



**UNIVERSIDAD DE SONORA**



**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA  
SALUD**

**EXPRESIÓN DE CANALES DE POTASIO EN EL  
CEREBELO DE LA RATA HIPERGLICÉMICA**

**T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
LICENCIADO EN MEDICINA GENERAL**

**P R E S E N T A:**

**ESCARLETH BAJONERO ZAVALA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. MARCELINO MONTIEL HERRERA**

**Hermosillo, Sonora**

**Diciembre, 2018**

# Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

## FORMA DE APROBACIÓN

Los miembros del Jurado Calificador designado para revisar el Trabajo de Tesis de **Escarleth Bajonero Zavala**, lo han encontrado satisfactorio y recomiendan que sea aceptado como requisito parcial para obtener el Título de la Licenciatura en Medicina.



**Dr. Marcelino Montiel Herrera**  
Director Académico



**Dr. Héctor F Duarte Tagles**  
Secretario



**M en C Karla A Monge Villegas**  
Vocal



**M en C Miriam D García Villa**  
Suplente

## **DEDICATORIA**

Mi tesis la dedico con todo mi cariño a mi madre, ella es mi más grande pilar, mi impulso, mi motivación a siempre ser una mejor persona y dar todo de mí, sin ella no sería la persona que soy y estoy eternamente agradecida, te amo demasiado.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de investigación fue apoyado por el financiamiento recibido de la Secretaría de Educación Pública y el Programa para el Desarrollo Profesional Docente, para el Tipo Superior (SEP-PRODEP) Proyecto 511-6/17-7715 otorgado al Dr. Marcelino Montiel Herrera.

Le agradezco a mi institución, por brindarme los conocimientos y las herramientas necesarias para hacer de mi un excelente profesional.

Gracias al Dr. Marcelino Montiel Herrera por su tiempo, su paciencia, sus enseñanzas y su amistad, valoro cada una de sus correcciones, y su interés por enseñarme que las cosas deben hacerse de la mejor manera, le agradezco que me llevó de la mano para poder realizar este proyecto, desde enseñarme a pipetear agua hasta realizar técnicas tan complejas como el RT-PCR. Me considero alguien con mucha suerte y muy afortunada por haberlo conocido, de las mejores cosas que me pasaron en la carrera fue que aceptara ser mi maestro de la materia “Ayudantía en proyectos de investigación”, admiro su inteligencia, su amabilidad, sus buenos valores, y lo divertido que es, le tengo un gran cariño, por siempre mi maestro favorito.

Gracias a Karla Alejandra Monge Villegas por tu tiempo y tu interés en que yo aprenda como trabajar en un laboratorio de biología molecular, por acamparme en el laboratorio, resolver mis dudas, y siempre estar dispuesta a ayudarme.

Gracias a Dr. Héctor Duarte Tagles por aceptar ser mi sinodal, sus aportaciones a mi trabajo, y que a pesar de que sé que es una persona tan ocupada pudo apartar un espacio para apoyarme con la realización de mi tesis.

Gracias Miriam Denisse García Villa por tus consejos, correcciones, ánimos y enseñarme que un error no es el fin del mundo.

Gracias a mi familia, por creer en mí, por su cariño apoyo, su amor y su fe en mí, a mi hermano por ser mi protector, y darme el mejor regalo que pudo, mi sobrino Juan Alfredo, a mi hermana Michell que por más que discuta contigo nunca dejare de quererte, estoy muy orgullosa de la persona en la que te estas convirtiendo, mi madre lo es todo para mí, si yo sigo aquí es por ella, mis abuelos, mis tíos, por sus ánimos.

Gracias Daniel, a ti te debo demasiado, aprecio todo lo que has hecho por mí y por mi familia, agradezco tu compañía, tu cariño, eres una gran persona y muy valioso para mí.

Gracias a mi Lucas, la mejor mascota que puedo tener, cuando los ánimos decaen basta con verlo para sentirme mejor.

Gracias a mis amigos, Veida, Denise y Roberto por estar conmigo durante tantos años, la secundaria fue de mis mejores etapas gracias a ustedes, los amo. Sharon, gracias a ti pasé inglés en la prepa, Gabriela, gracias a ti pasé la prepa, Ytzayana, la mamá del grupo y Julio el niño genio, gracias por tus correcciones ortográficas (aunque aún fallo en eso), tus asesorías y tus consejos, Edgar y Beth gracias los más creativos y talentoso del grupo. Estephany, no sé qué sería de mi sin ti, eres una persona con un corazón tan noble, siempre pensando en los demás, es una bendición haberte conocido, divertida, inteligente, una amiga como ninguna, te agradezco que a pesar de que en ocasiones ambas estábamos muy tristes por nuestros resultados académicos siempre tratabas de animarme, eres única e irremplazable. Manuelito desde que te conocí todo ha sido más fácil, te agradezco el amor que me tienes, el apoyo que me has dado y por ayudarme a hacer las imágenes de la tesis, gracias por estar conmigo. Brian sin ti nuestros equipos serían un desastre, Mario por enseñarme la magia de hacer las cosas a último momento y que salgan bien. Gracias a los buenos amigos que tuve el gusto de conocer.

