

## TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Farmacia

Curso 2023-2024

# INTERACTOMA DEL CANAL IÓNICO BK Y SU POSIBLE IMPLICACIÓN EN ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO



Ana Teresa Carrillo Queiroz

Tutores: David Bartolomé Martín, Belinda Rivero Pérez

## ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	2-3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. OBJETIVOS.....	4
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	5
4. DESARROLLO	
4.1. Canales iónicos: consideraciones generales y clasificación.....	5-6
4.2. Canales iónicos de potasio.....	6-7
4.3 Canales iónicos BK.....	7-8
4.3.1. Proteínas que interaccionan con el canal iónico BK: interactoma.....	8-14
4.3.2 Influencia de los canales iónicos BK en el sistema nervioso.....	14-17
5. DISCUSIÓN.....	17-18
6. CONCLUSIONES.....	18-19
7. BIBLIOGRAFÍA.....	20-26

## **RESUMEN**

Los canales iónicos son estructuras fundamentales para el funcionamiento del organismo. Dentro de las diversas clases que existen, los canales iónicos de potasio activados por calcio de alta conductancia o canales BK están ampliamente distribuidos, participando en procesos tan importantes como la excitabilidad neuronal, la liberación de neurotransmisores o la contracción muscular, entre otros.

La amplia ubicación de estos canales plantea la posibilidad de estudiar una gran cantidad de interacciones con distintas proteínas para conocer mejor su funcionamiento y/o cómo influye su mecanismo de acción en la actividad fisiológica. Si esto se enfoca al sistema nervioso, un mayor entendimiento de cómo operan los canales BK y sus interacciones podría arrojar información esencial sobre patologías que afectan a este sistema.

Este trabajo realiza una revisión bibliográfica de los canales BK y sus particularidades, su interactoma, centrado en una serie de proteínas, y su posible implicación en algunas enfermedades del sistema nervioso.

## **ABSTRACT**

Ion channels are fundamental structures for the functioning of the organism. Within the various classes that exist, large conductance voltage- and calcium-dependent potassium channels are widely distributed, participating in important processes such as neuronal excitability, neurotransmitter release or muscular contraction, among others.

The wide location of these channels raises the possibility of studying a large number of interactions with different proteins in order to better understand how they function and/or how their mechanism of action influences physiological activity. If this is focused on the nervous system, a better understanding of how BK and their interaction operate could yield essential information on pathologies that affect this system.

This dissertation reviews the literature on BK channels and their particularities, their

interactome, focused on a number of proteins, and their possible involvement in some diseases of the nervous system.

## **1. INTRODUCCIÓN**

Los canales iónicos se encuentran en todos los dominios presentes en la naturaleza y juegan un papel crucial en la fisiología celular. Según explica Hille B., el surgimiento de estas estructuras se puede atribuir a una respuesta adaptativa de los organismos primitivos a la aparición de la bicapa lipídica; que, aunque aportaba protección y permitía el mantenimiento de la organización celular, los aislaba de componentes necesarios para su supervivencia y desarrollo, como son los iones, entre otros (1).

La función más explorada de los canales iónicos en el sistema nervioso es la relacionada con los potenciales de acción y la transmisión de señales a través de los axones neuronales. Sin embargo, más allá de esto, intervienen en una amplia variedad de procesos celulares, ya sea de forma directa o indirecta (2).

En este trabajo se destaca la importancia del canal iónico BK (del inglés *Big Potassium ion channel*), tanto por su capacidad regulatoria como por el impacto de sus interacciones con otras proteínas, que pueden influir en su mecanismo de acción. Profundizar en estas interacciones y entender el funcionamiento de BK podría permitir un mejor conocimiento de las enfermedades en las que se ve implicado.

## **2. OBJETIVOS**

Los objetivos de este trabajo son:

- Realizar una revisión bibliográfica explorando la información actualizada de las proteínas que forman complejo o están asociadas con el canal iónico de potasio BK en el sistema nervioso.
- Estudiar las posibles anomalías que puede presentar este tipo de canal y su implicación en enfermedades del sistema nervioso.
- Analizar el enfoque actual que se está dando a su estudio, y su desarrollo en el futuro.

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de este TFG se ha realizado una búsqueda bibliográfica de publicaciones y artículos científicos en buscadores como PUBMED (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) PuntoQ (<https://www.ull.es/servicios/biblioteca/servicios/puntoq/>), y en portales de libros electrónicos como ClinicalKey Student Medicina y Elsevier (<https://www.clinicalkey.es/#!/>), entre otros. Las palabras clave utilizadas fueron: canal de potasio, canal iónico BK, interactoma, sistema nervioso, enfermedad; y sus equivalentes en inglés. La bibliografía obtenida tras la búsqueda fue seleccionada en base a los criterios de inclusión que se recogen en la *Tabla 1*.

Fuentes de información fiables	Relación con el tema a tratar	Artículos en español o en inglés y de fácil acceso	Fecha de publicación
Se aceptaron aquellos artículos y publicaciones extraídas de fuentes de información científica fiables, como se menciona anteriormente. El uso de otras páginas web (empresas o blogs científicos) se limita al máximo y siempre se contrasta.	Se hace un cribado del material escogido, dando prioridad a aquello que se centra en el canal iónico BK, su interactoma y la posible relación con patologías del SN.	Todos los artículos empleados son en español e inglés, para una mejor comprensión de la información. Se procura escoger aquellos que sean de fácil acceso (acceso libre, mediante registro en plataformas o a través del correo institucional).	Se intenta que todos los artículos utilizados sean recientes (desde 2010 hasta el presente). Sin embargo, se incluye información de fechas previas por ser el fundamento de posteriores publicaciones.

*Tabla 1.* (Elaboración propia). Criterios de inclusión para la bibliografía empleada para la elaboración del TFG. El contraste de información se hace siempre comparando con fuentes oficiales y fiables.

