

Importancia fisiológica de los canales de potasio de alta conductancia dependiente de calcio y voltaje*

Ángela Yazmín Gálvez Pardo**

Recibido: 20 de septiembre de 2012

Revisado: 15 de octubre de 2012

Aceptado: 6 de diciembre de 2012

Resumen

Los canales iónicos son proteínas transmembranales encargadas del flujo pasivo de iones entre el medio intra y extracelular; entre ellos, los canales de potasio de alta conductancia dependientes tanto de voltaje como de calcio, denominados los canales BK. Estos están conformados por un complejo homotetramérico de subunidades α , que constituyen el poro funcional del canal. Además, en algunos tejidos se puede encontrar expresada la subunidad β ; hasta el momento, se han identificado cuatro diferentes subunidades β ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ y $\beta 4$), y se comprobó que la subunidad β modifica las propiedades funcionales del canal BK. En este artículo se mencionan las funciones que cumplen los canales BK, enfocándose especialmente en el papel que desempeña la subunidad $\beta 1$ en el mantenimiento normal del tono vasomotor.

palabras clave: canales de potasio de alta conductancia dependientes tanto de voltaje como de calcio BK, subunidad α , subunidad $\beta 1$, tono vascular.

* Este artículo de revisión es resultado de la recopilación de fuentes utilizadas en el proyecto de grado de la Maestría en Ciencias Biológicas, el cual tiene como título *Residuos involucrados en la interacción física de la subunidad alfa (α) y beta1 ($\beta 1$) de los canales de potasio de alta conductancia dependientes de calcio y voltaje*.

** Nutricionista dietista de la Universidad Nacional de Colombia, licenciada en Educación Física de la Universidad Pedagógica Nacional, especialista en Administración Deportiva de la Universidad Santo Tomás y magíster en Ciencias Biológicas de la Pontificia Universidad Javeriana. Correo institucional: angelagalves@usantotomas.edu.co

Physiological importance of high-conductance calcium and voltage-activated potassium channels

Abstract

Ionic channels are transmembrane proteins in charge of passive flow of ions between the intra and extra cellular environment, among them, high conductance potassium channels for both voltage and calcium, named the BK channels. They are made up of a homotetrameric complex of α subunits, which constitute the channel's functional pore. Also, in some tissues can be found the $\beta 1$ subunit; thus far, four β subunits have been identified ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ and $\beta 4$), and has been proven that β subunit modifies functional properties of the BK channel. This article mentions the functions of the BK channels, focusing especially in the role of $\beta 1$ subunits in normal maintenance of the vasomotor tone.

Keywords: high-conductance BK calcium- and voltage-dependant potassium channels, α subunit, $\beta 1$ subunit, vascular tone.

Introducción

Los nutrientes, los materiales de desecho y otros compuestos importantes para el funcionamiento celular se transportan desde el medio extra al intracelular, y viceversa, mediante los canales iónicos o los transportadores de membrana. Los canales iónicos son proteínas transmembranales encargadas del flujo pasivo de iones entre el medio intra y extracelular; estos canales tienen la característica de ser selectivos para diferentes iones, como sodio (Na^+), potasio (K^+), cloro (Cl^-) y calcio (Ca^{2+}). Los canales iónicos pueden adoptar dos conformaciones: cerrado y abierto. En condiciones basales, se encuentran cerrados; una vez que el canal ha sido activado, se produce la

apertura del poro, realizándose la conducción de iones a favor del gradiente electroquímico (Ancalao, 2005). La activación del canal se debe al cambio en el potencial de membrana (Agnew 1978, citado por Benzanilla, 2007), por lo cual se les denomina canales iónicos dependientes de voltaje; otros canales son activados por ligandos químicos, entre ellos cationes como el calcio.

Ahora bien, existen unos canales iónicos mixtos, es decir, activados tanto por voltaje como por ligandos químicos; entre ellos se encuentran los canales de potasio de alta conductancia dependientes tanto de voltaje como de calcio (Blatz y Magleby, 1987; Meech, 1978; McManus y Magleby, 1991; Vergara, Latorre, Marrion y Adelman, 1998), denominados los canales K_{Ca} . También, se llaman frecuentemente BK, MaxiK o canales slo (Toro y Marijic, 2001). La presente revisión pretende explicar la conformación de los canales de potasio de alta conductancia dependientes de calcio y voltaje BK y las diferentes funciones que cumplen en el cuerpo humano.

