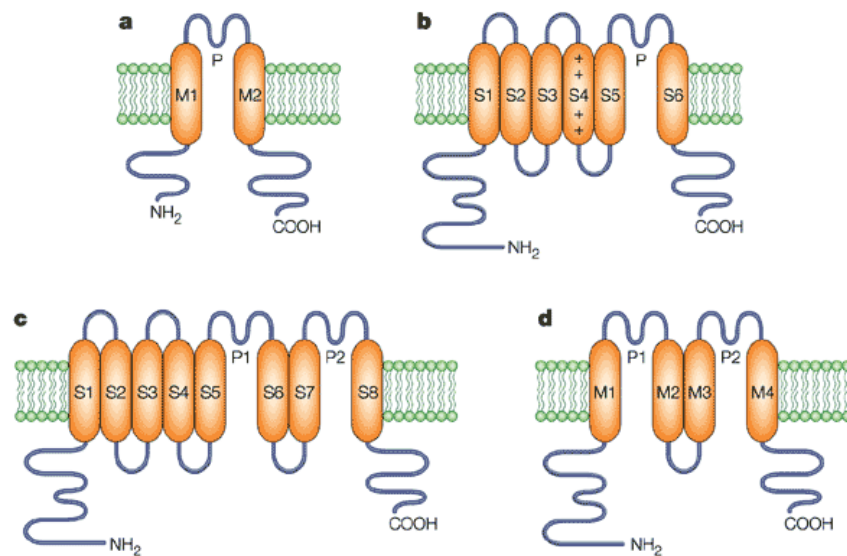


Figura 2. Canal de Potasio bacteriano KcsA. Modelo que muestra las transiciones de un canal de potasio bacteriano KcsA desde el estado cerrado al estado abierto. Se pueden observar cuatro grupos de subunidades de dos segmentos transmembranales en este canal. La transición de cerrado a abierto que ilustra las interacciones entre subunidades que estabilizan el estado cerrado (Izquierda) son inhibidos por protones, lo que permite a residuos clave moverse lejos unos de otros en el estado abierto (Derecha). Aquí se muestra el cambio estructural inducido por protones para ensanchar la entrada del K^+ al poro (vista intracelular, abajo). Dos subunidades adyacentes (gris oscuro y naranja) se muestran en el primer plano destacando los residuos clave: glutamatos 118 y 120 (rojo), histidina 25 (cian), argininas 121 and 122 (azul). (Tomado de Thompson et al., 2008)

Las variadas familias de canales de potasio participan en los procesos de señalización celular regulando la liberación de neurotransmisores, la frecuencia cardíaca, la secreción de hormonas como la insulina, la excitabilidad neuronal, la contracción del músculo liso y la regulación del volumen celular, entre otros (Shieh et al., 2000).



Nature Reviews | Neuroscience

Figura 3. Tipos de canales de Potasio. (A) modelo, | de canal de potasio de 2 segmentos transmembranales y un poro (2TM/P), por ejemplo: canales de K^+ rectificadores y canales de K^+ bacteriano como KcsA. (B) Canal de K^+ del tipo 6TM/P (6 segmentos transmembranales y un poro) tal es el caso de los canales de K^+ activados por ligando y por voltaje. (C) Canales del tipo 8TM/2P (8 segmentos transmembranales y dos poros), que son híbridos de 6TM/P y 2 TM/P, mismo que se ha reportado por primera vez en la levadura. (D) Canales 4TM/2P, que consisten en dos repeticiones de canales 2TM/P. 8TM/2P y 4TM/2P probablemente ensamblan como dímeros para formar un canal. Canales 4TM/2P son mucho más comunes de lo que se pensaba originalmente. Los llamados canales de "corrientes de fuga" son objeto de numerosas anestésicos. El segmento S4 está marcado con signos positivos para indicar su papel en la detección del voltaje en los canales de K^+ dependientes de voltaje (Tomado de Choe, 2002)

La mayor diversidad de familias de canales de potasio se puede encontrar en las células nerviosas. Estos canales participan en el mantenimiento del potencial de reposo de la membrana, algunos se activan inmediatamente después de la generación del potencial de acción, disminuyendo la duración del potencial de acción, que a su vez controla la entrada de calcio y modula el disparo neuronal (Meir et al., 1999; Hille, 2001; Coetzee et al., 1998; Hammond, 2001; Kandel, et al., 2000). Además de jugar un papel importante en la excitabilidad neuronal, los canales de potasio están involucrados en el control de los patrones de disparo, por lo que no es sorprendente que su probabilidad de apertura este frecuentemente regulada por diversas señales celulares (Hille, 2001).

Clasificación de los Canales de Potasio.

Los canales de potasio se han clasificado por diferentes criterios como el tipo de eventos fisiológicos en los que participan. No obstante, los canales han sido agrupados dentro de familias y subfamilias basándose tanto en sus propiedades estructurales como en las funcionales.

Por el número de segmentos transmembranales se consideran tres familias principales de canales de potasio; los 2TM, los 4TM y los 6TM (dos cuatro y seis dominios transmembranales respectivamente, Ver Figura 3) (Buckingham et al., 2005). Actualmente se ha propuesto una nomenclatura estandarizada para canales de potasio por el subcomité de la Unión Internacional de Farmacología. NC- IUPHAR (Figura 4) (Gutman et al., 2003; Yu y Catterall, 2004).

Por sus propiedades funcionales, los canales de potasio se han agrupado en tres familias: 1) Los canales de potasio rectificadores salientes dependientes de voltaje (K_V). 2) Los canales de potasio rectificadores entrantes (K_{IR}). 3) Los canales de potasio activados por calcio (K_{Ca}). La rectificación se refiere a que la actividad del canal iónico altera o modifica la linealidad de la relación entre la corriente y voltaje de un canal iónico.

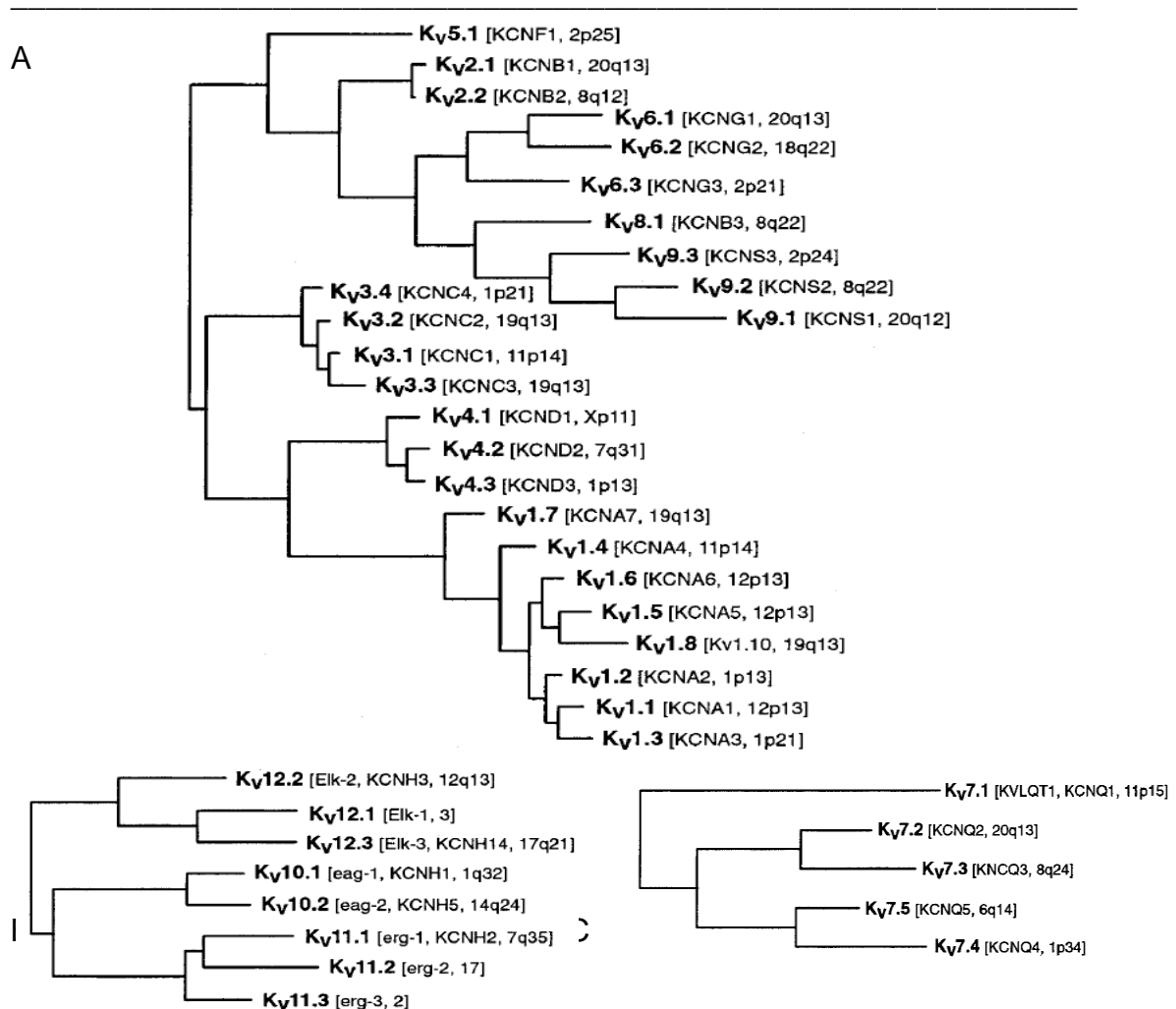


Figura 4. Canales de potasio dependientes de voltaje. La figura muestra los árboles filogenéticos de los canales K_V . (A) Corresponde a las familias de canales tipo K_V1 - K_V6 y K_V8 - K_V9 . (B) Corresponde a las familias K_V10 - K_V12 . (C) corresponde a los canales de potasio de la familia K_V7 . (Tomado de Gutman et al., 2003).

Existe además una clasificación de los canales iónicos de acuerdo a su respuesta electrofisiológica, cuyas propiedades de apertura son las más adecuadas para distinguir entre los diferentes tipos de canales de potasio (Fig.4, Fig. 5, Fig. 6). De acuerdo a esta clasificación las principales familias de los canales de potasio son (Meir, et al., 1999):

Canales de potasio dependientes de voltaje:

Los canales de potasio dependientes de voltaje se componen de subunidades α integradas en la membrana las cuales forman el poro del canal y algunas veces se encuentran asociadas con subunidades β . Cuando se presentan éstas, pueden modificar las propiedades de compuerta del canal (McManus et al., 1995). Cada subunidad α contiene seis segmentos transmembranales, S1-S6, que se encuentran en la membrana con un dominio formador del poro llamado H5 o P entre el S5 y el S6, el segmento S4 es considerado como el sensor de voltaje del canal cargado positivamente (Fig. 3B, Fig. 4). Los canales de K_v están presentes en la mayoría de las células excitables con potenciales de acción cortos (1-10 ms), son activados por la despolarización (Fig.4) y exhiben poca o ninguna inactivación dentro de cientos de milisegundos a segundos (Hille, 2001). Sin embargo, son intrínsecamente sensibles a cambios en el potencial de membrana y son típicamente activados a potenciales más positivos al potencial de reposo, sirven para repolarizar a la célula (Jan y Jan, 1994). A esta familia de canales de potasio pertenecen:

Canales rectificadores retardados

Estos canales son sensibles a cambios en el voltaje de la membrana, a la llegada de un potencial de acción estos canales se activan con un retardo produciendo principalmente la repolarización de la membrana (Fig. 5). Por lo que un potencial puede ser de corta (1-100 ms) o de gran duración (100-1000 ms). Se dividen en dos componentes, uno lento y otro rápido; el primero es el responsable de la repolarización de la membrana y regula la duración de los potenciales de acción (Fig. 6), es sensible a tetraetilamonio, el segundo está involucrado en la regulación de la liberación de neurotransmisores (Meir et al., 1999).

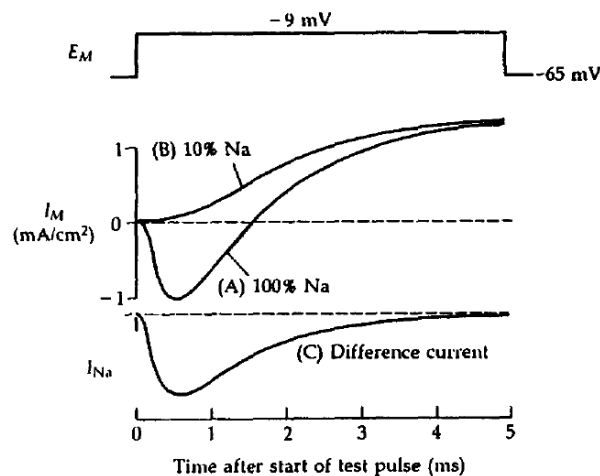


Figura 5. Ilustración clásica de la separación de corrientes en el axón del calamar tomada de los trabajos de Hodgking y Huxley de la década de los 50's. En la figura se observa el método de sustitución iónica para el análisis de la base iónica de las corrientes en fijación de voltaje. Las corrientes iónicas se miden en la membrana del axón del calamar a un potencial de mantenimiento dado. El medio externo está formado por agua de mar sintética (A), a la que posteriormente se le substituye por una solución de agua sintética con bajo sodio (B), desenmascarando la corriente retardada de potasio. Finalmente, se resta a la corriente total a corriente de potasio, para mostrar la corriente de sodio. (Tomado del Hille 2001).

Canales de potasio Tipo A

Son importantes en la regulación de la excitabilidad celular en neuronas de vertebrados e invertebrados (Hille, 2001). Dichos canales se activan en la despolarización especialmente después de un periodo de hiperpolarización y se inactivan rápidamente, usualmente dentro de 1-100 ms (Fig 5) (Meir et al. 1999), regulan el disparo repetitivo de las neuronas, en algunos casos contribuyen a la repolarización del potencial de acción (Fig. 7).

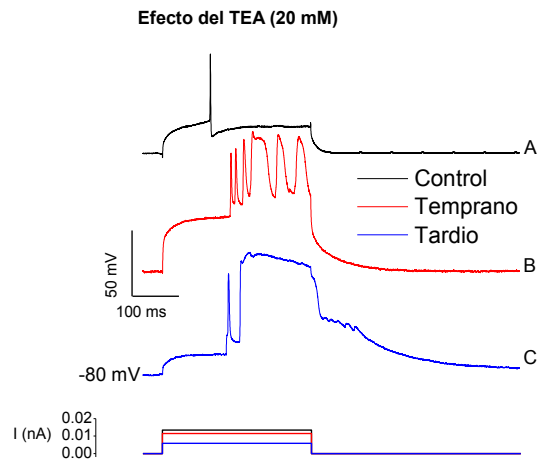


FIGURA 6. Efecto del Tetraetilamonio sobre las neuronas espinosas medianas del estriado de reptil. A) Control tomado a un potencial de mantenimiento de -80 mV, nótese un potencial de acción característico de una NEM. B) Efecto temprano del TEA (20 mM), obsérvese la presencia de disparos rápidos y el incremento en la duración del potencial de acción evocados por TEA. C) Efecto tardío del TEA a la misma concentración, apréciense el ensanchamiento del disparo por el bloqueo de la conductancia de K^+ de rectificadores retardados.