### 4. DESARROLLO

#### 4.1. CANALES IÓNICOS: CONSIDERACIONES GENERALES Y CLASIFICACIÓN

Debido a su diversidad existen varias formas de clasificar a este tipo de proteínas, siendo las más habituales según la naturaleza de su activación o según el tipo de ion que pase por él (3) (*Figura 1*):

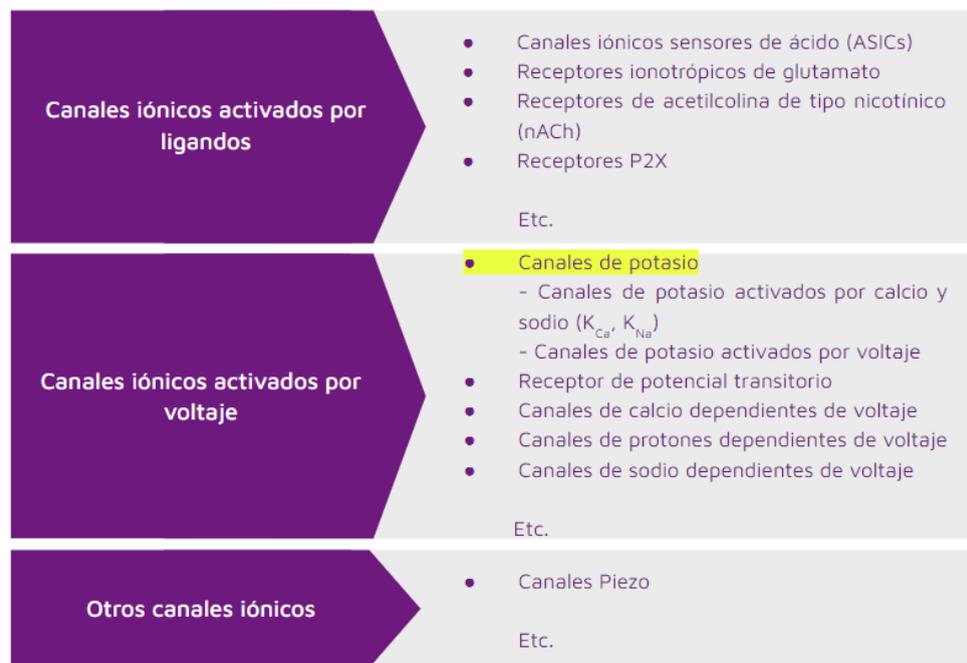


Figura 1. (Elaboración propia). Clasificación de los canales iónicos atendiendo al estímulo que produce su activación, según la Unión Internacional de Farmacología (IUPHAR, *International Union of Basic and Clinical Pharmacology*). Se representan algunas de las familias de canales iónicos con dianas terapéuticas relevantes desde el punto de vista inmunofarmacológico. Se destacan los canales de potasio, familia en la que se encuentran los canales BK. Información extraída de (4).

## 4.2. CANALES IÓNICOS DE POTASIO

Los canales iónicos de potasio forman parte de una de las familias con mayor tasa de conservación a lo largo de la evolución (4). Con la asociación tetramérica de subunidades  $\alpha$  como base común de su estructura, este grupo de canales iónicos se puede dividir en tres clases, según la topología de sus secciones transmembrana (5):

- 2 dominios transmembrana (*inward rectifiers* o *Kir*)
- 4 dominios transmembrana, también conocidos como canales de doble dominio de poro (*K2P*)
- 6 dominios transmembrana

La última clase abarca canales de mayor diversidad estructural y de mecanismo de activación, incluyendo los canales activados por voltaje (*Kv*) y **canales de potasio activados por calcio**, como se indica en la *Tabla 2*:

Tipo de canal	Canal con rectificación interna ( <i>K<sub>ir</sub></i> )	Canal de dominio de poro en tándem	Canal activado por voltaje ( <i>K<sub>v</sub></i> )	Canales activados por calcio
Características principales	Facilidad para introducir K <sup>+</sup> en la célula	Abierto de forma continua, regula el flujo iónico en el potencial de reposo	Responden a cambios de voltaje de la membrana y su función puede ser modulada por las subunidades β	Requieren Ca <sup>2+</sup> intracelular para su activación

Tabla 2. (Elaboración propia). Breve descripción de las clases de canales iónicos de potasio anteriormente nombradas. Información extraída de (1,5,6).

La subfamilia de canales de potasio activados por calcio engloba un tipo de canales iónicos con capacidad de activación tanto **eléctrica** como **química**, con la particularidad de que, además de presentar una elevada selectividad al ion K<sup>+</sup>, su activación es mediada sinérgicamente por **despolarización de la membrana** y por el **incremento de la concentración de calcio intracelular**. Conocidos como K<sub>Ca</sub>, se organizan en tres categorías, atendiendo a su conductancia: baja conductancia (*small conductance calcium-gated potassium channels, SK*), conductancia intermedia (*intermediate conductance calcium-gated potassium channel, IK*) y alta conductancia (*high conductance voltage- and calcium-gated potassium channel, BK*) (7).

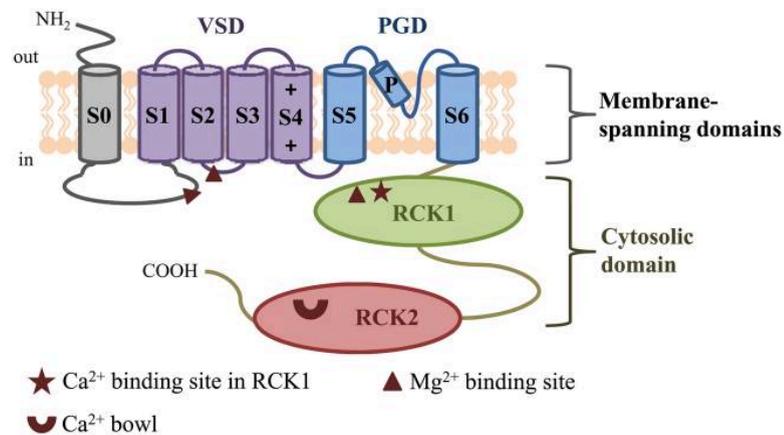
### 4.3. CANALES IÓNICOS BK

Los canales de potasio de alta conductancia poseen numerosas nomenclaturas de acuerdo con el aspecto que haya sido objeto de estudio. El canal iónico BK está codificado por el gen *KCNMA1*, también conocido como *SLO1* o *KCa1.1*, y del que se han descrito numerosas variantes de *splicing*, convirtiéndolo en un canal con gran versatilidad (8).