Gracias a Fernando Peregrina, el mejor jefe que pude tener, te agradezco tu tolerancia y tu apoyo hacia mí, gracias por permitirme trabajar contigo, este trabajo me ayudó muchísimo con los gastos de mi carrera, eres demasiado inteligente, sabes que pienso que solo te falta la licencia para poder ser médico.

## ÍNDICE

<b>DEDICATORIA</b> .....	3
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	4
<b>RESUMEN</b> .....	9
<b>OBJETIVOS</b> .....	10
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	11
<b>ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS</b> .....	12
<b>Sistema Nervioso</b> .....	12
<b>Glía</b> .....	23
<b>Diabetes</b> .....	26
<b>Canales de Potasio</b> .....	32
<b>Canales de Potasio de Rectificación Tardía (K<sub>v</sub>)</b> .....	36
<b>Canales de Potasio de Rectificación Entrante (K<sub>ir</sub>)</b> .....	42
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	47
<b>Inducción de hiperglicemia con estreptozotocina</b> .....	47
<b>RT-PCR</b> .....	47
<b>RESULTADOS Y DISCUSIONES</b> .....	53
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	59

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Composición de la membrana .....	18
Tabla 2. Clasificación de los canales de potasio de acuerdo con el número de segmentos transmembrana y poros (TM/P), familia y proteína al que pertenecen .....	32
Tabla 3. Canales de potasio de rectificación tardía. Localización y función .....	37
Tabla 4. Canales de potasio de rectificación entrante (Kir) identificados en SNC. Localización y función .....	44
Tabla 5. Secuencias de oligonucleótidos experimentales .....	50
Tabla 6. Expresión de transcritos Kv en cerebelo y lóbulo frontal normo- e hiperglicémico .....	55



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Localización del cerebelo. ....	14
Figura 2. Clasificación funcional del cerebelo.....	15
Figura 3. Tipos de sinapsis en el sistema nervioso. ....	19
Figura 4. Metabolismo energético cerebral.....	22
Figura 5. Modelo de activación microglía .....	24
Figura 6. Estructura de un canal de potasio .....	28
Figura 7. Representación esquemática de la secreción insulínica .....	30
Figura 8. Productos de RT- PCR en gel de agarosa al 2% de canales de potasio de rectificación entrante (Kir) y de rectificación tardía (Kv) en cerebelo de ratas control..	34
Figura 9. Productos de RT- PCR en gel de agarosa al 2% de canales de potasio de rectificación entrante (Kir) y de rectificación tardía (Kv) en cerebelo de ratas control e hiperglicémica .....	55

## RESUMEN

La hiperglicemia crónica genera cambios morfológicos en las células del sistema nervioso. En el cerebro, los canales de potasio regulan la homeostasis iónica y por ende la excitabilidad neuronal. Las altas concentraciones de glucosa en el cerebro producen cambios en el transcriptoma de los canales de potasio en algunas estructuras cerebrales como en el lóbulo frontal y en la retina. En este sentido, este trabajo investigó el efecto que produce la hiperglicemia crónica en el cerebelo de la rata postnatal. A través de la extracción de RNA total de cerebelo de ratas hiperglicémicas, transcripción reversa y la reacción en cadena de la polimerasa, se estudiaron los transcritos para los canales de potasio de rectificación entrante y tardía, y se compararon con los transcritos correspondientes a aquellos en cerebelos sanos. Se encontró que el cerebelo sano e hiperglicémico, expresó transcritos para los canales de potasio Kir1.1, Kir3.3, Kir4.1, Kir6.2, Kv1.1, Kv3.1 y Kv4.1. Sin embargo, no se encontró la presencia de los transcritos Kir2.1, Kir5.1 y Kv6.3. Estos hallazgos científicos sugieren que la hiperglicemia crónica no modifica la expresión de los canales de potasio de rectificación entrante y tardía en las células del cerebelo de la rata postnatal.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Identificar los transcritos de canales de potasio de rectificación entrante y rectificación tardía en el cerebelo de la rata hiperglicémica.

### **Objetivos Específicos**

- 1) Inducir en un modelo murino hiperglicemia crónica con estreptozotocina.
- 2) Identificar por medio de la reacción de la transcriptasa reversa y la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) los transcritos de canales de potasio de rectificación entrante y rectificación tardía en el cerebelo de la rata sana e hiperglicémica.

## INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso (SN) está compuesto por millones de células cerebrales que se encargan de la recepción, procesamiento y emisión de información. Para que la comunicación celular se lleve a cabo se necesita la presencia de canales iónicos en la membrana plasmática, estos canales permiten el transporte de iones en función de su gradiente electroquímico. Por ejemplo, los canales de potasio se encargan de regular la excitabilidad neuronal, establecen el potencial de membrana basal y la repolarización de membrana, controlan la frecuencia y la forma del potencial de acción, la secreción de hormonas y de neurotransmisores.

Enfermedades metabólicas como la hiperglicemia (HG) genera complicaciones neurovasculares graves y déficits cognitivos, causa cambios neuropatológicos como edema, gliosis, muerte celular, deficiencia en la producción de mielina y el engrosamiento de las membranas basales de los capilares. Las células del sistema nervioso reflejan cambios morfológicos y fisiológicos a nivel esencialmente de la expresión en sus proteínas por esta patología. A saber, las estructuras del cerebro reaccionan de maneras diferentes ante una misma enfermedad. Por ejemplo, el cerebelo a diferencia de otras estructuras cerebrales es más resistente a la hipoglucemia debido a sus reservas de glucógeno y por su capacidad de utilizar la fructosa. Sin embargo, poco se conoce sobre los efectos que genera la HG en el cerebelo de los mamíferos. En este sentido y tomando en cuenta que la diabetes mellitus es un problema de interés nacional (y mundial), este trabajo investigó qué efectos genera la hiperglicemia crónica en el cerebelo de la rata referente a la expresión de los canales de potasio de rectificación entrante y tardía.

## ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

### Sistema Nervioso

El sistema nervioso (SN) se divide en dos grandes subsistemas: el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico. El SNC está conformado por el encéfalo y la médula espinal. El encéfalo es la parte contenida en la bóveda craneal y está constituido por el tronco encefálico, el cerebelo (CER), el diencefalo y la corteza cerebral (Drake, 2015). El cerebro percibe y procesa la información del medio externo por medio mecanismos eléctricos y químicos desarrollados por sus unidades celulares. Por ejemplo, los hemisferios cerebrales, constituidos por agrupaciones celulares bien definidas, son responsables de procesar la información somatosensitiva, y asimismo, de generar una respuesta motora. Además, el lóbulo frontal es responsable de planear, procesar, organizar y ejecutar conductas complejas como la toma de decisiones (Montiel-Herrera, 2018), formar conceptos, generar un razonamiento abstracto, ser creativo, para ejecutar movimientos de destreza y expresión de la conducta emocional planificada (Cabrera, 2015). Adicionalmente, el diencefalo (tálamo e hipotálamo) se localiza entre las cortezas cerebrales y el tronco del encéfalo, participa en la función cognitiva, en el control de las emociones, la memoria, y modula la percepción sensorial y la conducta motora voluntaria y el despertar. Cabe señalar, que el hipotálamo está conformado por más de 10 núcleos neuronales, que son los principales reguladores de la homeostasis celular, la secreción de hormonas que participan en la generación de emociones y en el comportamiento racional e irracional en el ser humano, y de interés para este trabajo, sobre la ingesta de agua y alimentos (Montiel Herrera et al., 2018). Finalmente, el tronco del encéfalo (bulbo raquídeo, protuberancia y mesencefalo) es una vía de comunicación entre la médula espinal con el encéfalo y CER, y asimismo, modula funciones vitales como el ciclo sueño-

vigilia, el ritmo cardiaco-pulmonar y anatómicamente da origen a los pares craneales (III-XII) que inervan estructuras musculares y retroalimenta la información de los órganos en el cuerpo hacia el cerebro.