Los canales de potasio responsables de la corriente I_A , se activan e inactivan rápidamente. Son importantes en la frecuencia de modulación de fenómenos tales como facilitación, potenciación tetánica y potenciación postetánica. En el potencial de reposo usualmente están inactivados y en general sirven como reguladores del intervalo interespiga.

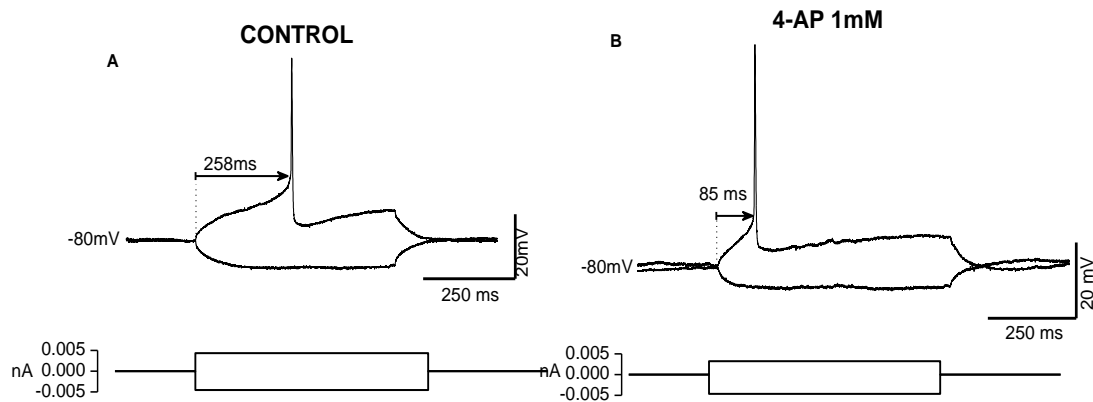


FIGURA 7. Efecto de la 4-aminopiridina (4-AP) sobre el disparo de las neuronas espinosas medianas del estrado de tortuga. A) Registro control tomado antes de la aplicación de la 4-AP (1 mM). Nótese la duración de la latencia (258 ms), característico de estas neuronas. B) La aplicación de 4-AP (1 mM) produjo una disminución significativa de la latencia (85 ms) para la aparición del primer potencial de acción por bloqueo de la corriente I_A , que es sensible a este bloqueador.

Canales de activación lenta (KS).

Se localizan principalmente en las células del corazón, se activan muy lentamente después de la despolarización, por varios segundos; son menos selectivos que otros canales activados por voltaje (Fig. 4) (Hille, 2001).

Los canales de potasio rectificadores entrantes ó anómalos.

Los canales de potasio rectificadores entrantes (K_{IR}) por el contrario tienen solamente dos dominios transmembranales en cada subunidad y son sensibles a cambios en la concentración de potasio extracelular. Estos canales permiten que el flujo de iones de potasio se dé en mayor grado hacia el interior de la membrana que hacia el exterior de la célula, controlando el potencial de reposo de la membrana oponiéndose a la despolarización sin causar pérdida de K^+ (Yeh y Nung, 1994)(Aschoff,1999) (Fig.8).

Los rectificadores entrantes se activan por un aumento en la hiperpolarización y disminuye en la despolarización. Son blanco importante de modulación por neurotransmisores y segundos mensajeros. Un grupo de estos canales rectificadores son regulados por proteínas-G (GirK), se activan por algunos transmisores como los opiáceos, acetilcolina, dopamina, glutamato y serotonina

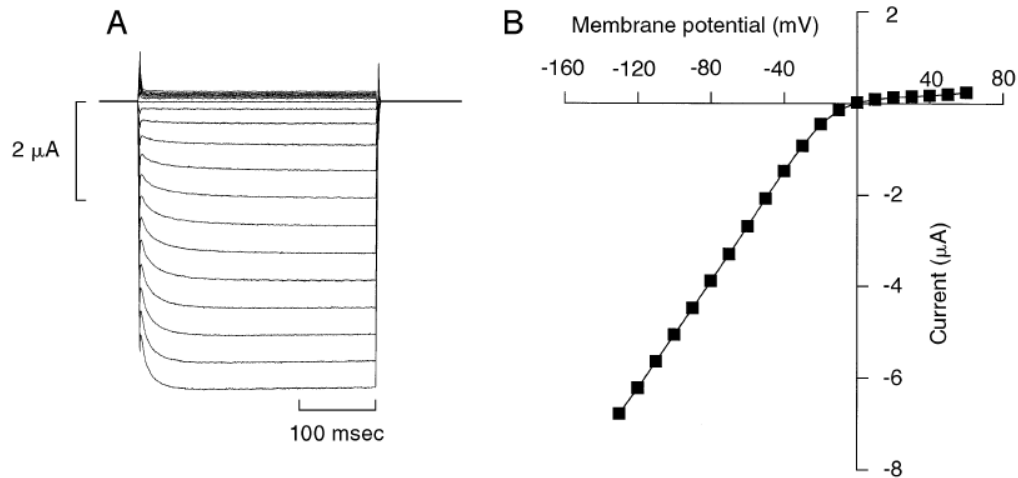


Figura 8. Rectificadores entrantes o anómalos. En la figura se muestra en (A) una familia de registros de corriente de ovocitos de *Xenopus sp.* A la derecha se muestra la relación corriente-voltaje inducida por pasos de pulsos cuadrados de voltaje de +60 a -120 mV. Los rectificadores entrantes pasan menos corrientes en respuesta pulsos de voltaje hiperpolarizante que a pulsos despolarizantes de la misma amplitud. (Tomado de Aschoff, 1999).

Subfamilias de los canales K_{IR} incluyen canales donde proteínas-G están ligadas a rectificadores entrantes, y se denominan como canales GIRK; del mismo modo otros canales K_{IR} son dependientes del ATP. Los canales de potasio rectificadores entrantes están presentes en el músculo esquelético, células del corazón y neuronas centrales donde ellos son importantes mediadores de la acción del transmisor (Hille, 2001). En el sistema nervioso se han encontrado canales K_{IR} en las terminales nerviosas tálamo-corticales e hipocámpales sugiriendo que están involucrados en la acción de receptores a opiáceos tipo μ presentes en las terminales nerviosas (Ponce et al., 1996).

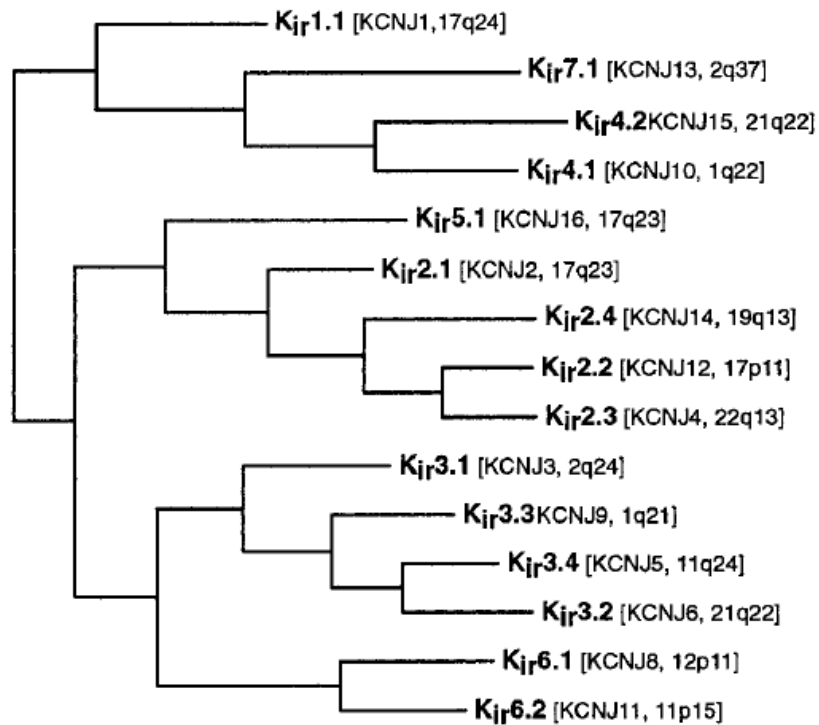


Figura 9. Familias de canales de potasio. Rectificadores entrantes o anómalos (Tomado de Gutman et al., 2003).

Canales dependientes de ATP. K_{ATP} .

También existen canales de K^+ que son sensibles al ATP y un ejemplo de estos son los canales que regulan la secreción de insulina de las células beta pancreáticas, en estos su acción no está ligada a una proteína G. Estos canales son insensibles al voltaje, normalmente están cerrados, se activan por un decremento en el nivel de ATP intracelular (Hille, 1991). Cuando comemos algo y los niveles de glucosa suben, los canales K_{ATP} que están presentes en la membrana de la célula β del páncreas se cierran, y esto produce una entrada de calcio al interior de la célula que estimula la secreción de insulina. Si estamos en ayunas, dichos canales permanecen abiertos, no hay entrada de calcio y, como resultado, tampoco hay secreción de insulina. En el sistema nervioso central los canales de K_{ATP} han sido implicados en varios fenómenos fisiológicos neuronales, dentro de los que se incluyen

la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores y metabolitos de la glucosa (Tromba C. 1992). Además, se ha sugerido que los canales de K_{ATP} se activan y regulan la liberación de glutamato inducida por una isquemia o hipoxia cerebral, y por ello podrían desempeñar un importante papel en el acoplamiento excitabilidad-metabolismo celular (Jiang, 1994; Hille, 1991) (Fig. 10).

Los canales de potasio dependientes de calcio

Este importante grupo de canales de potasio requiere además del estímulo despolarizante para su activación, requiere de una concentración de calcio intracelular en el rango micromolar (Fig. 10A). Inclusive para algunos de ellos es más importante la presencia de calcio que el cambio de voltaje.

Los canales dependientes de calcio alteran la trayectoria de la espiga de las células excitables y generalmente disminuyen la excitabilidad inducida por el incremento de calcio en el postpotencial despolarizante. Se encuentran en las terminales sinápticas (Knaus et al., 1996), son frecuentemente el blanco de modulación por neurotransmisores y están implicados en la patogénesis neurológica y desórdenes psiquiátricos (Faber y Sah, 2003).

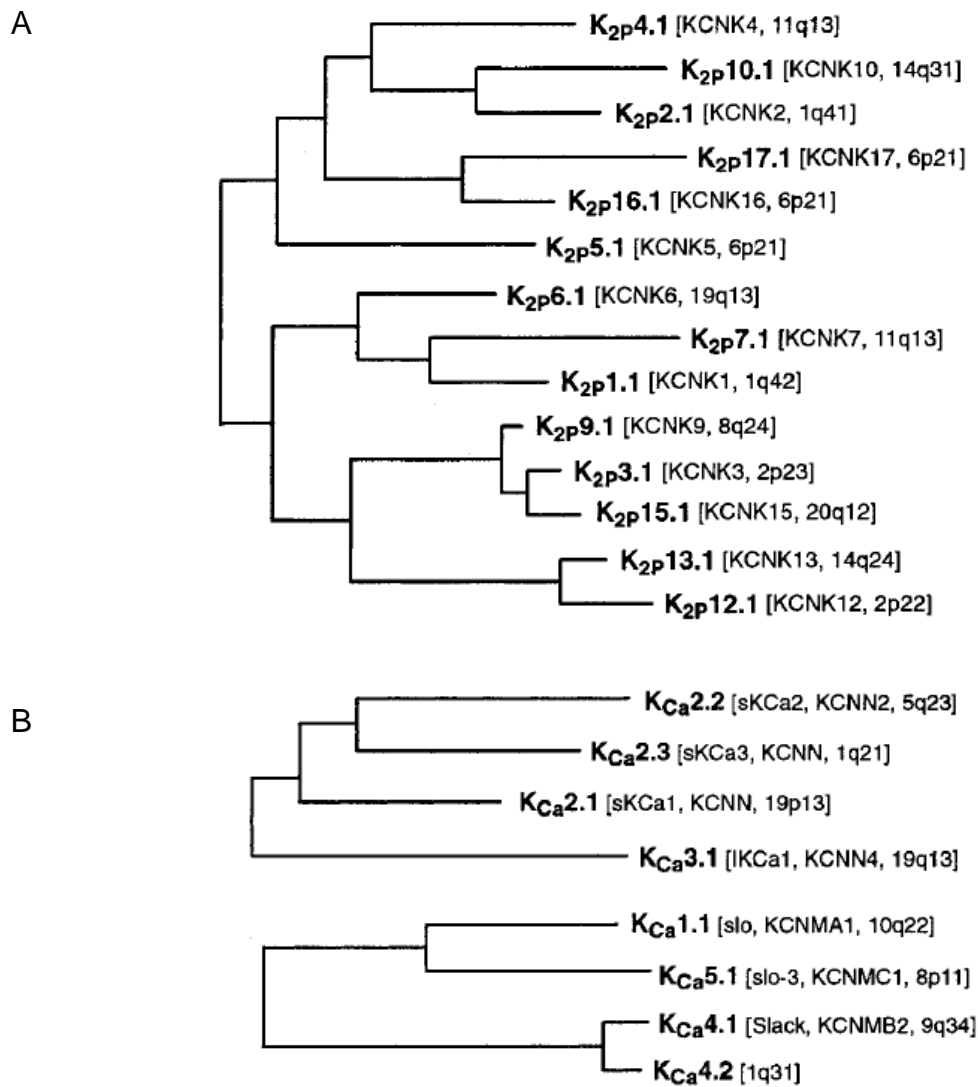


Figura 10. Familias de canales de potasio. Dendrograma donde se observan diversas familias de canales de potasio y su relación filogenética. (A) Canales de potasio de 2 poros (B) y Canales de potasio dependientes de calcio (Tomado de Gutman et al., 2003).

En muchas neuronas, el flujo de calcio durante potenciales de acción activa canales de potasio que generan corrientes que contribuyen a la repolarización de la membrana plasmática y al postpotencial hiperpolarizante (Sah y McLachlan, 1992).

Los canales de potasio dependientes de calcio hacen más prolongada la hiperpolarización, esta corriente se activa por un incremento en la concentración de calcio. Tomando en cuenta sus propiedades biofísicas y farmacológicas los $K_{(Ca)}$ se dividen en corrientes lentas y corrientes rápidas. La corriente rápida se activa en milisegundos y participa en la fase repolarizante del potencial de acción. La corriente lenta se activa con un retardo de 10 milisegundos y participa principalmente en el postpotencial hiperpolarizante (Sivaramakrishnan et al., 1991a; Meir et al., 1993).

Los canales de potasio dependientes de calcio se pueden dividir en dos grupos en base a la amplitud de sus conductancias: los canales BK_{Ca} y los canales SK_{Ca} . Se debe mencionar también la existencia de los canales de conductancia intermedia conocidos como IK_{Ca} sin embargo algunos autores los clasifican como canales SK.

La activación de los canales BK_{Ca} contribuye a la repolarización del potencial de acción, son sensibles al voltaje, y requieren 1-10 μM de calcio para activarse a potenciales de membrana cercanos al potencial de membrana de reposo (-50 a -70 mV) (Ver Figura 11).