La **estructura** de BK (*Figura 2*) es similar al resto de canales iónicos de potasio de 6 dominios transmembrana, con cuatro subunidades α homólogas entre sí. Cada subunidad presenta a su vez siete regiones transmembranales que se diferencian por su

funcionalidad. De este modo, las regiones **S1-S4** abarcan el **sensor de voltaje**, que detecta el potencial de membrana; **S5-S6** corresponden al **dominio del poro**, responsable de controlar la permeabilidad al ion  $K^+$ , y **S0**, posteriormente descubierta, es un segmento extra con un extremo N-terminal extracelular necesario para la actividad de las subunidades  $\beta$ , que incluye alterar la sensibilidad al calcio, el potencial de activación o inactivación, etc. (8-10).

Además, el dominio citosólico cuenta con dos **reguladores de la conductancia de  $K^+$** , **RCK1** y **RCK2**, que a su vez alojan en sí mismos un lugar de unión a  $Ca^{2+}$  de alta afinidad, denominado “cuenco de calcio” en el caso de RCK2 (10). Estas porciones son las encargadas de que la activación de BK sea tanto por voltaje como por  $Ca^{2+}$  (8,9).



*Figura 2.* Esquema ilustrativo sobre la estructura de los canales iónicos de potasio BK, con las seis regiones transmembranales y la región S0 con el extremo amino terminal, y los dominios reguladores de la conductancia de  $K^+$  en el citosol. Su característica capacidad de apertura tanto por despolarización del potencial de membrana como por la unión de calcio intracelular es un proceso que puede ocurrir de forma coordinada o independiente, según proceda. En condiciones fisiológicas, suelen participar ambos mecanismos a la vez. Información extraída de (7-9).

#### 4.3.1. PROTEÍNAS QUE INTERACCIONAN CON EL CANAL IÓNICO BK: INTERACTOMA

La importancia de BK radica fundamentalmente en su naturaleza ubicua, coordinando por tanto numerosas funciones y procesos (11). La posible interacción de estos canales con otras proteínas de su entorno proporciona información de gran utilidad a la hora de

conocer su mecanismo de acción regulador o las consecuencias de anomalías puntuales en su funcionamiento (7).

Se han descrito cientos de interacciones entre proteínas y los canales iónicos BK en distintos sistemas *in vivo* y/o *in vitro*, que han sido reveladas a través de dos métodos fundamentales y complementarios entre sí: el **binario** y el “**complejo**”, comparados en la *Tabla 3*:

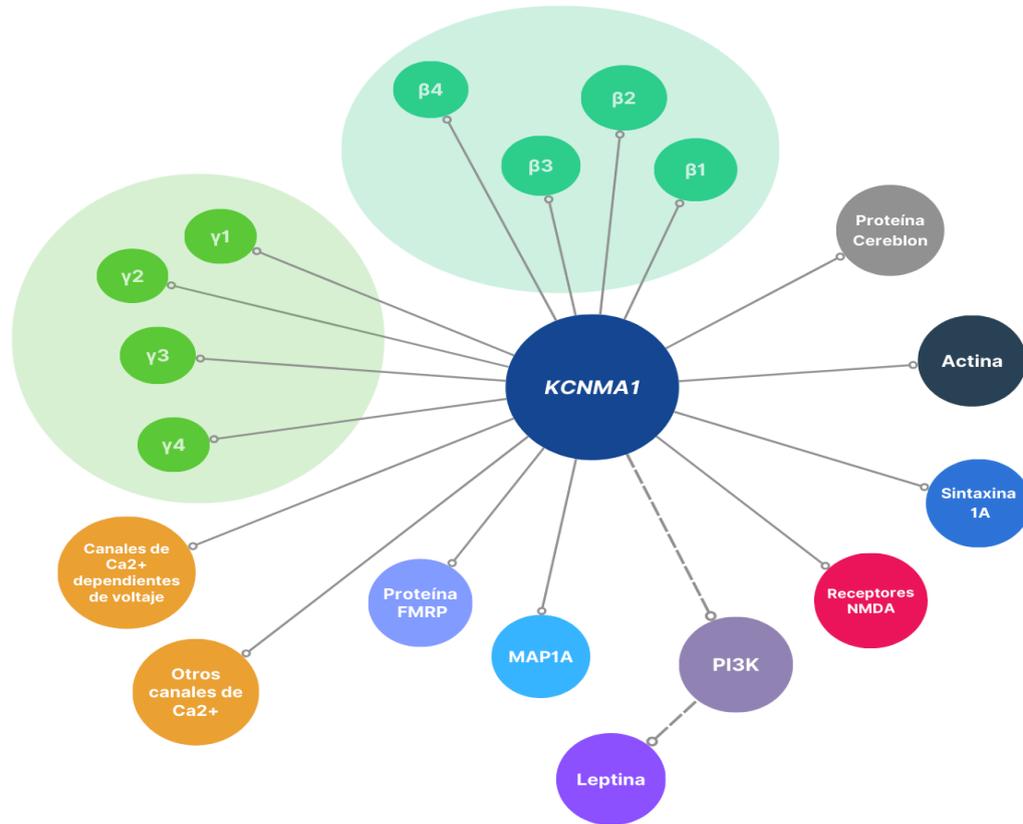
	<b>Enfoque binario</b>	<b>Enfoque “complejo”</b>
<b>Descripción</b>	Identificación de interacciones físicas directas entre dos proteínas	Identifica componentes de complejos de proteínas formados por interacciones directas e indirectas
<b>Metodología</b>	Cribado mediante el sistema de dos híbridos ( <i>Yeast Two Hybrid System, Y2H</i> )	Purificación de los complejos mediante espectrometría de masas
<b>Inconvenientes</b>	No detecta interacciones que requieran mediación de otras proteínas (proteínas de andamiaje, complejos proteicos, etc.)	La proteína detectada puede no interactuar de forma directa con el resto de proteínas del complejo

*Tabla 3.* (Elaboración propia). Comparación entre el enfoque binario y complejo empleados para la obtención de interacciones entre proteínas. Información extraída de (7,12).

Estas interacciones pueden recogerse gracias al enfoque complejo en lo que se conoce como **interactoma**, que se define como el conjunto de interacciones entre proteínas que ocurren dentro de una célula (12,13). Su representación como estructura en forma de red no solo posibilita una mejor visualización de las numerosas conexiones moleculares, sino que impulsa el desarrollo de nuevas técnicas y teorías para los análisis gráficos (12).