Canales de potasio dependientes de voltaje (Kv)

Los canales de potasio dependientes de voltaje (Kv) se encuentran en las células procariotas, eucariotas y arqueobacterias. Estos canales se pueden clasificar de acuerdo con el grado de conductancia¹ que presenten, existiendo, por ello, los de baja conductancia (SK), los de conductancia intermedia (IK) y los de alta conductancia (BK o MaxiK) (Vergara et ál., 1998, p. 321). Los canales de potasio de baja (SK) e intermedia (IK) conductancia activados por calcio son canales no sensibles a voltaje y se activan por rangos submicromolares de $[Ca^{2+}]$; la conductancia de los SK se encuentra entre 5 y 20 pS y los de IK entre 20 y 80 pS. El canal MaxiK o BK, llamado así porque posee conductancias amplias de 100-250 pS en soluciones simétricas de potasio 100 mM, son activados por despolarización de la membrana y por $[Ca^{2+}]$ micromolar (Ashcroft, 1999, p. 125). A continuación, se explica con detalle la conformación de los canales BK.

¹ La conductancia es la capacidad de la membrana para transportar la corriente eléctrica.

Conformación de los canales BK

El canal BK se encuentra formado por la subunidad α formadora del poro y la subunidad auxiliar β (Orio, Rojas, Ferreira y Latorre, 2002). El ensamble de cuatro subunidades α en un complejo homotetramérico forma el poro funcional del canal (Salkoff, Butler, Ferreira, Santi y Wei, 2006) (figura 1). La subunidad α es codificada por un solo gen² (slo, KCNMA1) (Lu et ál., 2006), que forma una proteína de 1236 aminoácidos, dispuestos en la membrana celular de la siguiente manera:

Encerrados en la línea punteada negra se muestra los dominios S0 al S6 (círculos verdes) de cada una de las subunidades α , las cuales forman el complejo homotetramérico y en el centro el poro funcional del canal.

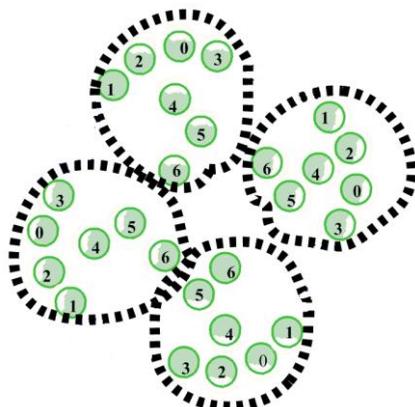


Figura 1: Representación esquemática de las subunidades α del canal BK

Siete dominios transmembranales (S0-S6), con un segmento amino-terminal extracelular (Wallner, Meera y Toro, 1996) y con un carboxilo terminal de aproximadamente 800 aminoácidos, conformado por cuatro dominios (S7-S10) (figura 2).

² Se ubica en el cromosoma 10: 10 q22.3.

Cada subunidad α posee siete dominios transmembranales (S0-S6), un segmento amino-terminal extracelular y un largo segmento carboxilo terminal, que presenta cuatro dominios (S7-S10).