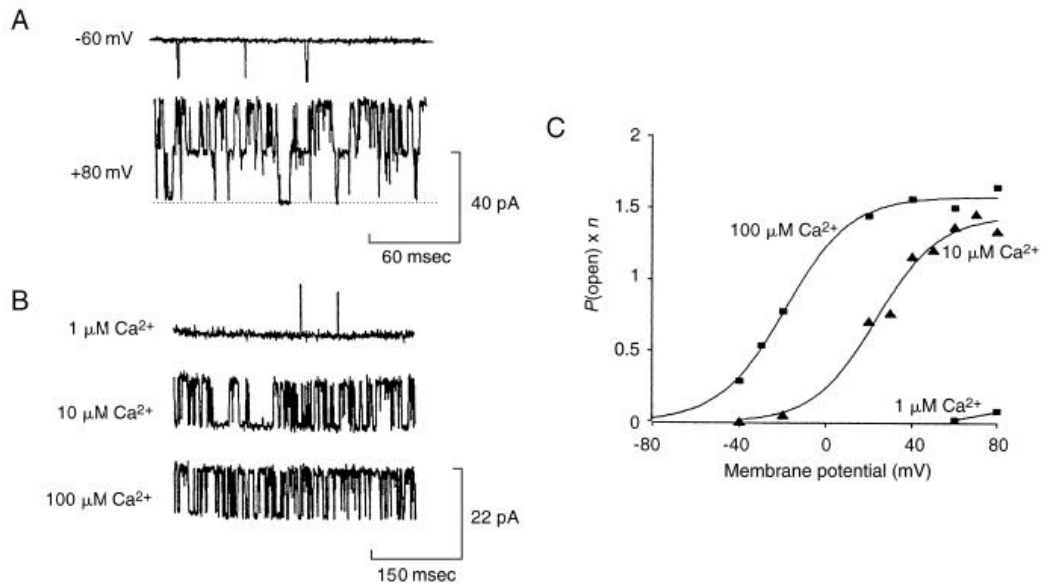


Figura 11. Dependencia al voltaje y al calcio de los Canales BK_{Ca} (mslo). El canal BK_{Ca} es activado por voltaje y por calcio. En la figura se muestran (A) Corrientes aisladas del canal mslo en un registro de fijación de voltaje en la modalidad "inside-out" en presencia de 100 μM de Ca²⁺. la actividad del canal se observó a +80 mV, pero no a -60 mV (B) Registro de fijación de voltaje en la configuración "inside-out" donde se observa un incremento en la concentración de Ca²⁺ citoplasmático activado por las corrientes del canal BK_{Ca} (mslo), a un potencial de membrana de +40 mV. (C) Dependencia de voltaje del canal BK_{Ca} (mslo)abierto. La probabilidad de apertura está influenciada por el Ca²⁺ (Tomado de Aschoff, 1999)

Los canales de potasio SK_{Ca} juegan un papel importante en la excitabilidad de la célula, son selectivos de iones potasio, independientes del voltaje y se activan por un incremento en la concentración intracelular de calcio durante un potencial de acción. La concentración de calcio requerida para su activación oscila desde los 10 nM hasta los 10 μM (Bielefeldt y Jackson, 1993; Gribkoff et al., 2001).

En muchas neuronas, los potenciales de acción son seguidos de una hiperpolarización, la cual puede durar varios segundos. Esta hiperpolarización tiene varias fases como resultado de la activación de diferentes tipos de canales de potasio; la hiperpolarización rápida la cual dura 1-10 ms se debe principalmente a la activación de corrientes de potasio dependientes de voltaje. La hiperpolarización rápida puede ser prolongada con una duración de varios cientos de milisegundos a segundos,

producida por la activación de conductancias de potasio dependientes de calcio que son secundarias a la entrada de calcio durante un potencial de acción y usualmente se le conoce como pospotencial hiperpolarizante. El pospotencial hiperpolarizante tiene El pospotencial hiperpolarizante (PPH) presenta dos componentes que son mediados por diferentes canales de K_{Ca} : El componente rápido PPH_R el cual ayudan a repolarizar la membrana durante el potencial de acción y regulan el intervalo inter-espiga, mientras que el componente lento PPH_L ayuda en la adaptación a la frecuencia de disparo (Fig 12).

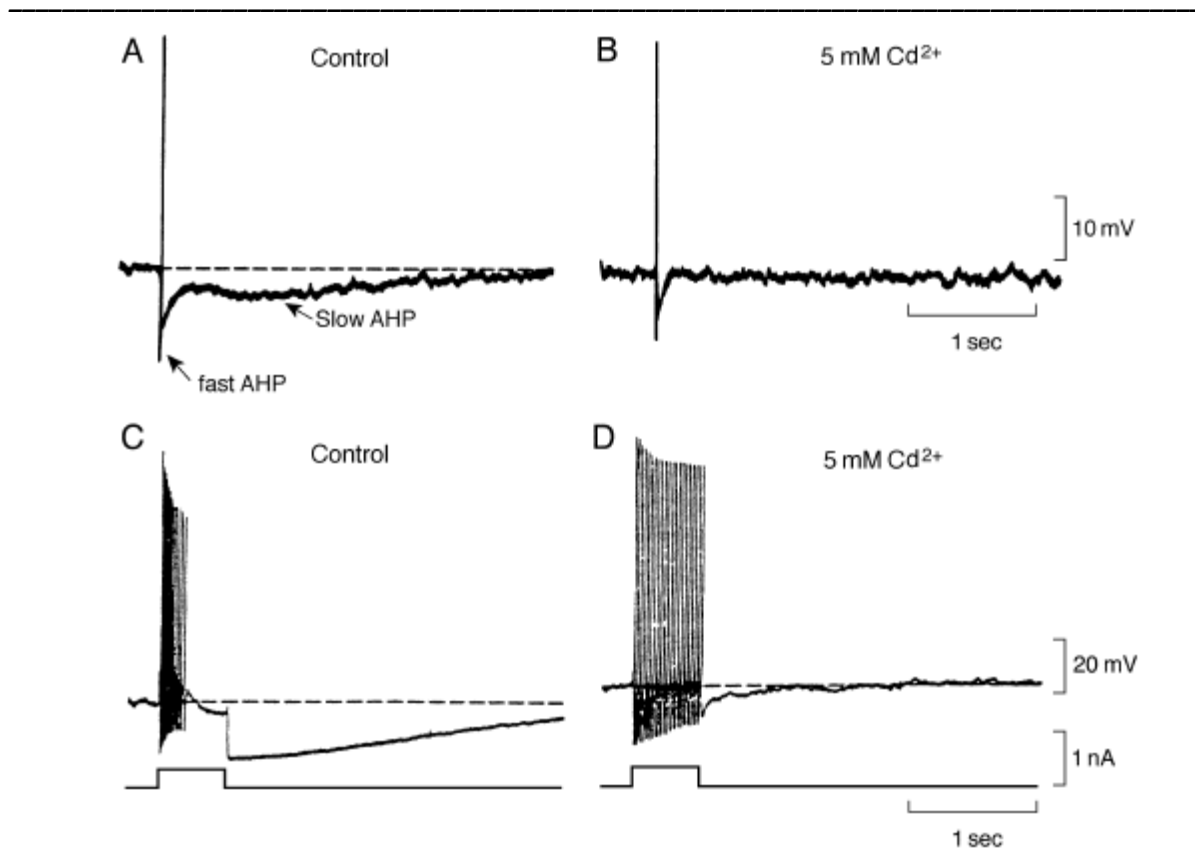


Figura 12. Pospotencial hiperpolarizante. (A) Se muestra un potencial de acción registrado del nervio "vago", así como de un pospotencial hiperpolarizante rápido seguido de uno lento. (B) La aplicación de 5 mM de cadmio al baño de perfusión, bloquea la entrada de calcio extracelular, aboliendo al pospotencial lento, pero dejando al rápido intacto. (C) En respuesta a estimulación sostenida, la respuesta del nervio "vago" rápidamente disminuye y finalmente se interrumpe antes de que termine el estímulo. Ambos efectos se deben a la activación de canales SK sincronizados por la entrada de calcio durante el tren de potenciales de acción. (D) Ambos efectos son abolidos por la acción de 5 mM de cadmio (tomado de Aschoff, 1999)

A continuación de muestra resumido en la Tabla I los principales tipos de canales de potasio con sus características funcionales, como son su tipo de activación y las conductancias con las que las cargas de los iones pasan a través de ellos.

Tabla I. TIPOS Y CARACTERISTICAS DE LOS CANALES DE POTASIO

CANAL O CORRIENTE	ACTIVACION	CONDUCTANCIA
ACTIVADOS POR VOLTAJE:		
Rectificador tardío (IK)	lenta por despolarización	17-64 ps.
Rectificador anómalo (IR)	Abierto al potencial de reposo.	5-28 ps.
Canal A (I_A)	Apertura rápida y transitoria generalmente después de una despolarización	20 Ps
ACOPLADOS A UN RECEPTOR:		
Canales acoplados a Proteínas G. Ej.(I_{ACh})	Por unión del ligando al receptor sin intervención de un segundo mensajero	35-55 pS
Corriente M (I_M)	Por activación del receptor muscarinico, para bradikina y sustancia P	?
Sensibles a ATP (I_{KATP})	El ATP Inhibe su apertura. Algunos son sensibles a voltaje.	20-90 ps
Activados por Na⁺ (I_{K(Na⁺)})	Activación por Na ⁺ > a 20 mM	220 ps
ACTIVADOS POR CALCIO:		
De alta conductancia, Canales BK o maxi K	Se activan por la [Ca ²⁺] en un rango de 10 ⁻⁸ a 10 ⁻⁵ M. la despolarización facilita la apertura a una [Ca ²⁺] de terminada	100 a 250 ps
De conductancia intermedia Canales IK.	Se activan por la [Ca ²⁺] en un rango De 10 ⁻⁸ a 10 ⁻⁶ M. a veces son dependientes de voltaje.	18 a 60 ps
De baja conductancia Canales SK	Insensibles a voltaje. A potencial de reposo son más sensibles a [Ca ²⁺] que los BK.	14 ps.

Tomada de Castle y col., 1989

Farmacología de los canales de potasio

Los canales de potasio pueden ser modificados por varias toxinas, neurotransmisores, drogas e iones, y se dividen en dos categorías: agentes que inhiben o bloquean los canales de potasio y agentes que incrementan su actividad (Tabla II).

Tabla II. Agentes bloqueadores de los canales de potasio.

Canal de Potasio	Acción desde el exterior	Acción desde el interior
Transitorio Rápido A	TEA, Dendrotoxinas	TEA
Rectificador Retardado	TEA, Cs ⁺ , H ⁺ , Ba ²⁺ , Capsaicina, Dendrotoxinas, Noxiustoxina	TEA y QA, Cs ⁺ , Na ⁺ , Li ⁺ , Ba ²⁺
K _{Ca}	TEA (BK), Cs ⁺ , Apamina (SK), Clotrimazol (IK/SK), Caribdoxina (BK)	TEA, Na ⁺ , Ba ²⁺
Rectificador entrante	TEA, Cs ⁺ , Rb ⁺ , Na ⁺ , Ba ²⁺ , Sr ²⁺	H ⁺ , Mg ²⁺ , Espermina, Espermidina
K _{ATP}	TEA, Cs ⁺ , Ba ²⁺	TEA, Na ⁺ , Mg ²⁺

Abreviaturas: TEA, tetraetilamonio; Cs⁺, cesio; H⁺, hidrógeno; Ba²⁺, bario; Rb⁺, Rubidio; Na⁺, sodio; Sr²⁺, estroncio; QA; Li⁺, litio; Mg²⁺, magnesio (Modificada de Hille, 1991)

Características de los bloqueadores de los canales de potasio.

Aunque la mayor parte de los canales de potasio son bloqueados por tetraetilamonio (TEA), Ba²⁺ o Cs⁺ intracelular, Sivaramakrisnan y cols. (1991) mostraron que 4-aminopiridina (4-AP) bloquea canales de potasio rectificadores retardados en las terminales axónicas de calamar haciendo que el potencial de acción se prolongue incrementando la liberación del transmisor. Los rectificadores retardados pueden ser bloqueados por la aplicación extracelular de 4-AP.

El efecto bloqueador del TEA difiere cuando se aplica internamente ó externamente sugiriendo dos sitios de unión distintos (Armstrong y Hille, 1972). Su aplicación externa bloquea algunas pero no todas las corrientes de potasio (Stanfield, 1983), su aplicación interna es menos específica y usualmente menos potente. El TEA es un bloqueador específico de los canales BK_{Ca} (0.14 mM) y SK_{Ca} (30 mM) cuando se aplica en la cara extracelular o intracelular de la membrana; pero los canales BK_{Ca} parecen ser más sensibles a la aplicación interna de TEA que los canales SK_{Ca} (Meir et al., 1999). La alta sensibilidad al bloqueador TEA de los BK_{Ca} consiste con la presencia de un residuo aromático en la boca del poro (MacKinnon y Yellen, 1990; Heginbotham y mackinnon, 1992). Los SK_{Ca} en cambio son sensibles a la apamina más que al TEA (Lancaster et al., 1991). Por otro lado, Los canales de potasio activados por calcio pueden también ser modulados por péptidos incrementando su apertura (Ewald et al., 1985).

Otro bloqueador no específico de muchos canales de potasio es el cesio (Hille, 2001), este ion bloquea las corrientes tipo "A" lentas (Bielefeldt et al., 1992), mismas que también pueden ser bloqueadas con 4-AP y TEA (Thorn et al., 1991). El Ba^{2+} además bloquea presinápticamente a los canales de potasio dependientes de calcio cuando se aplica extracelular o intracelularmente (Meir et al., 1999).

Los canales de K_{Ca} han sido detectados en las terminales presinápticas de varias sinapsis pero desgraciadamente su papel en la regulación de la transmisión sináptica se desconoce (Robitaille y Charlton, 1992).

Segunda Parte

CANALES DE K⁺ MODULADOS POR Ca²⁺.

La primera prueba de la existencia de los canales de potasio modulados por calcio se obtuvo de la observación del incremento de Ca²⁺ y de la permeabilidad al K⁺ en la membrana de eritrocitos y neuronas. Tras estas observaciones en estos dos sitios, se han encontrado este tipo de canales en una gran variedad de tejidos.

TIPOS DE CANALES DE POTASIO DEPENDIENTES DE CALCIO.

Existen diversos tipos de canales de K⁺ dependientes de Ca²⁺ que, como ya se mencionó, difieren en sus conductancias iónicas y en su sensibilidad a la activación por Ca²⁺ o por voltaje.

Los tipos fundamentales de estos canales son:

- a) Canales de K⁺ activados por Ca²⁺ de alta conductancia (BK o Maxi K).
- b) Canales de K⁺ activados por Ca²⁺ de baja conductancia (SK)
- c) Se ha reportado además la existencia de canales de K⁺ activados por Ca²⁺ de conductancia intermedia (IK). Sin embargo, algunos autores los consideran como una subfamilia de los canales SK.

CANALES DE K⁺ ACTIVADOS POR Ca²⁺ DE ALTA CONDUCTANCIA.