Puesto que BK se encuentra predominantemente en los **axones, dendritas y terminales sinápticos**, a continuación se enumeran una serie de proteínas que interactúan con estos canales a nivel neuronal, su función, y el resultado de su asociación, basado en artículos

como *Protein Network Interacting with BK Channels* (7) y la elaboración del interactoma de BK a nivel de proteínas sinápticas de Gorini y col. (14), entre otros; expresado gráficamente en la *Figura 3*:



*Figura 3.* (Elaboración propia). Representación gráfica del interactoma de BK, elaborado a partir de los datos recopilados. Las líneas continuas representan interacciones de primer orden; las líneas discontinuas implican un proceso de señalización; el sombreado de color engloba a los miembros de una misma familia. Información extraída de (7, 14-31).

## 1. Canales de calcio:

### 1.1. Canales de calcio dependientes de voltaje:

Existe una estrecha asociación entre este tipo de canales y los canales BK, puesto que las altas concentraciones de  $\text{Ca}^{2+}$  necesarias para activar a BK solo son posibles en lugares con gran afluencia de este ion, debido a la capacidad amortiguadora de las células ante el mismo. Por ello, se ha establecido que los canales BK se encuentran en

**nanodominios** próximos a canales de calcio dependientes de voltaje (15,16).

### **1.2. Otros canales de calcio:**

BK también se vincula a otros canales encargados de la liberación de calcio almacenado en el retículo endoplasmático, como son receptores de rianodina o los receptores de inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>). Se plantea que estas tres proteínas forman microdominios encargados de la señalización del calcio a nivel del músculo liso vascular (7).

### **2. Sintaxina 1A:**

Esta proteína se encuentra en la membrana plasmática de los terminales presinápticos neuronales y controla la fusión de vesículas sinápticas a la membrana (17). Se han descrito dos efectos antagónicos de esta asociación: en primer lugar, la syntaxina 1A aumenta la sensibilidad de BK por el ion Ca<sup>2+</sup>, evitando la excesiva liberación de neurotransmisores a nivel presináptico (14,17); por otro lado, produce la inhibición de BK al incrementar el voltaje necesario para la apertura y enlenteciendo la activación a una concentración de calcio constante dada (18).

### **3. Actina:**

La interacción directa entre la actina y BK ocurre mediante la parte distal del extremo C-terminal citoplasmático de BK $\alpha$  (19). Diversos estudios apuntan a que esta proteína es fundamental para que la expresión de los canales BK en la membrana plasmática sea suficiente, además de regular su actividad (19). La desestabilización del citoesqueleto de actina causada por la citocalasina D, la leptina o insulina parece generar un aumento de la activación del canal (20,21).

### **4. Proteína asociada a los microtúbulos 1A:**

La proteína asociada a los microtúbulos 1A (MAP1A), que se une a BK a través de su cadena ligera, es indispensable para mantener la estabilidad de los microtúbulos y el equilibrio de la organización que siguen las dendritas, evitando su degradación prematura (22,23). MAP1A parece estar implicada en la localización de BK a nivel dendrítico, como sugieren estudios realizados por Sausbier y col (24).

### **5. Leptina y fosfoinositol-3-quinasa:**

La leptina es una adipoquina que actúa de forma potenciadora o inhibitoria en las células cromafines según el estado activado o de reposo celular, respectivamente (25). En reposo, esta molécula de señalización se encarga de inhibir la activación celular estimulando la apertura de BK mediada por la cascada de señalización de la fosfoinositol-3-quinasa (PI3K). Este mecanismo genera hiperpolarización en las neuronas del hipocampo, derivando en reducción de su excitabilidad (25).

### **6. Receptores de NMDA:**

Estrechamente ligados a la plasticidad neuronal, los receptores de NMDA presentan, entre otras características, gran sensibilidad al glutamato y permeabilidad al calcio. La activación de estos receptores genera un flujo de  $Ca^{2+}$ , y se ha visto que este fenómeno es capaz de activar a los canales BK si se encuentran suficientemente próximos. De esta forma, se repolariza el potencial de membrana y se vuelven a cerrar los receptores NMDA, modulando la excitabilidad neuronal. Por lo tanto, cuando los receptores NMDA se sitúan cerca de BK, se reduce considerablemente el aumento de la excitabilidad (26).

### **7. Proteína FMRP:**

Aunque el papel más destacado de la proteína de retraso mental del cromosoma X frágil (FMRP) es la regulación de la traducción de ARNm, hallazgos recientes apuntan que las acciones de esta proteína vinculadas a la liberación de neurotransmisores o regulación de la excitabilidad pueden estar directamente mediadas por su interacción con canales iónicos (27,28). En el caso de BK, la interacción de la subunidad auxiliar  $\beta_4$  con el dominio N-terminal de FMRP genera un aumento de la sensibilidad al  $Ca^{2+}$  por parte del canal, incrementando así la probabilidad de apertura (28,29). Por otro lado, la unión directa de FMRP a la subunidad  $\alpha$  formadora del poro de BK provoca un aumento del flujo de  $K^+$  no vinculado a la presencia de subunidad auxiliar  $\beta_4$  (29).

### **8. Proteína Cereblon:**

Se trata de una proteína con gran expresión en el tejido cerebral que sirve como receptor

del complejo CRL4A E3 ubiquitin - ligasa; y cuyas mutaciones sin sentido o deleciones se han asociado a discapacidad intelectual. Cereblon regula mediante ubiquitinación el tráfico y expresión en membrana de los canales BK (30).

El efecto funcional de las mutaciones en la proteína Cereblon es un aumento de la expresión de BK en la superficie celular, que consecuentemente aumenta la amplitud de su corriente, además de reducir la liberación de glutamato a nivel presináptico, lo que podría afectar a la función cognitiva (30).