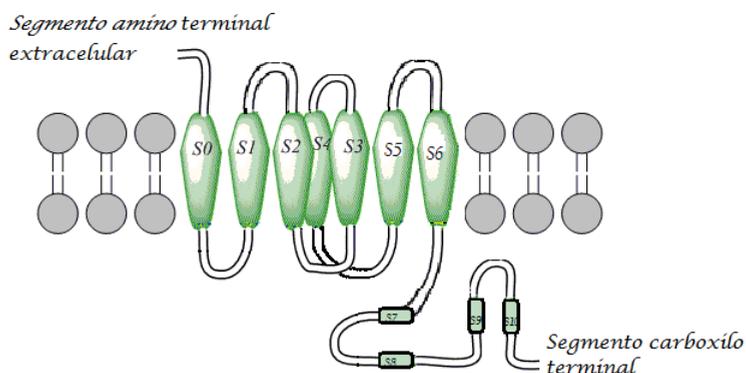


Figura 2: Disposición transmembranal canal BK

Se ha evidenciado que cada uno de los dominios que forman la estructura de la subunidad α cumplen una función específica. El dominio amino-terminal y la hélice S0 hacen parte del acoplamiento funcional de la subunidad α con subunidades accesorias. El sensor de voltaje se localiza en el segmento transmembranal S4, que contiene residuos cargados positivamente (arginina, lisina) (Orio et ál., 2002), los que se mueven con cambios de voltaje. En estado de reposo, las cargas positivas del segmento S4 se atraen con las cargas negativas del interior celular, manteniendo el canal cerrado. Al cambiar el potencial de membrana, el segmento sensible al voltaje se desplaza hacia la superficie, produciendo un cambio conformacional que permite la apertura del canal (figura 3). Se ha visto que los dominios S2 y S3 contienen residuos ácidos como el glutamato y el aspartato, que pueden formar interacciones iónicas con las cargas en S4 (Orio et ál., 2002).

El poro del canal está formado por los dominios S5-S6 y el lazo-P; este es altamente conservado, contiene una secuencia TVGYG, que se denomina la secuencia de selectividad a K^+ (Salkoff et ál., 2006).

El grupo carboxilo terminal contiene cuatro segmentos con una hidrofobicidad baja (S7-S10) ubicados en el citoplasma; ellos forman el “centro”

y el “cola”. El “centro” contiene un dominio regulador de conductancia para K^+ (RCK), conectado por un lazo no conservado al dominio “cola”. En el “cola” hay una serie de residuos negativos altamente conservados (Asp) antes del dominio S10, conocidos por tener un sitio de unión al calcio llamado la taza de Ca^{2+} (Ca^{2+} bowl) (Meera, Wallner, Song y Toro, 1997).

Subunidad beta (β). La subunidad β , a diferencia de la subunidad α , está restringida a pocos tejidos (Behrens et ál., 2000). Knaus 1994 (citado por Wulf-Johansson et ál., 2009) identificó cuatro diferentes subunidades β ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ y $\beta 4$). Estas pueden ser responsables de las características específicas del canal BK en los tejidos (Li et ál., 2009). Es así como cada subunidad β se expresa en diferentes tejidos: la $\beta 1$ muestra una alta expresión en los vasos sanguíneos comparada con el cerebro y el ganglio trigeminal (Nyander et ál., 2009). La subunidad $\beta 2$, en altos niveles en los riñones, el páncreas, los ovarios y la glándula suprarrenal, en niveles moderados en el corazón y el cerebro, y en niveles bajos en una amplia variedad de tejidos. La subunidad $\beta 3$ se expresa solamente en los testículos, el páncreas y el corazón (Behrens et ál., 2000; Nyander et ál., 2009). La $\beta 4$ se expresa casi exclusivamente en el cerebro, en los vasos del cerebro, en las meninges y en el ganglio trigeminal. Por lo anterior, se dice que la subunidad β modifica las propiedades funcionales del canal BK (Papazian, 2008) en los tejidos en la cual está presente.

La subunidad β posee 191 aminoácidos (Knaus et ál., 1994) que conforman dos dominios transmembranales: uno amino y otro carboxilo terminal intracelulares (figura 3), además de un largo lazo extracelular (Liu et ál., 2010). El tetrámero de la subunidad α puede estar asociado no covalentemente con cuatro subunidades β en estrecha proximidad, no menos de 12Å (1). Aunque la subunidad β cumple con una función moduladora del canal (McManus et ál., 1995; Orio et ál., 2002), la expresión de esta subunidad sola en la membrana no da lugar a la aparición de un canal funcional (McManus et ál., 1995).

La subunidad está formada por dos dominios intracelulares (grupo amino y carboxilo), un lazo extracelular y dos dominios transmembranales.