Los primeros canales de K⁺ activados de Ca²⁺ identificados electrofisiológicamente a nivel de canal único fueron los de alta conductancia iónica, encontrados en las células cromafines en la medula adrenal bovina (Marty, 1981), túbulos transversales del musculo del conejo (Barret y col., 1982) y en el sistema nervioso central (Hille, 2001; Aschoff, 2001), así como en neuronas simpáticas de rana (Adams y col., 1982). Estos canales muestran una estructura particular, como se muestra en la figura 13.

CONDUCTANCIA

Los canales de potasio dependientes de calcio poseen una conductancia de 200 a 300 pS, por lo que fueron denominados por Alain Marty como “Big K⁺ channels” (Marty, 1981) o canales “Maxi K” por Ramón Latorre (Latorre y Miller, 1983). Los canales BK se activan directamente por Ca²⁺ y no son regulados a por mecanismos de segundos mensajeros solubles en el citoplasma, ya que su actividad es dependiente de Ca²⁺, y delimitada a membrana, aún en parches de membrana aislados y cuya cara interior ha permanecido inmersa en solución durante varias horas. (Hille, 1991) Los canales BK además de activarse por Ca²⁺ dependen del cambio del potencial de membrana. A una determinada concentración de Ca²⁺, los BK se abren con mayor frecuencia y permanecen más tiempo en estado abierto cuando la membrana esta despolarizada. Algo muy interesante de los canales BK es que a pesar de ser de una elevada conductancia son muy selectivos para el K⁺.

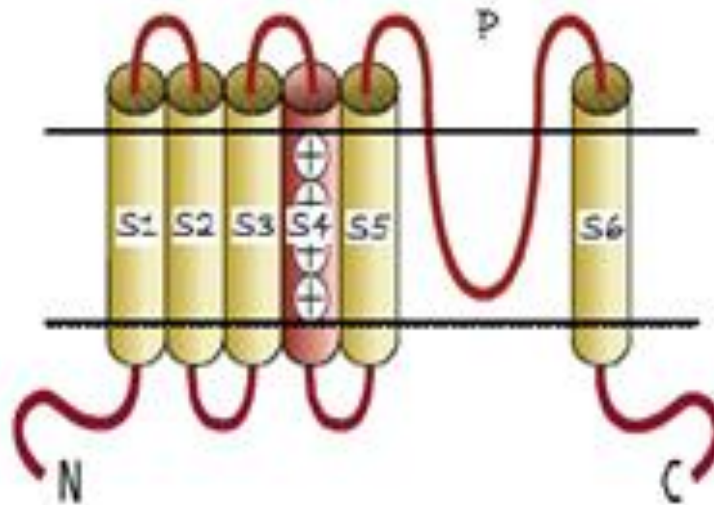


Figura.13. Es quema de un Canal de potasio dependiente de calcio de alta conductancia BK. A la izquierda se muestra la característica subunidad α , de 6 segmentos transmembranales. Claramente se aprecia en la cara citoplasmica el sitio de unión del calcio para este tipo de canales. A la derecha se muestra la subunidad β . (Modificada de Meir 2003).

DISTRIBUCIÓN

Los canales de potasio BK se encuentran distribuidos en el sistema nervioso se pueden encontrar en el cerebro, en el cerebelo. En el cerebro, se ha reportado en el estriado, en los bulbos olfatorios, en las células granulares y piramidales del hipotálamo. Asimismo se ha reportado en el músculo esquelético y el liso, en la corteza adrenal, en las células de los islotes pancreáticos, en las células pilosas cocleares, la habénula, en el colon, en el riñón (Wei et al., 2005).

FARMACOLOGIA DE CANALES BK.

Además del TEA, los canales también se pueden bloquear con la quinina, la caribdotoxina, la noxiustoxina y el Ba^{2+} . El TEA es un catión de amonio cuaternario que consta de cuatro grupos etilo unidos a un átomo central de nitrógeno, es impermeable y sus efectos bloqueantes difieren cuando se aplica en el lado citoplásmico o en el lado extracelular, sugiriendo dos sitios de unión distintos (Hille 2001). La quinina es un alcaloide natural, blanco y cristalino, con propiedades antipiréticas, antipalúdicas y analgésicas, y además de ser un bloqueador específico de estos canales. La caribdotoxina es un polipéptido básico de 37 aminoácidos, aislado también del veneno del alacrán *Leiurus quinquestriatus*, muy útil en el estudio de los canales de K^+ dependientes de Ca^{2+} que son insensibles a apamina. La caribdotoxina bloquea los canales BK en gran cantidad de células (Miller y col. 1985., Storm, 1987). En neuronas del hipocampo de rata prolonga la duración del potencial de acción, lo que indica que los canales BK están involucrados en la fase de repolarización de este (Storm, 1987). En la mayoría de los casos actúa a concentraciones nanomolares, uniéndose a la cara interna del canal. No afecta a los canales SK que son sensibles a apamina. La noxiustoxina se obtiene del veneno del escorpión *Centruroides noxius*. Bloquea entre otras a la corriente K^+ rectificadora anómala en el axón gigante del calamar (Carbone et al., 1982). Existen otros agentes farmacológicos que bloquean los canales BK como la D-tubocurarina, que bloquea los canales de K^+ dependientes de Ca^{2+} , tanto de alta como de baja conductancia. Existen además bloqueadores inespecíficos, como el Ba^{2+} y el Cs^{2+} , que a diferentes concentraciones también son capaces de impedir el paso del potasio en estos canales.

Al parecer los canales de alta conductancia desempeñan un importante papel en la fase de repolarización del potencial de acción de muchos tipos de células (Adams et al., 1982; Lancaster y Pannefather, 1987; Lang y Ritchie, 1990). Podrían por ello contribuir a la modulación del potencial de acción y la entrada de Ca^{2+} durante el mismo.

CANALES DE K^+ ACTIVADOS POR Ca^{2+} DE BAJA CONDUCTANCIA.

Los canales de K^+ dependientes de Ca^{2+} de baja conductancia, también llamados SK o $\text{K}_{\text{Ca}} 2.1$, están presentes en un amplio rango de células excitables y no excitables. Estos son activados por bajas concentraciones de Ca^{2+} pero no por voltaje. Su estructura se muestra en la figura 14.

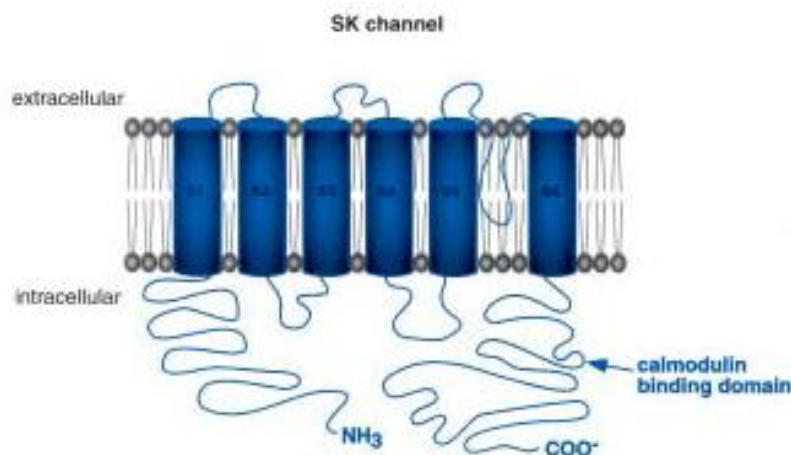


Figura 14. Canal de potasio dependiente de calcio de baja conductancia o SK. En el esquema se muestran los seis dominios transmembranales característicos de estos canales (S1-S6), el dominio P entre S5 y S6 que es el formador del poro, además se muestra sitio de unión para la calmodulina que sirve como sensor de calcio para el funcionamiento de estos canales. Tomada de Faber 2003.

DISTRIBUCIÓN.

Los canales de potasio del tipo SK se encuentran distribuidos en el cerebro principalmente en la amígdala, el hipocampo y el núcleo caudado, en el cerebro fetal se localizan en el cerebelo, el tálamo, la sustancia nigra, en la medula espinal y en la glándula pituitaria.

CONDUCTANCIA.

Los canales SK se caracterizan por su alta sensibilidad al Ca^{2+} (activación de 200 a 500 nM), por no ser dependientes del potencial de membrana y por su baja conductancia iónica (6-14 pS). Estos canales son insensibles al TEA, se bloquean con apamina, y la toxina LqVIII. Estos canales se hallan involucrados en el aumento de permeabilidad del K^+ inducido por neurotransmisores y hormonas en muchos tipos celulares. Están involucrados en la fase de pospotencial hiperpolarizante lento que sigue a los potenciales de acción, en muchas células excitables. En estas células tras el disparo, se produce una repolarización, que lleva a una fase de rápida de pospotencial hiperpolarizante que dura de 50-100 ms. Posteriormente ocurre una fase tardía, más lenta de 500-1000 ms en la que participan los canales SK formando el pospotencial hiperpolarizante lento. Esto se ha observado en neuronas del ganglio simpático y en motoneuronas de la medula espinal, entre otras. Esta fase de pospotencial hiperpolarizante depende del calcio extracelular. Este evento no se produce si el calcio no está presente o si se bloquea su entrada (Hille, 1992).

FARMACOLOGÍA.

Entre los bloqueadores más comunes esta la apamina, que es un pequeño polipéptido de 18 aminoácidos aislado del veneno de la abeja (*Apis mellifera*). La apamina actúa a una concentración de 1×10^{-10} nM sobre los canales SK (Blatz y Magleby, 1986; Cook y Haylett, 1985). Es muy selectiva en su acción, no actuando en los canales de tipo BK (Pennefater et al., 1985). Se ha aislado también la LqVIII, que se obtiene del veneno del escorpión *Lelurus quinquestratus*.

Tercera Parte

CANALOPATIAS.

Asociadas a Canales de Potasio

Se denomina canalopatía a toda enfermedad producida por una anomalía en el funcionamiento de los canales iónicos. Estas enfermedades pueden ocurrir por modificaciones estructurales o funcionales de los canales debidos a cambios genéticamente determinados, o ser la consecuencia del bloqueo en su función por factores externos como toxinas, o sustancias endógenas como anticuerpos (fenómenos autoinmunes).

Existen canales en todos los tejidos y adoptan diferencias específicas en cada uno de ellos. En el sistema nervioso central y en la placa de unión neuromuscular, estos canales adquieren el grado de sofisticación más alto. En consecuencia, se han descrito canalopatías que afectan distintas partes de la anatomía (respiratorias,

renales, digestivas, neurológicas, musculares, etc.). Para los canales de potasio se describen las siguientes canalopatías, ya sea por defecto genético o por consecuencias autoinmunes.

Enfermedad de Andersen

Se trata de una rara entidad con herencia autosómica dominante (AD), cuyo defecto genético se ubicó recientemente en el brazo largo del cromosoma 17 (17q23), lugar donde se encuentra el gen del canal de potasio KCNJ2; ya se han hallado diferentes mutaciones en el mismo. Parece que estas mutaciones ocasionan la pérdida de la función del canal y provocan la pérdida del control en la excitabilidad del músculo esquelético y cardíaco. Los pacientes presentan numerosas dismorfias (baja estatura, clinodactilia y orejas de implantación baja), episodios de parálisis periódicas e intervalo QT prolongado (Ruggieri, et al.2001)

La parálisis periódica hipocalémica familiar

Esta enfermedad consiste en la presentación de episodios de parálisis muscular progresivos en intensidad y frecuencia acompañada de hipocalemia, es decir un bajo nivel de potasio en el suero sanguíneo. Dos mutaciones explican la presencia de la enfermedad, la CACNA1S y la SCN4A, que afectan los canales de potasio activados por calcio y los canales de sodio, respectivamente. Lo anterior repercute en la función de los canales para el potasio mediados por voltaje, llevando a una hipocalemia extracelular sostenida produciendo despolarización continua con parálisis. En los pacientes con PPHF no ocurre la salida de potasio y por lo tanto una hipocalemia y una despolarización sostenidas de la membrana explican la presentación clínica de la enfermedad. Los desencadenantes son el ejercicio, los carbohidra-

tos, el frío, el estrés, entre otros. En los estudios se encontró que la insulina potencia la despolarización de las fibras musculares de las personas con PPHF por reducir la rectificación interna en la conductancia del potasio. Las pruebas de provocación clínica se realizan con insulina, glucosa y ejercicio. La enfermedad se puede prevenir evitando estos factores y tiene alguna respuesta al tratamiento con acetazolamida (Velez, et al. 2002).

Autoinmunes

Entre las enfermedades de tipo autoinmune está el *Síndrome de Isaac*, o Síndrome de contracción continua o neuromiotonía, se produce por la acción de anticuerpos endógenos contra los propios canales de potasio del nervio periférico. Este síndrome se caracteriza por presentarse con rigidez progresiva de miembros y tronco. En general su comienzo se relaciona con un cuadro vírico a cualquier edad, persiste durante el sueño y puede mejorar con carbamacepina o difenilhidantoína, así como con plasmaféresis. Su carácter inmune fue considerado por presentar bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo. Se han identificado anticuerpos específicos contra los canales de potasio del nervio periférico, los cuales generarían un fenómeno neuromiotónico. (Pozo, 2004).

Cuarta Parte

CANALES DE POTASIO EN DIFERENTES ESPECIES

DE CORDADOS.

Después de la descripción inicial de los canales de potasio en el eritrocito (Gardos 1958), la primera evidencia electrofisiológica de la corriente de potasio dependiente de calcio fue obtenida en neuronas de molusco y motoneuronas espinales de gato (Krnjevic y Lisienwicks, 1972; Meech y Standen, 1975). Subsecuentemente conductancias similares fueron reportadas en células excitables y secretoras de diferentes especies, las cuales se enlistan a continuación en la Tabla 3

Canales BK.

Los canales BK fueron los primeros canales de potasio dependientes de calcio en ser identificados. Estos fueron clonados en la *Drosophila*, producto del gen Slowpoke (Adelman et al., 1992). Subsecuentemente los canales BK han sido identificados en numerosas especies.

A continuación se presentan tablas donde resumimos los principales reportes de canales de potasio dependientes de calcio. Se observa en las Tablas III y IV la caracterización de los canales SK y BK que se ha realizado en vertebrados, siendo en la mayoría especies de mamíferos. Sin embargo se observan algunos trabajos en otras especies como: reptiles, aves peces y anfibios.

Tabla.III. Reporte de corrientes tipo IK y SK descubiertas en diferentes especies.