**9. Subunidades auxiliares del canal BK:**

El efecto modulador de las subunidades auxiliares o reguladoras  $\beta$  y  $\gamma$  de los canales BK depende de varios mecanismos, como se resume en la siguiente *Tabla 4* (31):

Subunidad	Efecto sobre canal BK
$\beta 1$	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Disminuye la cinética de la corriente macroscópica</li> <li>● Aumenta la sensibilidad aparente al calcio y voltaje</li> <li>● Controla la activación del sensor de voltaje</li> </ul>
$\beta 2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Enlentece la cinética de la corriente macroscópica</li> <li>● Aumenta la sensibilidad aparente al calcio y voltaje</li> <li>● Permite inactivación rápida del canal a través del extremo N-terminal de la subunidad <math>\beta 2</math></li> </ul>
$\beta 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Genera corrientes rectificadoras de salida mediante sus <i>loops</i> extracelulares</li> <li>● Permite inactivación rápida a través de extremo N-terminal (solo en algunas variantes)</li> </ul>
$\beta 4$	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Enlentece mucho la cinética de activación y desactivación</li> <li>● Reduce la sensibilidad aparente a calcio a baja <math>[Ca^{2+}]_i</math> pero la aumenta a alta <math>[Ca^{2+}]_i</math></li> <li>● Reduce la activación y sensibilidad al <math>Ca^{2+}</math>, sobre todo a bajas concentraciones</li> <li>● Modula la actividad de los canales BK alterando su expresión y tráfico de membrana</li> </ul>

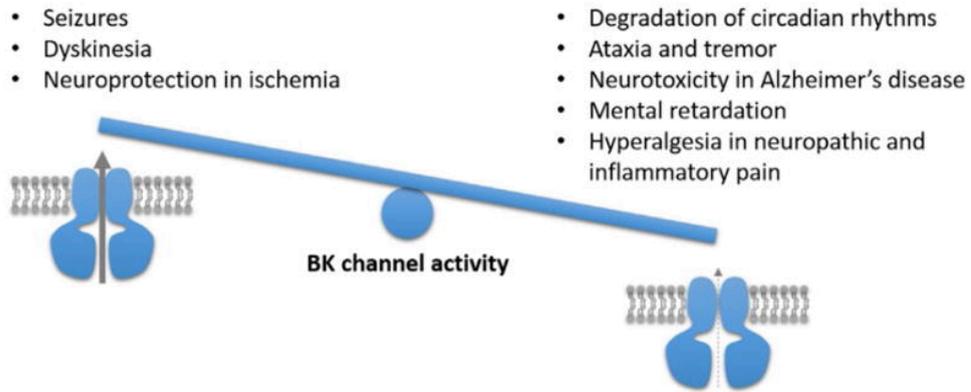
$\gamma 1$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incrementa considerablemente la sensibilidad al voltaje en ausencia de calcio (Efecto equivalente al producido por 10 <math>\mu\text{M}</math> <math>[\text{Ca}^{2+}]_i</math> en canales que solo presentan BK<math>\alpha</math>)</li> <li>• Posible intervención en el acoplamiento entre los sensores de voltaje y el poro</li> </ul>
$\gamma 2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentan la sensibilidad al voltaje</li> </ul>
$\gamma 3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminuyen la sensibilidad aparente a <math>[\text{Ca}^{2+}]</math> y aumentan la sensibilidad al voltaje, aunque en menor medida</li> </ul>
$\gamma 4$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentan la sensibilidad al voltaje</li> </ul>

Tabla 4 (Elaboración propia). Resumen de algunas de las acciones de las subunidades  $\beta$  y  $\gamma$  sobre los canales BK. La actividad de las subunidades  $\gamma$  ha sido demostrada en el sistema de expresión heteróloga, y se siguen realizando estudios para verificar su influencia *in vivo*. Información extraída de (11,31).

#### 4.3.2 INFLUENCIA DE LOS CANALES IÓNICOS BK EN EL SISTEMA NERVIOSO

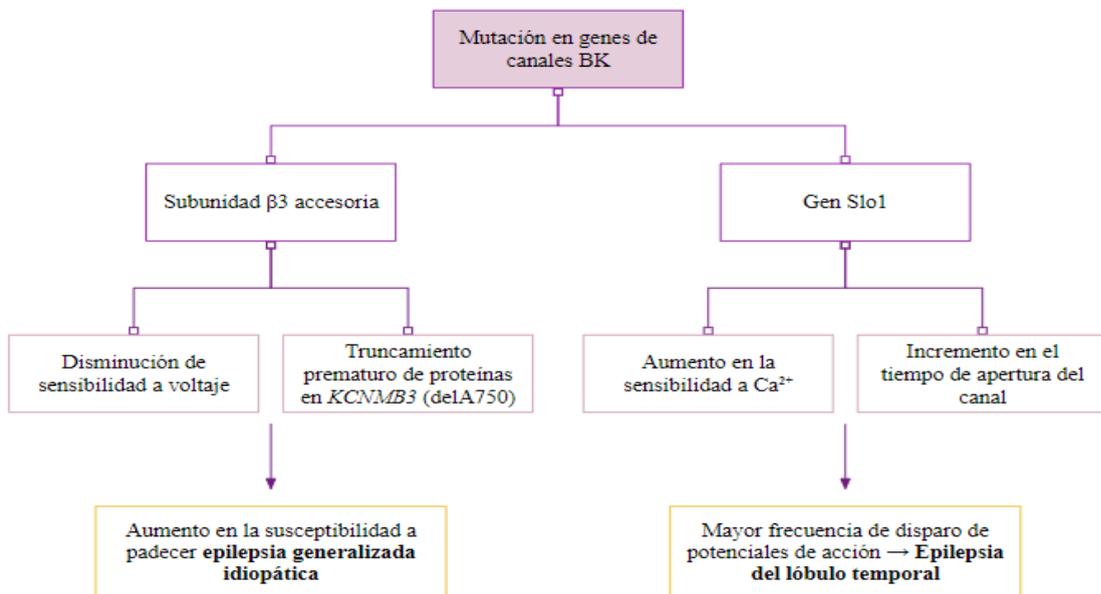
Las diversas estructuras que conforman el sistema nervioso contribuyen a dar una correcta respuesta a las distintas señales y estímulos, ya sean propios o externos. Sin embargo, se pueden producir **anomalías** durante las múltiples etapas que componen el procesamiento de esta información, hasta alcanzar **estados patológicos** (Figura 4).

BK se expresa de manera abundante en el sistema nervioso central interviniendo en el control de la magnitud y propagación de los potenciales de acción, la hiperpolarización celular o la liberación de neurotransmisores en los terminales presinápticos, entre otros (32).



*Figura 4.* Implicaciones de posibles alteraciones en el funcionamiento de los canales iónicos BK. Debido a su importante papel, trastornos en su actividad habitual pueden conducir a un funcionamiento irregular del sistema nervioso. Tanto una hipo (derecha) como una hiperactividad (izquierda) de estos canales pueden desencadenar anomalías en el SNC. Extraído de (32).