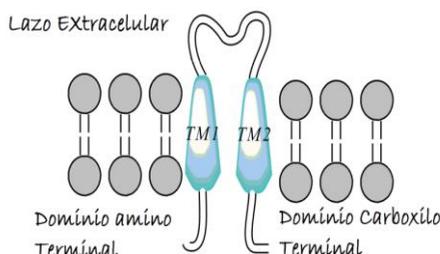


Figura 3: Conformación de la subunidad β

Importancia de los canales BK

Los canales BK se encuentran distribuidos ampliamente en diferentes células y tejidos, incluyendo las células del útero, las epiteliales, las neuronales, las endocrinas, las del tracto gastrointestinal, las del músculo esquelético y del músculo liso. En cada tejido, los canales BK cumplen con funciones específicas como: la excitabilidad neuronal, la liberación de neurotransmisores, la función endocrina, la inmunidad innata, la regulación de la motilidad gastrointestinal y la secreción (Toro y Marijic, 2001); en el músculo liso sirven como un mecanismo de retroalimentación para suprimir el exceso de actividad mecánica muscular (Tanaka et ál., 2004), entre otros.

En el aparato neuromuscular, los canales BK desempeñan un papel en el acoplamiento del calcio transitorio, en el sistema de túbulos T, con la fase de repolarización de los potenciales de acción. En los músculos de contracción rápida y lenta, los canales BK funcionan de manera diferente. Dinardo et ál. (2012) evaluaron en diferentes músculos de ratas la composición y funcionalidad del canal BK y demostraron que las fibras de contracción lenta presentan en su composición un número mayor de subunidad α que las fibras de contracción rápida.

En las de contracción rápida los investigadores reportaron una isoforma del gen de la subunidad α , responsable del incremento en la sensibilidad a voltaje y a calcio del canal BK, lo cual puede ser útil para el rápido

acoplamiento transitorio de calcio, colaborando de esta forma con la contracción muscular de las fibras de contracción rápida.

Estos hallazgos pueden tener relevancia para las condiciones que afectan los músculos posturales, tales como enfermedades prolongadas con reposo en la cama y condiciones de microgravedad o enfermedades que afecten los músculos de contracción rápida tal como la parálisis periódica (Dinardo et ál., 2012, p. 8).

Los canales BK son considerados actores clave en el mantenimiento normal del tono vasomotor porque regulan los procesos de acoplamiento entre la excitación-contracción (Ghatta, Nimmagdda, Xu y O'Rourke, 2006). Es así como la presencia de la subunidad $\beta 1$ y α en el músculo liso vascular va a determinar el mantenimiento del tono vascular, mediante un sistema de retroalimentación que regula el equilibrio dinámico entre la contracción y la relajación (Brenner et ál., 2000, p. 871). Una concentración aumentada de calcio global intracelular, como respuesta a la despolarización de la membrana y la apertura de los canales de calcio de la membrana celular, producen la contracción del músculo liso vascular; en este momento, por el mecanismo de retroalimentación, se activan los canales BK, debido a una liberación local de calcio, evento causado por la apertura de un grupo de receptores de rianodina en la membrana del retículo sarcoplásmico (Nelson y Boney, 2004).

Al activarse el canal BK, el potasio sale de la célula, con lo cual hay repolarización e hiperpolarización de la membrana, cierre de los canales de calcio y relajación del músculo liso arterial. Si existe alguna alteración en la expresión de la subunidad $\beta 1$, se altera el tono vascular, lo que produce la hipertensión (Pluger, Faulhaber, Fürsteneau, Löhn et ál., 2000; Amberg, Bonev, Rossow, Nelson y Santana, 2003). Hay que recordar que la hipertensión arterial primaria o esencial es un problema de salud pública de primer orden, siendo la causa frecuente de enfermedad cardiovascular, no solo en Colombia, sino en varias partes del mundo (Flórez, 2010).

En Colombia, la prevalencia de la hipertensión entre la población mayor de 15 años es de 12,6%, constituyendo el primer factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, y siendo, también, la segunda causa de muerte en hombres y mujeres de 45 años (García, Urrego, D'Achiardi y Delgado,

2004). Por todo lo anterior, es indispensable que exista no solo una adecuada expresión de las subunidades α y $\beta 1$, sino además un adecuado acoplamiento entre ellas, con lo que se evitaría alterar el tono vascular y con ello la presencia de hipertensión.