TEJIDO O TIPO DE NEURONA.	ESPECIE.	CORRIENTE REPORTADA.	INHIBIDOR FARMACOLOGICO	REFERENCIAS.
Ganglio Simpático	Rana toro	IK	Apamina, carybdotoxina, Tubocurari-na.	Pennefather, et al 1985
Ganglio Simpático	Rata	Ik	Apamina.	Kawai y Watanabe, 1986.
Ganglio Simpático	Conejillo de Indias	Sk		Christian y Weinreich, 1988
Ganglio Simpático	Gato	Sk		Yoshimura, et al. 1986
Ganglio Simpático	Gato	Ik, Sk	Apamina d-Tubocurarina, Ryanodina, Procaína	Inokuchi et al. 1993
Ganglio ciliar	Pollo	Ik	Apamina	Dryer, et al. 1991.
Ganglio nudoso vagal	Conejo	Sk		Fowler, et al. 1985
Ganglio nudoso vagal	Conejo			Weinreich, 1986
Ganglio nudoso vagal	Hurón	Sk		Jafri, et al. 1997
Neuronas Espinales	Lamprea	Ik	Apamina	Wallen et al 1989. Meer y Buchanan,1992.
Moto neuronas espinales	Gato	Ik	Apamina	Zhang y Krnjevic 1987.
Moto neuronas Vagales	Rata	Ik, Sk	Apamina	Sah y Mclachlan, 1991.
Neuronas del Hipogloso	Rata	IK	Apamina	Viana, et al. 1993.
Neuronas de Purkinje del cerebello	Rata (cultivadas) Rata	Ik	Apamina.	Cavelier et al.2002. Cingolani, et al.2002. Womack y Khodakhah 2003. Edgerton , 2003.
Neuronas de la Oliva inferior.	Conejillo de Indias Hurón	IK	Apamina	Bal y McCormick 1997.
Neuronas del Tallo cerebral	Rata	Ik	Apamina	Osmanovic y Shefner 1993. Tell y Jean 1993.
Hipotálamo SON	Rata	Ik Sk	Apamina d-Tubo-Caribdotoxina	Bourque y Brown 1987, Fagan y Andrew. 1991 Greffrath et al. 1998
Hipotálamo POA	Rata	Ik	Bicuculina, Apamina	Johansson et al. 2001. Wagner et al. 2001.
Substancia Nigra	Rata	Ik	Apamina	Shepard y Bunney 1991.
Núcleo Subtalámico	Rata	Ik	Apamina	Hallworth et al. 2003
Tálamo	Conejillo de indias, Gato, Rata.	Ik Sk	Apamina, Bicuculina.	McCormick y Prince 1998. Bal y McCormick 1993. Debarbieux et al. 1998.Goillard y Vincent, 2002.
Neostriatum	Rata	Sk	Apamina	Pineda et al. 1992. Bennet et al. 2000.
Amígdala baso lateral	Rata	Sk		Washburn y Moises 1992. Womble y Moises 1994.
Amígdala Lateral	Rata	Ik Sk	Apamina	Faber y Sah, 2002.
Septum lateral	Conejillo de indias	Ik Sk	Apamina, D-tubo	Carette. 1994
Neuronas piramidales del Hipocampo	Rata	Ik Sk	Apamina	Muller et al. 1992. Pedarzani y Storm 1993. Abdul-Ghani et al. 1996. Haugh y Storm 2000. Melyan et al 2002
Neuronas del Hipocampo cultivo	Rata	SK	Clotrimazol	Shah, et al. 2001.
Neuronas del Hipocampo CA3	Conejillo de indias	Sk	4-AP	Matsuda, et al. 1986
Interneurona CA1	Rata	Ik	Apamina	Zhang, et al 1995.
Interneurona CA3	Rata	Ik	Apamina	Savic, et al. 2001
Corteza entorrinal	Rata	SK		Klink y Alonso 1997.
Corteza olfatoria	Conejillo de indias	Sk		Constanti y Slim 1987.
Corteza sensor motora	Gato	Ik Sk	Apamina	Schwindt et al 1998, 1992
Corteza sensor motora	Rata	Sk		Foehring, et al. 1989
Neocorteza	Rata	Sk		Foehring, et al. 1989
Neocorteza	Humano	Ik	Apamina	Lorenzon y Foehring 1992.
Ganglio retinal	Huron	Ik	Apamina	Wang et al. 1998.
Células pilosas	Conejillo de indias	Ik	Apamina	Doi y Ohomori, 1993
Células pilosas	Jerbo	Ik	apamina	Rennie y Correia, 1994
Células Pilosas	Paloma	Ik	Apamina	Rennie y Correia, 1994
Células pilosas	Tortuga	Ik	Apamina	Tucker y Fettiplace, 1996.

Tabla IV. Reporte de canales BK encontrados en diferentes especies

Tejido o Estirpe neuronal	Especie	Corriente Reportada	Inhibidor Farmacologico	Referencias.
Hipocampo	ratón	BK	Paxiine ,	Patrick et al. 2009.
Cóclea	Pollo	BK	Tamoxifen	Tong y Duncan, 2009.
Expresión en huevos de rana	Rana	Bk	TEA	Xia et al. 2000
Espinosas medianas	ratas	Bk		Treistman y Martin, 2009.
Neuronas simpáticas	Conejillo de indias	Bk	TEA	Martinez-Pinna et al,2000
Hipocampo CA1	rata	Bk		Traub et al. 2003.
Corteza sensorio motora	Gato	BK	TTX	Schwindt, Spain, Crill, 1992.
Hipocampo (cultivo)	Rata	BK	TBIC	Ha, et al. 2006.
Espinosas medianas	Ratón	Bk		Martin, 2010.
Cóclea	Conejillo de indias	Bk	ChTX IbTX	Skinner, et al 2003.
Células pilosas	Rana	Bk	4-Ap TEA Iberiotoxina	Jorgensen, Kroese, 2005.
Núcleo supraquiásmico	Ratón	BK		Colwell, 2006
Ganglio trigeminal	Rata, Cerdo	BK		Wulf-Johansson, Hay-Schmidt, 2009
Pituitaria	Pez dorado	BK	TEA	Yu, et al 2010
Cerebelo e Hipocampo	rata	BK		Saito, Nelson. 1997
cerebro	Rata	BK		Zarei, Zhu. 2001. Ha, Jeong. 2000
Células pilosas	Tortuga	BK		Fettiplace, Fuchs. 1999. Jones, Gray-Keller, Fettiplace. 1999.
Cóclea	Rata	BK		Langer, Grunder. 2003. Brandle, Frohnmayer. 2001
Cóclea	Pollo	Bk		Ramanathan, Michael, 2000.
Hipocampo CA1, CA2, CA3	Rata	BK		Hu, Shao 2001.

No podemos dejar de mencionar que estos canales también se encuentran en diversas especies de invertebrados, como: moluscos, artrópodos, platelmintos, tenóforos, cnidarios y protozoos.

Quinta Parte

ASPECTOS EVOLUTIVOS

Tan antiguos como la vida, el tránsito de iones a cada lado de la membrana ha sido un fenómeno trascendental, que ver trajo como resultado un sinnúmero de mecanismos de transporte, así como de otros tipo respuestas, como podría ser el caso de la excitabilidad.

Es probable que los canales iónicos, y en particular los canales e potasio hayan aparecido hace unos 3500 millones de años a la afectación de la síntesis de productos génicos y al aparecer los primeros mecanismos regulatorios con la síntesis de genes alterados. O quizás un poco más tarde hace unos 1400 millones de años cuando aparecen las células eucariotas. Aquí la necesidad de canales iónicos surge en los sistemas elaborados de membranas celulares que lograran controlar su composición intracelular y que hicieron posible a través de la evolución la adaptación a los cambios del medio ambiente para poder producir nuevos constituyentes y adquirir nuevas funciones (Hille, 1991).

El ancestro primitivo más antiguo de los canales iónicos, como hoy los conocemos, fue una molécula mucho más simple que las actuales y con un solo dominio algo similar al del canal de potasio. Fig. 15. Luego junto con la aparición de los eucariotas, este gen productor de las proteínas del canal iónico sufrió duplicaciones y divergencias que dieron lugar a la aparición del canal potásico tal como lo conocemos hoy, con sus dominios unidos en forma no-covalente y luego a la formación de estructuras más complejas como el canal de calcio que finalmente por nuevas mu-

taciones dio lugar a la formación de los canales de sodio que son capaces de generar potenciales de acción los que producen despolarización de las células más rápida y eficientemente que los de calcio (Hille, 1991).

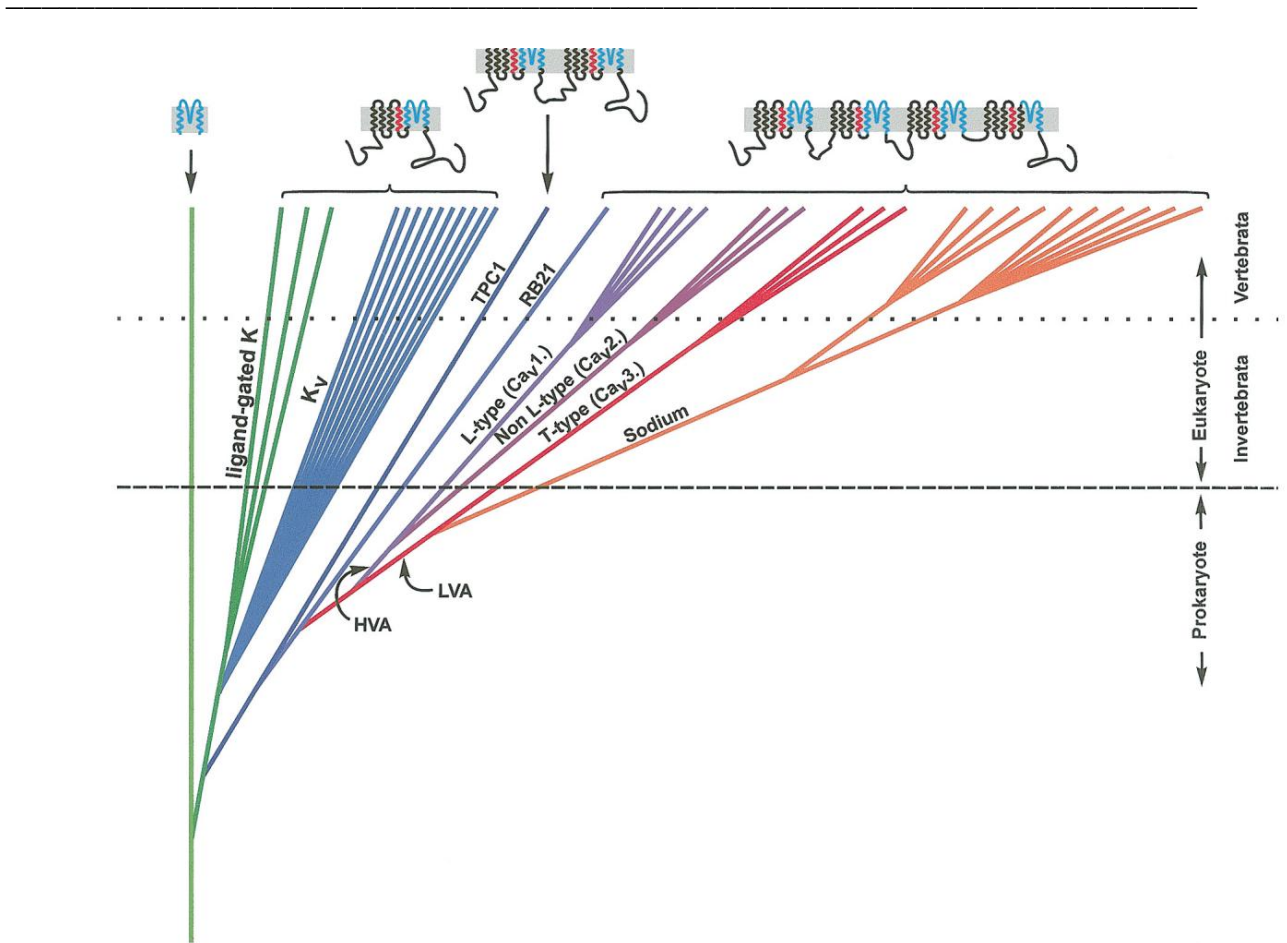


Figura 15. Filogenia hipotética de los canales iónicos dependientes de voltaje. En el esquema se muestra un primer canal iónico procarionte 2-TM, debido a la adición de 4 dominios llega a un canal 6-TM (Anderson, 2001).

Los canales de Na⁺ y K⁺ son fundamentales para la generación del potencial de acción que en definitiva es el responsable de permitir a las células excitables conducir la información, que controla a su vez una gran cantidad de acciones fisiológicas entre las que, solo por citar a las más relevantes están: La propagación del impulso nervioso y la determinación del ritmo cardíaco

Anteriormente se mencionó que los canales iónicos de potasio se encuentran en diferentes especies tanto de vertebrados como de invertebrados, además de plantas, algas, hongos etc, como se puede apreciar en la Tabla V.

Tabla V. Canales de Potasio en diferentes especies.

CANALES DE POTASIO.					
PHYLUM	Kv1.x	Kv4.x	Kir	K(Ca)	
CORDADOS	++	++	++	++	
VERTEBRADOS	++	++	++	++	Gerschenfeld (1973)
CEFALOCORDADOS					Hagiwara y Kidokoro (1971)
UROCORDADOS	++		++	+	Ohmori (1978)
EQUINODERMATA	++		++		Hagiwara y Takahashi 1974. Hagiwara (1983)
QUETOGNATOS	+				Schwartz y Stuhmer (1984)
MOLUSCOS	++	++	++	++	Schwartz y Stuhmer (1984)
ARTROPODOS	++	++		++	Schwartz y Stuhmer (1984)
ANELIDOS	++		+		Schwartz y Stuhmer (1984)
NEMATODOS					Byerly y Masuda (1979)
PLATELMINTOS	+			+	Koopowitz (1989)
TENOFOROS	+	+		+	Dubas et al. (1988)
CNIDARIOS	+	++	+	+	Anderson y Schwab (1982)
PORIFERA					
PROTOZOOS	++	+	+	+	Naitoh (1982), Deilmer (1989)
HONGOS	++				Gustin et al (1986)
ALGAS VERDES	++				Tester (1990)
PLANTAS CON FLOR	++		++		Hedrich y Schroeder (1989).

++ Evidencia electrofisiológica y farmacológica convincente.

+ Alguna evidencia.

Tomada de Hille, 1996.

Evolución de los Canales de Potasio.

La evolución de los canales de potasio, se puede rastrear desde los procariontes siendo considerados como los más primitivos a lo largo de la evolución, ya que los canales iónicos de K^+ son comunes en los reinos Eubacteria y Archea. (Jan y Jan. 1992. Martinac. et al. 2006). estudios filogenéticos de estructura y función de las propiedades de las proteínas de los canales iónicos, sugieren la hipótesis que la variedad existente de los canales de K^+ tienen como precursor un simple canal presente en las bacterias. (Anderson y Greenberg, 2001) fig. 16. De acuerdo a esta teoría se sugiere que el poro precursor sufrió duplicaciones y divergencias para dar origen a un canal iónico de potasio como se le conoce en la actualidad, este poro es la vía de conducción del potasio y está formado por cuatro subunidades, mismas que están agrupadas para formar una vía que permita el paso del ion a través de la membrana. Dos hélices transmembranales y un pequeño bucle asa ellas Esta arquitectura, de dos hélices internas y un asa donde el asa que forma el poro es la característica esencial de la gran variedad de los canales de K^+ .