Uno de los casos más destacados en el cual BK se ve implicado es la **epilepsia**. La conexión de BK con esta afección es causada por dos tipos de mutaciones en los genes de los canales, en concreto en la subunidad  $\alpha$  y en la subunidad accesoria  $\beta_3$ , resumido en la *Figura 5*.



*Figura 5.* (Elaboración propia). Mutaciones en genes de canales BK vinculadas a la epilepsia. La mutación en la variante de empalme  $\beta_3b$  provoca una pérdida de sensibilidad al voltaje y por lo tanto una rápida inactivación del canal. Por el contrario, alteraciones en el gen *KCNMA1* derivan en hiperactividad

y consecuentemente, mayor excitabilidad neuronal. Extraído de (9,32).

También se han observado mutaciones hereditarias de ganancia de función en el **gen *KCNMA1*** en un amplio grupo de pacientes con **epilepsia generalizada, discinesia paroxística no cinesigénica** o ambas. Este cambio potencia la sensibilidad al calcio de BK, en especial a concentraciones bajas, mediante el regulador de conductancia RCK1 pero sin afectar al cuenco de calcio situado en RCK2. Lo que se produce es una modificación en la rigidez del extremo amino terminal de RCK1, pieza clave en la detección del voltaje y los cambios conformacionales del canal (33).

Por la amplia presencia de BK en el cerebelo, es fácil entender su asociación con **trastornos de la movilidad**. Los ratones *knock-out* para BK presentan disfunción en las células de Purkinje y **ataxia cerebelar** (24). El alcance de estas insuficiencias motoras también se vincula con la prominente expresión de BK en los ganglios basales (33).

El **rol protector** de los canales BK restringiendo la liberación de glutamato cuando existen altas concentraciones de  $Ca^{2+}$ , como cuando se produce un accidente cerebrovascular isquémico, se ha observado con la administración intravenosa de activadores de la apertura del canal (NS1619, BMS-204352); aunque no se ha visto un efecto sobre la irrigación cerebral. La pérdida de la subunidad  $\alpha$  o de su actividad genera condiciones propicias para una isquemia cerebral, con la liberación excesiva de glutamato que activaría exacerbadamente los receptores NMDA, potenciando la excitotoxicidad (32,34).

Otro aspecto fundamental en el que participa BK es la **regulación del ritmo circadiano**, ajustando la magnitud y duración de la fase de hiperpolarización neuronal, independientemente de las sinapsis que se puedan producir (32). Puesto que el ritmo circadiano requiere menor actividad neuronal durante la noche, alteraciones en este aspecto pueden provocar cambios fisiológicos y conductuales. En este caso, aunque también son importantes las anomalías que pueda sufrir la subunidad  $\alpha$ , es la subunidad  $\beta$  la que cobra un papel más relevante. La inactivación de BK mediante las subunidades  $\beta 2$  es la principal responsable de la desregulación en la hiperpolarización de las neuronas y el tramo nocturno del ritmo circadiano (34,35).

Por último, destaca la importancia de BK para la función cognitiva. En patologías como

el **Síndrome del X Frágil**, principal causa monogénica de discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista, existe una pérdida de proteína FMRP. Debido a la importante interacción de esta proteína con BK, es posible que mutaciones de cambio de sentido o de pérdida de función generen la fisiopatología asociada a esta enfermedad (28,32). En estas circunstancias, estudios *in vivo* han analizado con éxito la regulación genética de los canales BK mediante la delección de la subunidad  $\beta 4$ , dando como resultado la normalización de la apertura del canal y de los niveles de glutamato liberados; en general, condiciones que favorecen la plasticidad neuronal (27).

## **5. DISCUSIÓN**

Aunque parece haber una asociación clara entre alteraciones de los canales BK y algunas enfermedades del sistema nervioso, actualmente se desconocen determinados mecanismos o aspectos en los que estos canales intervienen en esas patologías o incluso el grado de implicación (7). El interactoma de BK aporta información muy significativa en los modelos *in vitro* propuestos, pero al ser condiciones creadas con el propósito del estudio, es posible que muchas interacciones reflejadas no se den *in vivo* o que su alcance sea diferente al esperado. Por lo tanto, sería interesante comprobar estas relaciones mediante pruebas funcionales que aporten más evidencias de su verdadero impacto. Además, la limitación del interactoma a nivel de una célula concreta, en lugar de a un tejido u órgano en general también podría contribuir a la obtención de información más específica sobre los mecanismos de interacción entre BK y otras proteínas, e incluso sobre cómo su alteración puede influir a nivel local o del organismo en conjunto.

La mayoría de enfermedades en las que se ha demostrado la implicación de BK se producen por mutaciones en la subunidad  $\alpha$  o las subunidades auxiliares (32-35), por lo que realizar estudios *in vitro* donde se observe el efecto de estas alteraciones parece el futuro más prometedor. Combinado con el desarrollo de pruebas *in vivo*, tal vez permita mejorar en la capacidad predictiva y/o detección precoz de patologías como la epilepsia, la hipertensión o el autismo, y tratar de esta forma al paciente de forma específica y acorde a sus necesidades, acercándose al concepto de medicina de precisión, una

práctica emergente y multidisciplinar.

En la misma línea, otro enfoque podría basarse en acotar el estudio a una interacción específica de BK con una proteína o una función concreta. Como primer ejemplo, debido a que la mayoría de los accidentes cerebrovasculares son de carácter isquémico (36,37), potenciar la aparente capacidad protectora de BK en este aspecto proporcionaría un beneficio sanitario relevante, al ser una patología con alta incidencia. En este aspecto, el desarrollo de más compuestos de administración intravenosa que activan la apertura del canal podría ayudar a retrasar la aparición de las formas más graves de isquemia.

Otro ejemplo a destacar es el síndrome del X frágil, en el que el uso de técnicas como CRISPR/Cas9 con las que modificar específicamente el gen silenciado podría aportar soluciones directas para revertir la enfermedad (38). Por otro lado, la síntesis de moléculas que pudieran suplir la acción de la proteína FMRP en la traducción del ARNm cuando esta pierde su función también podría ser una opción a considerar.

Por último, se podría complementar con el estudio de BK en otras localizaciones menos exploradas, como por ejemplo la microglía, cuya activación se vincula a convulsiones y dolor neuropático (39).