Conclusión

Los canales de potasio de alta conductancia dependientes de calcio y voltaje BK están conformados de distintas maneras, de acuerdo con el tejido en el que se expresen. En algunos casos se expresa solo la subunidad α y en otros, como en el músculo liso, la subunidad α se expresa junto con la subunidad $\beta 1$, para formar un complejo funcional, desempeñando un papel muy importante en la regulación del tono vascular. Si se expresa correctamente la subunidad $\beta 1$ y si existe un acoplamiento físico y funcional adecuado entre la subunidad $\beta 1$ y la subunidad α , el proceso de regulación en el tono vascular (vasodilatación y vasoconstricción) se llevará de forma adecuada, evitando el riesgo de hipertensión. Es importante investigar más acerca del acoplamiento físico de las subunidades α y β , para generar estrategias de prevención y/o tratamiento farmacológico contra los problemas de hipertensión.

Referencias

- Amberg, G., Bonev, A., Rossow, C., Nelson, M. y Santana, L. (2003). Modulation of the molecular composition of large conductance, Ca^{2+} activated K^{+} channels in vascular smooth muscle during hypertension. *Journal of Clinical Investigation*, 112, 717-724.
- Ancalao, J. (2005). Estabilidad estructural y funcional del sensor de potencial del canal de potasio hsl. Tesis para optar a título profesional. Valdivia, Chile: Universidad Austral.
- Ashcroft, F. (1999). *Ion Channels and Disease*. California, USA: Academic Press San Diego.
- Behrens, R., Nolting, A., Reimann, F., Schwarz, M., Waldschütz, R. y Pongs, O. (2000). hKCNMB3 and hKCNMB4, cloning and characterization of two

- members of the large-conductance calcium-activated potassium channel beta subunit family. *Federation of European Biochemical Societies*, 474, 99-106.
- Benzanilla, F. (2007). Voltage-Gated Ion Channels. En Chung, S., *Biological membrane ion channels* (pp. 81-118). New York: Springer.
- Blatz, A. y Magleby, K. (1987). Calcium-activated potassium channel. *Trends in Neurosciences*, 10, 463-467.
- Brenner, R., Peréz, G., Bonev, A., Eckman, D., Kosek, C., Wiler, S., Patterson, A., Nelson, M. y Aldrich, R. (2000). Vasoregulation by the $\beta 1$ subunit of the calcium-activated potassium channel. *Nature*, 407, 870-876.
- Dinardo, M., Camerino, G., Mele, A., Latorre, R., Conte, D. y Tricarico, D. (2012). Splicing of the rSlo Gene Affects the Molecular Composition and Drug Response of Ca^{2+} -Activated K^+ Channels in Skeletal Muscle. *Plos One*, 7(7), e40235.
- Flórez, F. (2010). Datos históricos sobre la hipertensión arterial. *Medicina y Humanidades*. Recuperado de <http://www.medilegis.com>.
- García P., Urrego J. C., D'Achiardi, Delgado, V. (2004). Hipertensión arterial: diagnóstico y manejo. *Universitas Médica*, 45(2), 77-84.
- Ghatta, S., Nimmagadda, D., Xu, X. y O'Rourke, S. (2006). Large-conductance, calcium-activated potassium channels: Structural and functional implications. *Pharmacology & therapeutics*, 110, 103-116.
- Knaus, H., Folander, K., García-Calvo, M., García, M., Kacsorowski, G., Smith, M. y Swanson, R. (1994). Primary Sequence and Immunological Characterization of β -Subunit of High Conductance Ca^{2+} -activated K^+ Channel from smooth muscle. *The Journal of Biological Chemistry*, 269, 17274-17278.
- Li, J., Deng, C., Gao, F., Cheng, J., Yu, Z., Liu, L., y Xie, M. (2010). Coexpression and characterization of the human large-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel $\alpha + \beta 1$ subunits in HEK293 cells. *An International Journal for Chemical Biology in Health and Disease*, 331, 1-18.
- Liu, G., Niu, X., Wu, R., Chudasama, N., Yao, Y., Jin, X. y Karlin, A. (2010) Location of modulatory beta subunits in BK potassium channels. *J. Gen. Physiol.*, 135, 449-459. doi: 10.1085/jgp.201010417
- Lu, R., Alioua, A., Kumar, Y., Eghbali, M., Stefani, E. y Toro, L. (2006). MaxiK channel partners: physiological impact. *The Physiological Society*, 65-72.
- McManus, O., Helms, L., Paltanck, L., Ganetzky, B., Swanson, R., y Leonard, R. (1995). Functional Role of the β subunit of high conductance calcium activated potassium channels. *Neuron*, 14, 645-650.