Existen evidencias de que los canales de K^+ son el resultado de eventos genéticos mayores como la fusión de genes y la duplicación de genes. Además cambios genéticos menores como pequeñas mutaciones y eliminaciones también contribuyeron a la gran diversidad de estos canales. (Thiel. et al. 2013)

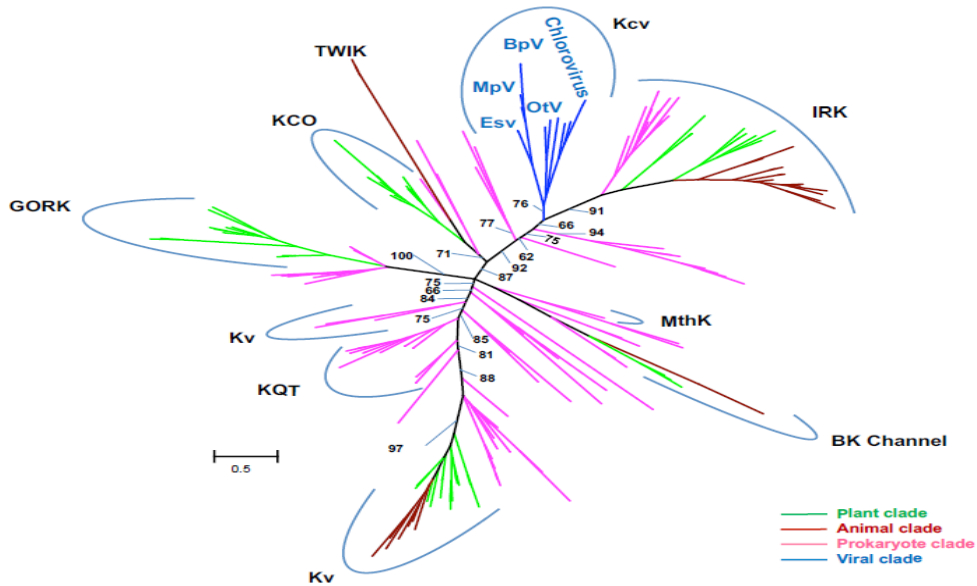


Figura. 16. Origen de los canales de potasio. De acuerdo a esta imagen, se muestra la existencia de los canales de potasio en diferentes clados. Las cuales se van separando de acuerdo a su tipo y función. (Tomado de Thiel. 2013)

En las tablas que a continuación se presentan (VI, VII Y VIII), se trata de mostrar la diversidad de los canales iónicos de potasio, mencionando la cantidad de dominios transmembranales y sus funciones

TABLA VI. FAMILIA DE CANALES DE POTASIO 2-TM

SUBFAMILIA	SUBTIPO	CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES
K_{ir}1.x	K _{ir} 1.1 (ROMK1)	Corriente rectificadora entrante
K_{ir}2.x	K _{ir} 2.1, 2.4 (IRK1 4)	En corazón IK ₁ , corriente rectificadora entrante "fuerte"
K_{ir}3.x	K _{ir} 3.1, 3.4 (GIRK1 4)	Corriente rectificadora entrante activada por proteína G
K_{ir}4.x	K _{ir} 4.1, 4.2	Corriente rectificadora entrante
K_{ir}5.x	K _{ir} 5.1	Corriente rectificadora entrante
K_{ir}6.x	K _{ir} 6.1, 6.2	Sensitivo a ATP, corriente rectificadora entrante SUR1, SUR2A, SUR2B
K_{ir}7.x	K _{ir} 7.1	Corriente rectificadora entrante

Tabla VII. Familia de canales de potasio 4-TM

SUBFAMILIA	SUBTIPO	CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES
TWIK	K _{2P} 1.1 (TWIK1), K _{2P} 6.1 (TWIK2), K _{2P} 7.1 (KNCK7)	Corriente de origen
TREK	K _{2P} 2.1 (TREK1), K _{2P} 10.1 (TREK2), K _{2P} 4.1 (TRAAK)	Corriente de origen
TASK	K _{2P} 3.1 (TASK1), K _{2P} 9.1 (TASK3), K _{2P} 15.1 (TASK5)	Corriente de origen
TALK	K _{2P} 16.1 (TALK1), K _{2P} 5.1 (TASK2), K _{2P} 17.1 (TASK4)	Corriente de origen
THIK	K _{2P} 13.1 (THIK1), K _{2P} 12.1 (THIK2)	Corriente de origen
TRESK	K _{2P} 18.1 (TRESK1)	-----

Tabla VIII. Familia de canales de potasio 6-TM

SUBFAMILIA	SUBTIPO	CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES
K_V1.x	K _V 1.1, K _V 1.8, relacionados con los shaker	K _V (1.1, 1.3, 1.5, 1.8) K _A (1.4)
K_V2.X	K _V 2.1, K _V 2.2, relacionados con los Shab	K _V (2.1)
K_V3.X	K _V 3.1, K _V 3.4, relacionados con los Shal	K _V (3.1, 3.2), K _A (3.3, 3.4)
K_V4.X	K _V 4.1, K _V 4.3, relacionados con los Shaw	K _A
K_V7.X	K _V 7.1, 7.5 (KCNQ1-5)	K _V 7.1 I _{K_S cardiaco, K_V7.2/7.3 corriente M}
K_V10.X	K _V 10.1, 10.2 (eag1, 2); K _V 11.1, 11.3 (erg1-3, herg1, 3); K _V 12.1, 12.3 (elk1-3)	K _V 11.1 I _{K_R cardiaco}
K_{Ca}1.X, K_{Ca}4.x, K_{Ca}5.x (Slo)	K _{Ca} 1.1, K _{Ca} 4.1, 4.2, K _{Ca} 5.1 Slo (BK), Slack, Slick	Maxi K _{Ca} K _{Na} (Slack y Slick)
K_{Ca}2.x, K_{Ca}3.x (SK)	K _{Ca} 2.1, 2.3 (SK1, SK3); K _{Ca} 3.1 (SK4,IK)	SK _{Ca} (K _{Ca} 2.1, 2.3) I _{K_{Ca} (K_{Ca}3.1)}

CONCLUSIÓN

Los canales iónicos son poros macromoleculares en las membranas celulares. Estos probablemente fueron originados ante la necesidad de transporte de sales y del ajuste osmótico celular, además en el caso de los canales de potasio de mantener el potencial de la membrana celular. En el reino animal es fundamental su papel en la excitación eléctrica del nervio y del musculo, en el transporte, en la señalización del Ca^{2+} en todas las células.

La electrofisiología, la Biología molecular, la Biología celular y el estudio de la evolución continuamente nos proporcionan un nuevo enfoque de la verdadera significancia de los canales iónicos en la biología.

Los canales de potasio dependientes de calcio son responsables del post-potencial hiperpolarizante del potencial de acción, y a su vez responsable de la regulación de la frecuencia de disparo en las neuronas, este post-potencial es producido por un aumento de Ca^{2+} intracelular, es decir la entrada de calcio activa procesos intracelulares que tienen como fin abrir estos canales, sin embargo en los canales BK también está involucrado el voltaje.

Para el estudio de estos canales se utilizan bloqueadores específicos para estos, dentro de estos se encuentran para los SK, la apamina y para los BK la carbodotóxina y la noxiustóxina, además del tetraetilenamonio como inespecífico.

La importancia de estos canales en los mamíferos y particularmente en los seres humanos, es la presencia de enfermedades asociadas a estos canales llamadas canalopatías, las canalopatías de los canales de potasio dependiente de calcio son responsables de algunas epilepsias generalmente de origen genético y una autoinmune que deterioran la calidad de vida de las personas que las padecen y que gracias a la electrofisiología y a la Biología molecular se ha podido determinar la responsabilidad de los canales iónicos en estas enfermedades.

REFERENCIAS.

- 1.- Abdul-Ghani MA, Valiante TA, Carlen PL, Pennefather PS (1996) Tyrosine kinase inhibitors enhance a Ca(2+)-activated K⁺ current (IAHP) and reduce IAHP suppression by a metabotropic glutamate receptor agonist in rat dentate granule neurones. *J Physiol* 496 (Pt 1):139-144.
- 2.- Adams PR, Constanti A, Brown DA, Clark RB (1982) Intracellular Ca²⁺ activates a fast voltage-sensitive K⁺ current in vertebrate sympathetic neurones. *Nature* 296:746-749.
- 3.- Adelman JP, Shen KZ, Kavanaugh MP, Warren RA, Wu YN, Lagrutta A, Bond CT, North RA (1992) Calcium-activated potassium channels expressed from cloned complementary DNAs. *Neuron* 9:209-216.
- 4.- Anderson, P.A.V. and Schwab, W.E. (1982). Recent advances and model systems in coelenterate neurobiology. *Progress in Neurobiology* Vol. 19, pp. 213 to 236.
- 5.- Ashcroft F.M. (1999). *Ion Channels and Disease. Channelopathies.* Academic Press. USA. 97-247.
- 6.- Armstrong CM and Hille B 1972 The inner quaternary ammonium ion receptor in potassium channels of the node of Ranvier. *J. Gen. Physiol.* 59:388-400
- 7.- Armstrong CM and Taylor SR 1980 Interaction of barium ions with potassium channels in squid giant axons. *Biophys J.* 30:473-488.
- 8.- Bal, T. and McCornick, D.A. (1993). Mechanisms of oscillatory activity in guinea-pig nucleus reticularis thalami in vitro: a mammalian pacemaker. *Journal of Physiology.* 468, pp. 669-691.
- 9.- Bal, T. and McCornick, D.A. (1997). Synchronized oscillations in the inferior olive are controlled by the hyperpolarization-activated cation current I_h. *J Neurophysiol* 77:3145-3156.
- 10.- Barret L, Arsac P, Vincent M, Faure J, Garrel S, Reymond F (1982) Evoked trigeminal nerve potential in chronic trichloroethylene intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 19:419-423.
- 11.- Bennett BD, Callaway JC, Wilson, CJ(2000). Intrinsic membrane properties underlying spontaneous tonic firing in neostriatal cholinergic interneurons. *The Journal of Neuroscience*, 20(22):8493–8503.
- 12.- Bennett, B.D. y J. P. Bolam (1994). Synaptic Input and Output of Parvalbumin Immunoreactive Neurons in the Neostriatum of the Rat. *Neuroscience* Vol. 62(3):707-719.
- 13.- Bielefeldt K, Rotter JL and Jackson MB 1992 Three potassium channels in rat posterior pituitary nerve terminals. *J.Physiol. (London)* 458:41-67

- 14.- Bielefeldt K and Jackson MB 1993 A calcium-activated potassium channels causes frequency-dependent action-potential failures in a mammalian nerve terminal. *J. Neurophysiol.* 70:284-298.
- 15.- Blank , T.; I. Nijholt; M.J. Kye y J. Spiess (2004) Small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels as targets of CNS drug development. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 3(3):161-7.
- 16.- Blatz AL, Magleby KL (1986) Single apamin-blocked Ca-activated K⁺ channels of small conductance in cultured rat skeletal muscle. *Nature* 323:718-720.
- 17.- Blankenship, J.E. (2003). *Neurophysiology*. Mosby, Inc. Philadelphia, Pennsylvania. pp 15-17, 50-57.
- 18.- Bolam, J.P. y B.D. Bennett 1(995). *Microcircuitry of the neostriatum. Molecular and Cellular Mechanisms of Neostriatal Function*. Edited by Ariano M.A. y D.J. Surmeier. Austin: RG Landes Company. 1-20.
- 19.- Bottiglieri C.; L. Ferrara; M. Corona; G.B. Gurrola; C. Batista; E. Wanke y L.D. Possani (2000). Disulfide bridges of Ergtoxin a member of a new sub-family of peptide blockers of the ether-a-go-go-related K⁺ channel. *FEBS Letters* 479, 155-157.
- 20.- Bourque, C.W. and Brown, D.A. (1997). Apamin and d-tubocurarine block the afterhyperpolarization of rat supraoptic neurosecretory neurons. *Neuroscience Letters*, 82. 185-190.
- 21.- Brandle U, Frohnmayer S, Krieger T, Zenner HP, Ruppertsberg JP, Maassen MM (2001) Expression of Ca⁽²⁺⁾-activated K⁽⁺⁾ channel subunits and splice variants in the rat cochlea. *Hear Res* 161:23-28.
- 22.- Buckingham, S.D.; J.F. Kidd; R.J. Law; C.J. Franks y D.B. Sattelle (2005). Structure and function of two-pore-domain KC channels: contributions from genetic model organisms. *TRENDS in Pharmacological Science*.
- 23.- Byerly, L. and Masuda, M.O. (1979). voltage-clamp analysis of the potassium current that produces a negative-going action potential in ascaris muscle. *J. Physiol.* 288, pp. 263-284.
- 24.- Byrne, J.H. y J.L. Roberts (2004). *From Molecules to Networks: An Introduction to cellular and molecular neuroscience*. Elsevier Academic Press. China. pp 141-160, 245-250
- 25.- Castle NA, Haylett DG and Jenkinson DH 1989 Toxin in the characterization of potassium channels. *Trends Neurosci* 12 (2): 59-65
- 26.- Candia, S. Garcia, L.M. and Latorre R. (1992). Mode of action of iberiotoxin, a potent blocker of the large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel *Biophys. J. Biophysical Society* Volume 63, 583-590.
- 27.- Carbone E (1982) Removal of Na⁺ channels in squid giant axons by perfusion with trypsin. *Biochim Biophys Acta* 693:188-194.

- 28.- Carette Bernard. (1994). Calcium-activated hyperpolarizations in neurons of the mediolateral part of the lateral septum: intracellular studies from guinea pig brain slices. *Exp Brain Res.* 102:297-304.
- 29.- Cassell, J.F. AND McLachlan, E.M. (1987). two calcium-activated potassium conductances in a subpopulation of coeliac neurones of guinea-pig and rabbit. *J. Physiol.* 394, pp. 331-349.
- 30.- Cavellier P, Pouille F, Desplantez T, Beekenkamp H, Bossu JL (2002) Control of the propagation of dendritic low-threshold Ca(2+) spikes in Purkinje cells from rat cerebellar slice cultures. *J Physiol* 540:57-72.
- 31.- Cherubini E, Morita K, North RA (1984) Morphine augments calcium-dependent potassium conductance in guinea-pig myenteric neurones. *Br J Pharmacol* 81:617-622.
- 32.- Cherubini, E. North, R.A. and Surprenant, A. (1984). Quinine blocks a calcium-activated potassium conductance in mammalian enteric neurons. *Br. J. Pharmac.* 83,003-005.
- 33.- Choe S (2002) Potassium channel structures *Nature Reviews Neuroscience* 3, 115-121.
- 34.- Christian, P.E. and Weinreich, D. (1988). Long-duration spike afterhyperpolarizations in neurons from the guinea pig superior cervical ganglion. *Neuroscience Letters*, 84.191 196.
- 35.- Cingolani LA, Gymnopoulos M, Boccaccio A, Stocker M, Pedarzani P (2002) Developmental regulation of small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel expression and function in rat Purkinje neurons. *J Neurosci* 22:4456-4467.
- 36.- Coetzee W.A., Y. Amarillo; J. Chiu; A. Chow; D. Lau; T. McCormack; H. Moreno; M.S. Nadal; A. Ozaita; D. Poutney; M. Saganich; E. Vega-Saenz de Miera y B. Rudy (1999). *Molecular Diversity of K⁺ Channels.* *Annal new york academic of science.* 233-285.
- 37.- Colwell, S.C. (2006). BK channels and circadian output. *Nature Neuroscience.* Volume 9, number 8.
- 38.- Constanti, A. and Sim, J.A. (1987). Calcium-dependent potassium conductance in guinea-pig olfactory cortex neurones in vitro. *J. Physiol.* 387, pp. 173-194.
- 39.- Cook NS, Haylett DG (1985) Effects of apamin, quinine and neuromuscular blockers on calcium-activated potassium channels in guinea-pig hepatocytes. *J Physiol* 358:373-394.
- 40.- Debarbieux F, Brunton J, Charpak S (1998) Effect of bicuculline on thalamic activity: a direct blockade of IAHP in reticularis neurons. *J Neurophysiol* 79:2911-2918.
- 41.- Dodson, P.D. y Forsythe I.D. (2004). Presynaptic K⁺ channels: electrifying regulators of synaptic terminal excitability. *TRENDS in Neuroscience* 27(4) 220-217.