## **6. CONCLUSIONES**

- La influencia de los canales BK en el sistema nervioso radica principalmente en su capacidad de regular la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores, ya sea directa o indirectamente.
- Existe una relación entre anomalías en BK y ciertas enfermedades del sistema nervioso, en especial las que cursan con alteración del movimiento. Se deben en su mayoría a mutaciones en los canales, ya sea de pérdida (total o parcial) de función o de ganancia de función.
- El interactoma es una herramienta de gran utilidad a la hora de comprender cómo interactúan distintas proteínas con BK. Realizar estudios a nivel más

específico (tipos celulares, orgánulos subcelulares...) podría suponer un conocimiento aún más detallado del número de interacciones y su mecanismo de acción.

- El desarrollo de estudios *in vitro* en combinación con estudios *in vivo* es importante para determinar la viabilidad de las interacciones en el organismo y la influencia real que estas puedan tener en enfermedades del SNC, más allá de lo que se conoce actualmente.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Hille B. Introduction. En: Sinauer Associates Inc. Ion channels of excitable membranes. 3ª ed. Universidad de Washington; 2001. [Citado 25 de febrero de 2023].  
Disponible en: [http://www.esalq.usp.br/lepse/imgs/conteudo\\_thumb/Ion-Channels-of-Excitable-Membranes.pdf](http://www.esalq.usp.br/lepse/imgs/conteudo_thumb/Ion-Channels-of-Excitable-Membranes.pdf)
2. Alexander Yi B, Jan LY. Ion channels. V S Ramachandran, editor. Encyclopedia of the human brain. Vol. 2. Universidad de California, San Francisco. Elsevier Science. 2002. [Citado 27 de febrero de 2023]  
Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B0-12-227210-2/00180-1>
3. Shad KF, Salman S, Afridi S, Tariq M, Asghar S. Introductory Chapter: Ion Channels. Ion Channels in Health and Sickness [Internet]. 2018 Oct 10. [Citado 4 de marzo].  
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.80597>
4. Alexander SP, Mathie A, Peters JA, Veale EL, Striessnig J, Kelly E, et al. The Concise guide to pharmacology 2021/22: Ion channels. Br J Pharmacol, 178: S157-S245. [Citado 13 de marzo de 2023]  
Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bph.15539>
5. González Hernández AJ. Optoelectrical study of neuronal calcium nanodomain. [Tesis doctoral]. Universidad de La Laguna; 2021. [Citado 13 de marzo de 2023]  
Disponible en: <http://riull.ull.es/xmlui/handle/915/28276>

6. Nikitin ES, Vinogradova LV. Potassium channels as prominent targets and tools for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Ther Targets* [Internet]. 2021;25(3):223–35. [Citado 15 de marzo de 2023].  
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/15728222.2021.1908263>
7. Kim H, Oh KH. Protein network interacting with BK channels. *Int Rev Neurobiol* [Internet]. 2016;128:127-61. [Citado 27 de marzo de 2023].  
Disponible en: <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2016.03.003>
8. Ge L, Hoa NT, Wilson Z, Arismendi-Morillo G, Kong X-T, Tajhya RB, et al. Big Potassium (BK) ion channels in biology, disease and possible targets for cancer immunotherapy. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2015;22(2):427–43. [Citado 17 de marzo de 2023].  
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2015.06.040>
9. Lee US, Cui J. BK channel activation: structural and functional insights. *Trends Neurosci* [Internet]. 2010 [citado el 17 de marzo de 2023];33(9):415–23.  
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2010.06.004>
10. Elliot Nicholson. The BK channel. [video en internet]. Youtube. 18 de octubre de 2015. [Citado 23 de marzo de 2023].  
Disponible en: [https://www.youtube.com/watch?v=j5eSIEK6ivY&t=157s&ab\\_channel=ElliotNicholson](https://www.youtube.com/watch?v=j5eSIEK6ivY&t=157s&ab_channel=ElliotNicholson)
11. Latorre R, Castillo K, Carrasquel-Ursulaez W, Sepulveda RV, Gonzalez-Nilo F, Gonzalez C, et al. Molecular determinants of BK channel functional diversity and functioning. *Phys Rev* [Internet]. 2016. 97(1): 39 –87. [Citado 23 de marzo de 2023].  
Disponible en: <https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2016>

12. Przytycka TM , Cho DY. Interactome. Encyclopedia of molecular cell biology and molecular medicine. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2012. [Citado 27 de marzo de 2023].  
Disponible en: <https://doi.org/10.1002/3527600906.mcb.201100018>
13. Surat P, Hannah Simmons MS. What is the interactome? [Internet]. News-medical.net. 2018. [Citado 27 de marzo de 2023]  
Disponible en: <https://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-the-Interactome.aspx>
14. Gorini G, Ponomareva O, Shores KS, Person MD, Harris RA, Mayfield RD. Dynamin-1 co-associates with native mouse brain BK<sub>Ca</sub> channels: proteomics analysis of synaptic protein complexes. FEBS Lett [Internet]. 2010;584(5):845-51. [Citado 1 de abril de 2023]  
Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.12.061>
15. Grunnet M, Kaufmann WA. Coassembly of big conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels and L-type voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels in rat brain. J Biol Chem [Internet] 2004;279(35):36445–53. [Citado 1 de abril de 2023].  
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M40225420>
16. Berkefeld H, Sailer CA, Bildl W, Rohde V, Thumfart J-O, Eble S, et al. BKCa-Cav channel complexes mediate rapid and localized Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> signaling. Science [Internet]. 2006;314(5799):615–20. [Citado 1 de abril de 2023]  
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1132915>
17. Ling S, Sheng J-Z, Braun JEA, Braun AP. Syntaxin 1A co-associates with native rat brain and cloned large conductance, calcium-activated potassium channels in situ. J Physiol [Internet]. 2003;553(Pt 1):65–81. [Citado 1 de abril de 2023]  
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2003.051631>

18. Cibulsky SM, Fei H, Levitan IB. Syntaxin-1A binds to and modulates the Slo calcium-activated potassium channel via an interaction that excludes syntaxin binding to calcium channels. *J Neurophysiol* [Internet]. 2005;93(3):1393–405. [Citado 1 de abril de 2023].  
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00789.2004>
19. Won S, Lee B-C, Park C-S. Functional effects of cytoskeletal components on the lateral movement of individual BKCa channels expressed in live COS-7 cell membrane. *FEBS Lett* [Internet]. 2011;585(14):2323–30. [Citado 1 de abril de 2023].  
Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.05.069>
20. O'Malley D, Harvey J. MAPK-dependent actin cytoskeletal reorganization underlies BK channel activation by insulin: MAPK-dependent actin cytoskeletal reorganization. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2007;25(3):673–82. [Citado 2 de abril de 2023]  
  