- McManus, O. y Magleby, K. (1991). Accounting for the Ca^{2+} dependent kinetics of single large- conductance Ca^{2+} activated K^{+} channels in rat skeletal muscle. *Journal of Physiology*, 443, 739-777.
- Meech, R. (1978). Calcium-dependent potassium activation in nervous tissues. *Annual Review of Biophysics and Bioengineering*, 7, 1-18.
- Meera, P., Wallner, M., Song, M., y Toro, L. (1997). Large conductance voltage and calcium-dependent K^{+} channel, a distinct member of voltage-dependent ion channels with seven N-terminal transmembrane segments (S0-S6), an extracellular N terminus, and an intracellular (S9-S10) C terminus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 14066-14071.
- Nelson, M. y Boney A. (2004). The $\beta 1$ subunit of the Ca^{2+} -sensitive K^{+} channel protects against hypertension. *Journal of Clinical Investigation*, 113(7), 955-957.
- Nyander, P., Wulf, H., Hay-Schmidt, A., Jansen-Olesen, I., Olesen, J., and Klaerke, D. (2009). Differential expression of BK channel isoforms and β -subunits in rat neurovascular tissues. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1788, 380-389.
- Orio, P., Rojas, P., Ferreira, G., y Latorre, R. (2002). New disguises for an old channel: Maxi channel beta subunits. *News in Physiological Science*, 17, 156-161.
- Orio, P., Torres, Y., Rojas, P., Carvacho, I., García, M., Toro, L., Valverde, M. y Latorre, R. (2006). Structural determinants for functional coupling between the β y alpha subunits in the calcium activated K^{+} (BK) channel. *The Journal of General Physiology*, 127(2), 191-204.
- Papazian, D. (2008). SO, Where Is It? *Journa of General Physiology*, 13, 531-536.
- Pluger, S., Faulhaber, J., Fürstenau, M., Löhn, M., et ál. (2000). Mice with disrupted BK channel $\beta 1$ subunit gene feature abnormal Ca^{2+} spark/STOC coupling and elevated blood pressure. *Circulation Research*, 87, 53-60.
- Salkoff, L., Butler, A., Ferreira, G., Santi, C. y Wei, A. (2006). High-conductance potassium channels of the SLO family. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 921-931.
- Tanaka, Y., Koike, K., Alioua, A., Shigenobu, K., Stefani, E. y Toro, L. (2004). $\beta 1$ -subunit of maxiK channel in smooth muscle: a key molecule wich tunes muscle mechanical activity. *Journal of Farmacological Sciences*, 339-347.
- Toro, L. y Marijic, J. (2001). Voltage and Calcium-Activated K^{+} Channels of Coronary Smooth Muscle. En Sperelakis N., et ál. *Heart physiology and pathophysiology*. San Diego: Academic Press.

- Vergara, C., Latorre, R., Marrion, N. y Adelman, J. (1998). Calcium- activated potassium channels. *Current Opinion in Neurobiology*, 17, 321-329.
- Wallner, M., Meera P. y Toro, L. (1996). Determinant for β Subunit Regulation in High-Conductance Voltage-Activated and Ca^{2+} -Sensitive K^+ Channels: An Additional Transmembrane Region at the N Terminus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93, 14922-14927.
- Wulf-Johanssona, H., Anders Hay-Schmidt, A., Poulsen, A., Klaerke, D., Olesen, J. y Jansen-Olesen, I. (2009). Expression of BKCa channels and the modulatory β -subunits in the rat and porcine trigeminal ganglion. *Brain Research*, 1292, 1-13.