- 42.- Doyle D.A.; J.M. Cabral; R.A. Pfuetzner; A. Kuo; J.M. Gulbis; S.L. Cohen; B.T. Chait y R. MacKinnon (1998). The Structure of the Potassium Channel: Molecular Basis of K⁺ Conduction and Selectivity. *Science* 280:69-76.
- 43.- Dryer SE, Dourado MM, Wisgirda ME (1991) Characteristics of multiple Ca²⁺-activated K⁺ channels in acutely dissociated chick ciliary-ganglion neurones. *J Physiol* 443:601-627.
- 44.- Edgerton, J.R. and Reinhart, P.H.(2003). Distinct contributions of small and large conductance Ca²⁺ activated K⁺ channels to rat Purkinje neuron function. *J Physiol*, 548.1, pp. 53–69.
- 45.- Ewald DA, Williams A and Levitan IB 1985 Modulation of single Ca²⁺-dependent K⁺-channel activity by protein phosphorylation *Nature*. 6-12;315(6019):503-506
- 46.- Dubas, P. G. Stein and P. A. V. Anderson.(1998). Ionic currents of smooth muscle cells isolated from the ctenophore *mnemiopsis*. *Proc. R. Soc. Lond. B*. 233
- 47.- Faber and Sah, (2002). Physiological role of calcium-activated potassium currents in the rat lateral amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 22(5):1618–1628.
- 48.- Faber and Sah, (2003). Calcium-activated potassium channels: multiple contributions to neuronal function. *Neuroscientist* 9(3):181–194.
- 49.- Falk T.; W. Meyerhof; B.J. Corrette; J. Schafer; C.K. Bauer; J.R. Schwarz y D. Richter (1995). Cloning, functional expression and mRNA distribution of an inwardly potassium channel protein. *FEBS Lett*. 367:127-131.
- 50.- Fettiplace and Fuchs. (1999). Mechanisms of hair cell tuning. *Annu. Rev. Physiol*. 1999.61:809-834.
- 51.- Foehring RC, van Brederode JF, Kinney GA, Spain WJ (2002) Serotonergic modulation of supragranular neurons in rat sensorimotor cortex. *J Neurosci* 22:8238-8250.
- 52.- Foehring,R.C. Schwindt, P.C. and Crill, W.E. (1989). Norepinephrine selectively reduces slow Ca²⁺ and Na⁺mediated K⁺ currents in cat neocortical neurons. *J Neurophysiol* 61:245-256.
- 53.- Fowler JC, Wonderlin WF, Weinreich D (1985) Prostaglandins block a Ca²⁺-dependent slow spike afterhyperpolarization independent of effects on Ca²⁺ influx in visceral afferent neurons. *Brain Res* 345:345-349.
- 54.- García M.L.; M. Hanner; H.G. Knaus; R. Koch; W. Schmalhofer; R.S. Sluaghter y G.J. Kaczorowski (1997). Pharmacology of potassium channels. *Adv. Pharmacol*. 39, 426-471.
- 55.- Gardos G (1958) The function of calcium in the potassium permeability of human erythrocytes. *Biochim Biophys Acta* 30:653-654.

- 56.- Gerschenfeld, H.M. (1973). Chemical Transmission in Invertebrate Central Nervous Systems and Neuromuscular Junctions. The American Physiological Society Vol. 53, No. 1.
- 57.- Goillard, J-M. and Vincent, P. (2002). Serotonin suppresses the slow afterhyperpolarization in rat intralaminar and midline thalamic neurones by activating 5-HT₇ receptors. *Journal of Physiology*, 541.2, pp. 453–465.
- 58.- Goh J.W. AND Pennefather, P.S. (1987). Pharmacological and physiological properties of the after-hyperpolarization current of bullfrog ganglion neurons. *J. Physiol.* 394, pp. 315-330.
- 59.- Greffrath, W. Martin, E. Reuss, S. and Boehmer, G. (1998). Components of after-hyperpolarization in magnocellular neurones of the rat supraoptic nucleus in vitro. *Journal of Physiology*, 513.2, pp. 493—506.
- 60.- Gribkoff KV, Starrett EJ and Dworetzky IS 2001 Maxi-K Potassium Channels: Form, Function, and Modulation of a Class of Endogenous Regulators of Intracellular Calcium. *Neuroscientist* 7(2):166-177.
- 61.- Gutman, G.A.; K. G. Chandy; J. P. Adelman; J. Aiyar; D. A. Bayliss; D. E. Clapham; M. Covarriubias; G. V. Desir; K. Furuichi; B.Ganetzky; M. L. Garcia; S. Grissmer; L. Y. Jan; A. Karschin; D. Kim; S. Kuperschmidt; Y. Kurachi; M.I. Lazdunski; F. Lesage; H. A. Lester; D. Mckinnon; C. G. Nichols; I. O'kelly; J. Robbins; G.A. Robertson; B. Rudy; M. Sanguinetti; S. Seino; W. Stuehmer; M. M. Tamkun; C. A. Vandenberg; A. Wei; H. Wulff; y R. S. Wymore (2003). International Union of Pharmacology. XLI. Compendium of Voltage-Gated Ion Channels: Potassium Channels. *Pharmacol. Rev.* 55(4): 583-586.
- 62.- Ha TS, Lim HH, Lee GE, Kim YC, Park CS (2006) Electrophysiological characterization of benzofuroindole-induced potentiation of large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Mol Pharmacol* 69:1007-1014.
- 63.- Hagiwara, Miyazaki, Krasne, and Ciani. (1977). Anomalous permeabilities of the egg cell membrane of a starfish in K⁺-T1 + mixtures. *The journal of general physiology* " volume 70, pages 269-281.
- 64.- Hagiwara S, Henkart MP, Kidokoro Y (1971) Excitation-contraction coupling in amphioxus muscle cells. *J Physiol* 219:233-251.
- 65.- Hallworth et al. (2003). Apamin-sensitive small conductance calcium-activated potassium channels, through their selective coupling to voltage-gated calcium channels, are critical determinants of the precision, pace, and pattern of action potential generation in rat subthalamic nucleus neurons in vitro. *The Journal of Neuroscience*, 23(20):7525–7542.
- 66.- Hammond, C. (2001). *Cellular and Molecular Neurobiology* 2^a ed. Academic Press. San Diego California. pp 493.

- 67.- Haug, T. and storm, J.F. (2000). Protein Kinase A Mediates the Modulation of the Slow Ca^{2+} Dependent K^+ Current, I_sAHP , by the Neuropeptides CRF, VIP, and CGRP in Hippocampal Pyramidal Neurons. *J Neurophysiol* 83:2071-2079.
- 68.- Heginbotham L and MacKinnon R 1992 The aromatic binding site for tetraethylammonium ion on potassium channels. *Neuron* 8:483-491
- 69.- Hille B. 2001. *Ion Channels of Excitable Membranes*. Sunderland, MA: Sinauer.
- 70.- Inokuchi H, Yoshimura M, Polosa C, Nishi S (1993) Heterogeneity of the afterhyperpolarization of sympathetic preganglionic neurons. *Kurume Med J* 40:177-181.
- 71.- Inokuchi H, Yoshimura M, Polosa C, Nishi S (1993) Tachykinins depress a calcium-dependent potassium conductance in sympathetic preganglionic neurons. *Regul Pept* 46:367-369
- 72.- Jafri MS, Moore KA, Taylor GE, Weinreich D (1997) Histamine H1 receptor activation blocks two classes of potassium current, $\text{IK}(\text{rest})$ and IAHP , to excite ferret vagal afferents. *J Physiol* 503 (Pt 3):533-546.
- 73.- Jan LY and Jan YN 1994 Potassium Channels and their evolving gates. *Nature*. 371:119-122.
- 74.- Jin W. y Z. Lu (1998). A Novel High-Affinity Inhibitor for Inward-Rectifier K^+ Channels. *Biochemistry* 37:13291-13299.
- 75.- Jones EM, Gray-Keller M, Fettiplace R (1999) The role of Ca^{2+} -activated K^+ channel spliced variants in the tonotopic organization of the turtle cochlea. *J Physiol* 518 (Pt 3):653-665.
- 76.- José X. 2005. *Identificación de los canales de potasio presentes en las terminales glutamatérgicas de la sinopsis cortico-estriatal de la rata*. Tesis de Licenciatura. UNAM: FES Iztacala. México. 73 pp
- 77.- Jorgensen, F and Kroese A.B.A. (2005). Ion channel regulation of the dynamical instability of the resting membrane potential in saccular hair cells of the green frog (*Rana esculenta*). *Acta Physiol Scand*. 185, 271–290
- 78.- Kandel, E.R.; J.H. Schwartz y T.M. Jessell (2000). *Principles of Neural Science*. 4a Ed. McGraw-Hill USA. pp 175-298.
- 79.- Kawai, T. & Watanabe, M. (1986). Blockade of Ca -activated K conductance by apamin in rat sympathetic neurons. *Br. J. Pharmac.* 87, 225- 232.
- 80.- Klink Ruby and Alonso Angel. (1987). Ionic mechanisms of muscarinic depolarization in entorhinal cortex layer II neurons. *J Neurophysiol* 77:1829-1843.
- 81.- Knaus H.G.; C. Schwarzer; R.O. Koch; A. Eberhart; G.J. Kaczoroski; H. Gloosmann; F. Hunder; O. Pongs; M.L. García y G. Sperk (1996). Distribution of high-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel in rat brain: targeting to axons and nerve terminals. *J Neurosci* 16:955-963.

- 82.- Lara J, Acebedo JJ, Onetti CG.(1999). Large-conductance Ca²⁺ -activated potassium channels in secretory neurons. *J Neurophysiol.* 82:1317-25.
- 83.- Langer P, Grunder S, Rusch A (2003) Expression of Ca²⁺-activated BK channel mRNA and its splice variants in the rat cochlea. *J Comp Neurol* 455:198-209.
- 84.- Lancaster B, Pennefather P (1987) Potassium currents evoked by brief depolarizations in bull-frog sympathetic ganglion cells. *J Physiol* 387:519-548.
- 85.- Lancaster B, Nicoll RA and Perkel DJ. 1991 Calcium activates two types of potassium channels in rat hippocampal neurons in culture. *J. Neurosci.*11:23-30
- 86.- Lang DG, Ritchie AK (1990) Tetraethylammonium blockade of apamin-sensitive and insensitive Ca²⁺(+)-activated K⁺ channels in a pituitary cell line. *J Physiol* 425:117-132.
- 87.- Latorre R and Miller C 1983 Conduction and selectivity in potassium channels. *J Membr Biol.* 71(1-2):11-30.
- 88.- Liam J. Skinner, Véronique Enée, Maryline Beurg, Hak Hyun Jung, Allen F. Ryan, Aziz Hafidi, Jean-Marie Aran and Didier Dulon. (2003) Contribution of BK Ca²⁺-Activated K⁺ Channels to Auditory Neurotransmission in the Guinea Pig Cochlea. *J Neurophysiol* 90:320-332.
- 89.- Lorenzon and Foehring. (1992). Relationship between repetitive firing and afterhyperpolarizations in human neocortical neurons. *J Neurophysiol* 67:350-363.
- 90.- MacKinnon R and Yellen G 1990 Mutations affecting TEA blockade and ion permeation in voltage-activated K⁺ channels. *Science.* 250:276-279
- 91.- Martinez-Pinna J, Davies PJ, McLachlan EM (2000) Diversity of channels involved in Ca(2+) activation of K(+) channels during the prolonged AHP in guinea-pig sympathetic neurons. *J Neurophysiol* 84:1346-1354.
- 92.- Marty A (1981) Ca-dependent K channels with large unitary conductance in chromaffin cell membranes. *Nature* 291:497-500.
- 93.- Matsuda Y, Yoshida S, Fujimura K, Nakamura M (1986) Depression of spike adaptation and afterhyperpolarization by 4-aminopyridine in hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 65:316-320.
- 94.- McCormick and Prince. (1988). Noradrenergic modulation of firing pattern in guinea pig and cat thalamic neurons, in vitro. *J Neurophysiol* 59:978-996.
- 95.- McCormick and Williamson, (1989). Convergence and divergence of neurotransmitter action in human cerebral cortex. *Proc. Nadl. Acad. Sci. USA* Vol. 86, pp. 8098-8102.
- 96.- McManus OB, Helms LM, Pallanck L, Ganetzky B, Swanson R y Leonard RJ 1995 Functional role of the β subunit of high conductance calcium-activated potassium channels. *Neuron.* 14:645-650.

- 97.- Meech RW, Standen NB (1975) Potassium activation in *Helix aspersa* neurones under voltage clamp: a component mediated by calcium influx. *J Physiol* 249:211-239.
- 98.- Meer, D.P. and Buchanan, J.T. (1992). Apamin reduces the late afterhyperpolarization of lamprey spinal neurons, with little effect on fictive swimming. *Neuroscience Letters*, 143-14.
- 99.- Meir A.; S. Ginsburg; A. Butkevich; S.G. Kachalsky; I. Kaiserman; R.; Ahdut S. Demirgoren y R. Rahamimoff (1999). Ion Channels in Presynaptic Nerve Terminals and Control of Transmitter Release. *70(3): 1019-1064*
- 100.- Meir A. (2003a). Voltage-Dependent K⁺ (KV) Channels: A Large and Diverse Family of Membrane Voltage Regulators. *Modulator* 17:13-17.
- 101.- Meir A. (2003b). Large Conductance Ca²⁺-Dependent K⁺ (BKCa) Channels. Target for Several Pharmacological Compounds. *Modulator* 17:10-11.
- 102.- Melyan Z, Wheal HV, Lancaster B (2002) Metabotropic-mediated kainate receptor regulation of IsAHP and excitability in pyramidal cells. *Neuron* 34:107-114.
- 103.- Miller C.; E. Moczydlowski; R. Latorre y M. Phillips (1985). Charybdotoxin, a protein inhibitor of single Ca²⁺-activated K⁺ channels from mammalian skeletal muscle. *Nature* 24-30:313(6000):316-318.
- 104.- Miller, C. (1995). The Charybdotoxin Family of K⁺ Channel-Blocking Peptides. *Neurona*, 15:5-10.
- 105.- Mingjie Tong and R. Keith Duncan. (2009). Tamoxifen inhibits BK channels in chick cochlea without alterations in voltage-dependent activation. *Am J Physiol Cell Physiol* 297:C75-C85.
- 106.- Muller, et al. (1992). Ionic currents in cultured rat hypothalamic neurones. *Journal of Physiology* , 450 pp. 341-362.
- 107.- Nicholls J.G.; A.R. Martin; B.G. Wallace y P.A. Fuchs (2001). *From Neuron to Brain* 4a ed. Sinauer Associates, Inc. Publishers. Sunderland, Massachusetts USA. pp 15-17, 50-57, 155-162, 180-182, 473-475
- 108.- Nisenbaum E. S.; T. W. Berger y A. A. Grace (1992). Presynaptic modulation by GABAB receptors of glutamatergic excitation and GABAergic inhibition of neostriatal neurons. *J Physiol.* 67 (2):477- 481.
- 109.- Nishimura et al. (1995). Electrophysiological properties and their modulation by norepinephrine in the ambiguous neurons of the guinea pig. *Brain Research* 702, 213-222.
- 110.- Ohmori, H. (1978). Inactivation kinetics and steady-state current noise in the anomalous rectifier of tunicate egg cell membranes. *J. Physiol.* 281, pp. 77-99
- 111.- Papazian D.M. (1999). Potassium Channels: Some Assembly Required. *Neuron* 23:7-10.