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05347>.
21. O'Malley D, Irving AJ, Harvey J. Leptin-induced dynamic alterations in the actin cytoskeleton mediate the activation and synaptic clustering of BK channels. *FASEB J* [Internet]. 2005;19(13):1917–9. [Citado 2 de abril de 2023]  
  
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.05-4166fje>
22. Szebenyi G, Bollati F, Bisbal M, Sheridan S, Faas L, Wray R, et al. Activity-driven dendritic remodeling requires microtubule-associated protein 1A. *Curr Biol* [Internet]. 2005;15(20):1820–6. [Citado 2 de abril de 2023].  
Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.08.069>
23. Liu Y, Lee JW, Ackerman SL. Mutations in the microtubule-associated protein 1A (Map1a) gene cause Purkinje cell degeneration. *J Neurosci* [Internet]. 2015;35(11):4587–98. [Citado 2 de abril de 2023].

Disponible en: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2757-14.2015>

24. Sausbier M, Hu H, Arntz C, Feil S, Kamm S, Adelsberger H, et al. Cerebellar ataxia and Purkinje cell dysfunction caused by  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^+$  channel deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2004;101(25):9474–8. [Citado 2 de abril de 2023].

Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.0401702101>

25. Gavello D, Vandal D, Gosso S, Carbone E, Carabelli V. Dual action of leptin on rest-firing and stimulated catecholamine release via phosphoinositide 3-kinase-driven BK channel up-regulation in mouse chromaffin cells: Effects of leptin on chromaffin cell excitability and secretion. *J Physiol* [Internet]. 2015;593 (22):4835-53. [Citado 3 de abril de 2023].

Disponible en: <https://doi.org/10.1113/JP271078>

26. Gómez R, Maglio LE, González-Hernández AJ, Rivero-Pérez B, Bartolomé-Martín D, Giraldez T. NMDA receptor-BK channel coupling regulates synaptic plasticity in the barrel cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2021;118(35):e2107026118. [Citado 27 de abril de 2023].

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2107026118>

27. Deng P-Y, Klyachko VA. Genetic upregulation of BK channel activity normalizes multiple synaptic and circuit defects in a mouse model of fragile X syndrome: BK channels in synaptic and circuit defects in FXS. *J Physiol* [Internet]. 2016;594(1):83-97. [Citado 27 de abril de 2023].

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1113/JP271031>

28. Deng P-Y, Klyachko VA. Channelopathies in fragile X syndrome. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2021;22(5):275-89. [Citado 27 de abril de 2023].

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41583-021-00445-9>

29. Kshatri A, Cerrada A, Gimeno R, Bartolomé-Martín D, Rojas P, Giraldez T. Differential regulation of BK channels by fragile X mental retardation protein. *J Gen Physiol* [Internet]. 2020;152(6). [Citado 21 de mayo de 2023].  
Disponible en: <https://doi.org/10.1085/jgp.201912502>
30. González-Hernández AJ, Maglio LE, Gómez R. Cereblon regulates BK channel expression at presynaptic and postsynaptic sites in excitatory synapses. *J Neurosci* [Internet]. 2018;28(37):7932-4. [Citado 23 de mayo de 2023].  
Disponible en: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1402-18.2018>
31. Li Q, Yan J. Modulation of BK channel function by auxiliary beta and gamma subunits. *Int Rev Neurobiol* [Internet]. 2016;128:51-90. [Citado 29 de abril de 2023].  
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2016.03.015>
32. Contet C, Goulding SP, Kuljis DA, Barth AL. BK channels in the central nervous system. *Int Rev Neurobiol* [Internet]. 2016;128:281-342. [Citado 3 de abril de 2023].  
Disponible en: <https://doi.org/10.1016%2Fbs.irn.2016.04.001>
33. Bentzen BH, Olesen S-P, Roønn L CB, Grunnet M. BK channel activators and their therapeutic perspectives. *Front Physiol* [Internet]. 2014;5:389. [Citado 10 de abril de 2023].  
Disponible en: <https://doi.org/10.3389%2Ffphys.2014.00389>
34. Yang H, Zhang G, Cui J. BK channels: multiple sensors, one activation gate. *Front Physiol* [Internet]. 2015;6:29. [Citado 7 de abril de 2023].  
Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00029>
35. Whitt JP, Montgomery JR, Meredith AL. BK channel inactivation gates daytime excitability in the circadian clock. *Nat Commun* [Internet]. [Citado 20 de abril de 2023]

Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ncomms10837>

36. Flickr S en. ¿Cuántas personas tienen o corren riesgo de tener un accidente cerebrovascular? . NICHD [Internet]. [Citado 22 de febrero de 2024].

Disponible en:  
<https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/stroke/informacion/riesgo#:~:text=Los%20accidentes%20cerebrovasculares%20isqu%C3%A9micos%20representan,hemorr%C3%A1gicos%20representan%20el%2013%25%20restante.>

37. Simal Hernández P, Guiu-Guia JM, Hernández Meléndez T, Aparicio Azcárraga P. Logros y retos en la atención del ictus en España: Desde la estrategia del Sistema Nacional de Salud al Plan de Acción Europeo 2018 - 2030. Revista Española de Salud Pública [Internet]. 2021; 95. [Citado 22 de febrero de 2024].

Disponible en:  
[https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/resp/revista\\_cdrom/Suplementos/Perspectivas/perspectivas21\\_simal\\_guiuguia\\_hernandez.pdf](https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/Suplementos/Perspectivas/perspectivas21_simal_guiuguia_hernandez.pdf)

38. Yrigoyen C, Davidson B. CRISPR to the rescue: Advances in gene editing for the FMR1 gene. Brain Sci [Internet]. 2019,9(1):17. [Citado 22 de febrero de 2024].

Disponible en: <https://doi.org/10.3390%2Fbrainsci9010017>

39. Sun X. BK channels in microglia. Brain Science Advances [Internet]-2023;9(1):15-23. [Citado 22 de febrero de 2024].

Disponible en: <https://doi.org/10.26599/BSA.2023.9050001>