- 112.- Pedarzani and Storm. (1993). Pka mediates the effects of monoamine transmitters on the k⁺ current underlying the slow spike frequency adaptation in hippocampal neurons. *Neuron*, Vol. 11, 1023-1035.
- 113.- Pennefather P, Lancaster B, Adams PR, Nicoll RA (1985) Two distinct Ca-dependent K currents in bullfrog sympathetic ganglion cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82:3040-3044.
- 114.- Perez GJ, Desai M, Anderson S, Scornik FS (2012) Large-conductance calcium-activated potassium current modulates excitability in isolated canine intracardiac neurons. *Am J Physiol Cell Physiol* 304:C280-286. Petrik D; Chen, Q.H. and Brenner R. (2009). Bk potassium channel mutations affecting neuronal function and epilepsy. 10.1007/978-1-60327-263-6_6 Springerprotocols.com.
- 115.- Pineda JC, Galarraga E, Bargas J, Cristancho M, Aceves J (1992) Charybdotoxin and apamin sensitivity of the calcium-dependent repolarization and the afterhyperpolarization in neostriatal neurons. *J Neurophysiol* 68:287-294.
- 116.- Ponce A.; E. Bueno; C. Kentros; E. Vega-Saenz de Miera A., Chow D., Hillman S., Chen L., Zhu M. B., Wu X., Wu B. Rudy y W. B. Thornhill (1996). G-Protein-Gated Inward Rectifier K⁺ Channel Proteins (GIRK1) are present in the soma and dendrites as well as in nerve terminals of specific neurons in the brain. *J. Neuroscience*. 16 (6): 1990-2001.
- 117.- Poulsen AN, Wulf H, Hay-Schmidt A, Jansen-Olesen I, Olesen J, Klaerke DA (2009) Differential expression of BK channel isoforms and beta-subunits in rat neuro-vascular tissues. *Biochim Biophys Acta* 1788:380-389.
- 118.- Pozo, R. P. (2004). Canalopatías autoinmunes del sistema nervioso central. Tesis de doctorado. Universidad de Oxford.
- 119.- Purves D.; A. George; J. Fitzpatrick; D. Katz; L.C., LaMantia Anthony-Samuel, McNamara James O. (2001). *Invitación a la Neurociencia*. Editorial Medica Panamericana. Argentina. Pp 61, 93-97, 359-378.
- 120.- Ramanathan K, Michael TH, Fuchs PA (2000) beta subunits modulate alternatively spliced, large conductance, calcium-activated potassium channels of avian hair cells. *J Neurosci* 20:1675-1684.
- 121.- Reiner A.; L., Medina y C.L. Veenman (1998) Structural and functional evolution of the basal ganglia in vertebrates. *Brain Research Reviews* 28, 235-285.
- 122.- Reinhart P.H.; S. Chung e I.B. Levitan (1989). A family of calcium-dependent potassium channels from rat brain. *Neuron* 2(1):1031-1041.
- 123.- Robitaille R and Charlton MP 1992 Presynaptic calcium signals and transmitter release are modulated by calcium-activated potassium channels. *J. Neurosci*. 12:297-305.

- 124.- Robitaille R.; M.L. García; G.J. Kaczorowsky y M.P. Charlton (1993). Functional colocalization of calcium and calcium-gated potassium channels in control of transmitter release. *Neuron* 11:645-655.
- 125.- Roeper J y Pongs O. (1996). Presynaptic potassium channels. *Current Opinion in Neurobiology*. 6:338-341.
- 126.- Ruggieri, V.L. Arberas, C.L. (2001). Canalopatías hereditarias neuromusculares: miotonías no distróficas, paramiotonías y parálisis periódicas. *Rev. Neurol.* 34: 150-6.
- 127.-
- 128.- Sah and Farber. (2002). Channels underlying neuronal calcium-activated potassium currents. *Progress in Neurobiology* 66, 345–353.
- 129.- Sah and McLachlan. (1991). Ca^{2+} -activated K^+ currents underlying the afterhyperpolarization in guinea pig vagal neurons: A role for Ca^{2+} activated Ca^{2+} release. *Neuron*, Vol. 7, 257-264.
- 130.- Saito M, Nelson C, Salkoff L, Lingle CJ (1997) A cysteine-rich domain defined by a novel exon in a slow variant in rat adrenal chromaffin cells and PC12 cells. *J Biol Chem* 272:11710-11717.
- 131.- Samson S.P.; I.H. Shivastava; J.N. Brigh; J. Tate; C.E. Carpenter y P.C. Biggin (2002). Potassium channel: structures, models, simulations. *Biochimica et Biophysica Acta* 1565, 294-307.
- 132.- Savic N, Pedarzani P, Sciancalepore M (2001) Medium afterhyperpolarization and firing pattern modulation in interneurons of stratum radiatum in the CA3 hippocampal region. *J Neurophysiol* 85:1986-1997.
- 133.- Schroeder, J.I. and Hedrich, R. (1989). Involvement of ion channels and active transport in osmoregulation and signaling of higher plant cells. *TIBS* 14, 187- 192.
- 134.- Schwindt PC, Spain WJ, Foehring RC, Stafstrom CE, Chubb MC, Crill WE (1988) Multiple potassium conductances and their functions in neurons from cat sensorimotor cortex in vitro. *J Neurophysiol* 59:424-449.
- 135.- Schwindt PC, Spain WJ, Foehring RC, Chubb MC, Crill WE (1988) Slow conductances in neurons from cat sensorimotor cortex in vitro and their role in slow excitability changes. *J Neurophysiol* 59:450-467
- 136.- Schwindt, Spain, and Crill, (1992). Calcium-dependent potassium currents in neurons from cat sensorimotor cortex. *J Neurophysiol* 67:216-226.
- 137.- Shah MM, Miscony Z, Javadzadeh-Tabatabaie M, Ganellin CR, Haylett DG (2001) Clotrimazole analogues: effective blockers of the slow afterhyperpolarization in cultured rat hippocampal pyramidal neurones. *Br J Pharmacol* 132:889-898.
- 138.- Shepard and Bunney. (1991). Repetitive firing properties of putative dopamine-containing neurons in vitro: regulation by an apamin-sensitive Ca^{2+} -activated K^+ conductance. *Exp Brain Res*. 86:141-150.

- 139.- Shieh C, Coghlan M, Sullivan PJ and Gopalakrishnan M 2000 Potassium Channels: Molecular Defects, Diseases, and Therapeutic Opportunities
- 140.- Sivaramakrishnan S, Bittner GD y Brodwick MS 1991a Calcium-activated potassium conductance in presynaptic terminals at the crayfish neuromuscular junction. *J. Gen. Physiol.* 98:1161-1179.
- 141.- Stocker M, Krause M, Pedarzani P (1999) An apamin-sensitive Ca²⁺-activated K⁺ current in hippocampal pyramidal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:4662-4667
- 142.- Stanfield PR 1983 Tetraethylammonium ions and the potassium permeability of excitable cells. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 97:1-67..
- 143.- Storm J.F. (1987). Intracellular injection of a Ca²⁺ chelator inhibits spike repolarization in hippocampal neurons. *Brain Res* 435:387-392.
- 144.- Tadashi Doi and Harunori Ohmori. (1993). Acetylcholine increases intracellular Ca²⁺ concentration and hyperpolarizes the guinea-pig outer hair cell. *Hearing Research*, 67 (1993) 179-188.
- 145.- Tal Soo Ha,¹ Hyun-Ho Lim, Ga Eun Lee, Yong-Chul Kim, and Chul-Seung Park. (2005) Electrophysiological characterization of benzofuroindole-induced potentiation of large-conductance Ca²⁺-activated K channels. *Mol Pharmacol* 69:1007–1014.
- 146.- Tell and Jean. (1993). Ionic basis for endogenous rhythmic patterns induced by activation of n-methyl-d-aspartate receptors in neurons of the rat nucleus tractus solitarii. *Journal of neurophysiology*. Vol. 70, No. 6.
- 147.- Tester. (1990). Plant ion channels: whole-cell and single channel studies. *New Phytol.* 114, 305-340.
- 148.- Thiel G, Moroni A, Blanc G, Van Etten JL Potassium ion channels: could they have evolved from viruses? *Plant Physiol* 162:1215-1224.
- 149.- Thompson AN, Posson DJ, Parsa PV, Nimigean CM.(2008) Molecular mechanism of pH sensing in KcsA potassium channels *PNAS* 105 (19) 6900-6905
- 150.- Traub, R.D. (2003). Fast rhythmic bursting can be induced in layer 2/3 cortical neurons by enhancing persistent Na conductance or by blocking bk channels. (2003). *J Neurophysiol* 89: 909–921.
- 151.- Tromba C, Salvaggio A, Racagni G, Volterra A.(1992). Hypoglycaemia activated K⁺ channels in hippocampal neurons. *Neuroscience Letter.* 143:185-9.
- 152.- Tucker, T.R. and Fettiplace, R. (1996). Monitoring calcium in turtle hair cells with a calcium activated potassium channel. *Journal of Physiology*, 494.3, pp.613-626.
- 153.- Viana F, Bayliss DA, Berger AJ (1993) Multiple potassium conductances and their role in action potential repolarization and repetitive firing behavior of neonatal rat hypoglossal motoneurons. *J Neurophysiol* 69:2150-2163.

- 154.- Velez, CM. Carrizosa, MJ. Cornejo, OW (2002). Parálisis periódica hipocalémica familiar (PPHF): reporte de un caso y revisión del tema. IATREA. vol. 15, no. 2
- 155.- Vogalis F, Storm JF, Lancaster B (2003) SK channels and the varieties of slow after-hyperpolarizations in neurons. *Eur J Neurosci* 18:3155-3166.
- 156.- Vogalis F, Furness JB, Kunze WA (2001) Afterhyperpolarization current in myenteric neurons of the guinea pig duodenum. *J Neurophysiol* 85:1941-1951.
- 157.- Vogalis F, Harvey JR, Neylon CB, Furness JB (2002) Regulation of K⁺ channels underlying the slow afterhyperpolarization in enteric afterhyperpolarization-generating myenteric neurons: role of calcium and phosphorylation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 29:935-943.
- 158.- Wagner EJ, Ronnekleiv OK, Kelly MJ (2001) The noradrenergic inhibition of an apamin-sensitive, small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel in hypothalamic gamma-aminobutyric acid neurons: pharmacology, estrogen sensitivity, and relevance to the control of the reproductive axis. *J Pharmacol Exp Ther* 299:21-30.
- 159.- Wallen P, Buchanan JT, Grillner S, Hill RH, Christenson J, Hokfelt T (1989) Effects of 5-hydroxytryptamine on the afterhyperpolarization, spike frequency regulation, and oscillatory membrane properties in lamprey spinal cord neurons. *J Neurophysiol* 61:759-768.
- 160.- Washburn and Moises, (1992). Muscarinic responses of rat basolateral amygdaloid neurons recorded in vitro. *Journal of Physiology*, 449, pp. 121-154.
- 161.- Wei AD, Gutman GA, Aldrich R, Chandy KG, Grissmer S, Wulff H (2005) International Union of Pharmacology. LII. Nomenclature and molecular relationships of calcium-activated potassium channels. *Pharmacol Rev* 57:463-472.
- 162.- Weinreich. (1986). Bradykinin inhibits a slow spike afterhyperpolarization in visceral sensory neurons. *European Journal of Pharmacology*. 132, 61-63.
- 163.- Wickman K and Clapham DE (1995) Ion channel regulation by G proteins. *Physiol Rev*. 75(4): 865-885
- 164.- Womack Mary D. and Khodakhah, Kamran. (2003). Somatic and dendritic small-conductance calcium-activated potassium channels regulate the output of cerebellar purkinje neurons. *The Journal of Neuroscience*, 23(7):2600 – 2607.
- 165.- Womble and Moises. (1994). Metabotropic glutamate receptor agonist acpd inhibits some, but not all, muscarinic-sensitive k⁺ conductances in basolateral amygdaloid neurons. *Synapse* 1759-75.
- 166.- Wu, S.N. (2003). Large-Conductance Ca²⁺-Activated K⁺ channels: physiological role and pharmacology. *Current Medicinal Chemistry*, Vol. 10, No. 1.

- 167.- Wulf-Johansson H, Hay-Schmidt A, Poulsen AN, Klaerke DA, Olesen J, Jansen-Olesen I (2009) Expression of BK Ca channels and the modulatory beta-subunits in the rat and porcine trigeminal ganglion. *Brain Res* 1292:1-13.
- 168.- Xia XM, Ding JP, Zeng XH, Duan KL, Lingle CJ (2000) Rectification and rapid activation at low Ca²⁺ of Ca²⁺-activated, voltage-dependent BK currents: consequences of rapid inactivation by a novel beta subunit. *J Neurosci* 20:4890-4903.
- 169.- Yeh JL and Nung JY 1994 Potassium channels and their evolving gates. *Nature*. 371:119-122.
- 170.- Yu F.H. y W.A. Catterall (2004). The VGL-Chanome: A Protein Superfamily Specialized for Electrical Signaling and Ionic Homeostasis. *Sci. STKE*.
- 171.- Yuliang Shi , Youfen Xu, Ke Xu (1995). Selective inhibition of the slow K⁺ current at motor nerve ending by plasma from a myasthenia gravis patient. *Journal of the Neurological Sciences* 130. 165-170.
- 172.- Zarei MM, Zhu N, Alioua A, Eghbali M, Stefani E, Toro L (2001) A novel MaxiK splice variant exhibits dominant-negative properties for surface expression. *J Biol Chem* 276:16232-16239.
- 173.- Zhang and McBain. (1995). Potassium conductances underlying repolarization and afterhyperpolarization in rat CA1 hippocampal interneurons. *Journal of Physiology*, 488.3, pp.661-672.
- 174.- Zhang and Krnjevi. (1987). Apamin depresses selectively the afterhyperpolarization of cat spinal motoneurons *Neuroscience Letters*, 74. 58-62.