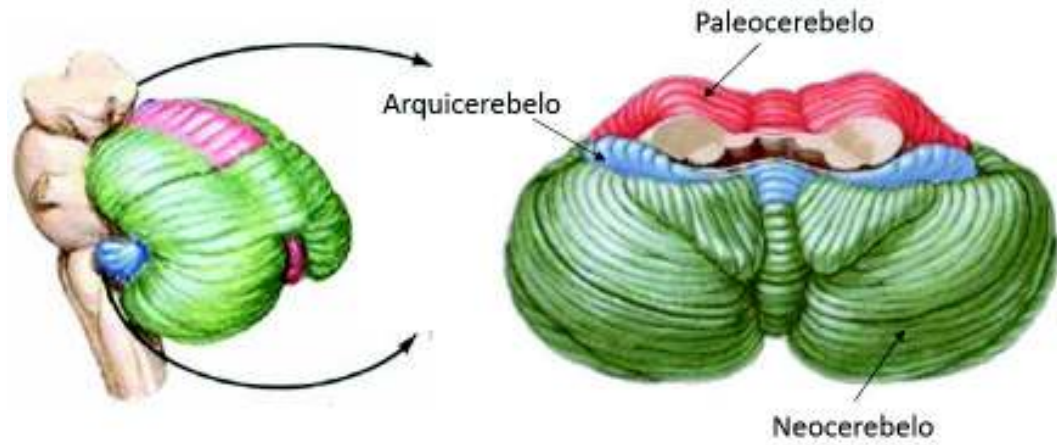
## **Cerebelo**

El cerebelo (CER) es un órgano impar que se localiza en la porción posteroinferior de la bóveda craneal detrás del bulbo raquídeo, la protuberancia y el cuarto ventrículo; está separado del cerebro por la tienda del CER (tentorio, una prolongación de la dura madre que proporciona sostén físico a la parte posterior del cerebro) (Figura 1). El CER se une al tronco del encéfalo por medio de tres pedúnculos cerebelosos (Tortora y Derrickson, 2011). En el CER se distinguen dos hemisferios cerebelosos divididos en lóbulos, unidos por el vermis. El lóbulo floclonodular o arqueocerebelo, que está relacionado con el vestibular, lóbulo anterior o paleocerebelo, que recibe a los espinocerebelosos, gobierna el tono postural y tiene como núcleo al globoso y emboliforme; y el lóbulo posterior o neocerebelo que gobierna la motilidad voluntaria, recibe aferencias del cerebro y tiene como núcleo al dentado (Figura 2) (Fernández, 2004; Domínguez-Carral, 2014; Moreno, 2012).

En un corte sagital del CER se puede observar sustancia blanca que se ramifica ("árbol de la vida" de Herófilo) y se cubre de sustancia gris (corteza) que acaba en la superficie del órgano revestido por las meninges. En la corteza se diferencian dos capas: la capa granulosa o granular y la capa molecular o plexiforme. Algunos autores lo dividen en tres capas: granulosa, de las células de Purkinje y molecular. En la capa granulosa se encuentran las células de Golgi, de Lugaro y la célula monodendrítica o monopolar en penacho. En la capa molecular están las células estrelladas y en cesta. Entre ambas capas se encuentra el soma de las neuronas de Purkinje (D'Angelo, 2018).



**Figura 1.** Localización del cerebelo. Se encuentra localizado en la porción posteroinferior de la bóveda craneal detrás del bulbo raquídeo y la protuberancia (modificada de Birchard, et al., 2015).



**Figura 2.** Clasificación funcional del cerebelo. Se divide en 3 lóbulos: El lóbulo floculonodular o arqueocerebelo, regula el tono muscular y el control postural, el lóbulo anterior o paleocerebelo participa en el equilibrio y el lóbulo posterior o neocerebelo gobierna la motilidad voluntaria (modificado de Netter, 2011).



Las células o neuronas de Purkinje (GABAérgicas) se encuentran entre las neuronas más grandes, bellas y complejas del CER. Estas neuronas pertenecen a la corteza cerebelosa, poseen un árbol dendrítico extensamente desarrollado que se extiende en un solo plano a manera de abanico. Las dendritas de las células de Purkinje son eléctricamente activas y pueden desencadenar un complejo patrón de respuesta después de la activación sináptica, para ello se necesita la participación de un conjunto de canales iónicos distribuidos en varias regiones neuronales (Voogd, 2018).

Fisiológicamente, el CER modula el control motor como el equilibrio, la posición de nuestro cuerpo, el movimiento de los músculos y así, integra toda la información motora (características del movimiento) para enviar señales a la corteza para que ejecuten movimientos, regule su intensidad, velocidad y dirección para se realice un movimiento armónico, preciso y finamente coordinado. Adicionalmente, se ha planteado la participación cognitiva del CER durante conductas que requieren el procesamiento somatosensitivo-motor para el control motor predictivo (Domínguez-Carral, 2014). Schmahmann y Sherman (1998) describieron un perfil de alteraciones cognitivas, conductuales y afectivas en pacientes con lesiones cerebelosas adquiridas (síndrome afectivo cognitivo cerebeloso, SACC) caracterizado por funciones alteradas ejecutivas (deficiencia en planificación, autodesplazamiento, razonamiento abstracto, memoria de trabajo y fluidez verbal), alteración de la cognición espacial (reconocimiento visual-espacial y memoria), personalidad alterada (comportamiento inapropiado o extravagante) y dificultades lingüísticas (disprosodia, agramatismo o anomia). En este contexto, se pone de manifiesto la participación del CER sobre el rendimiento intelectual (Domínguez-Carral, 2014).

## Células del Sistema Nervioso

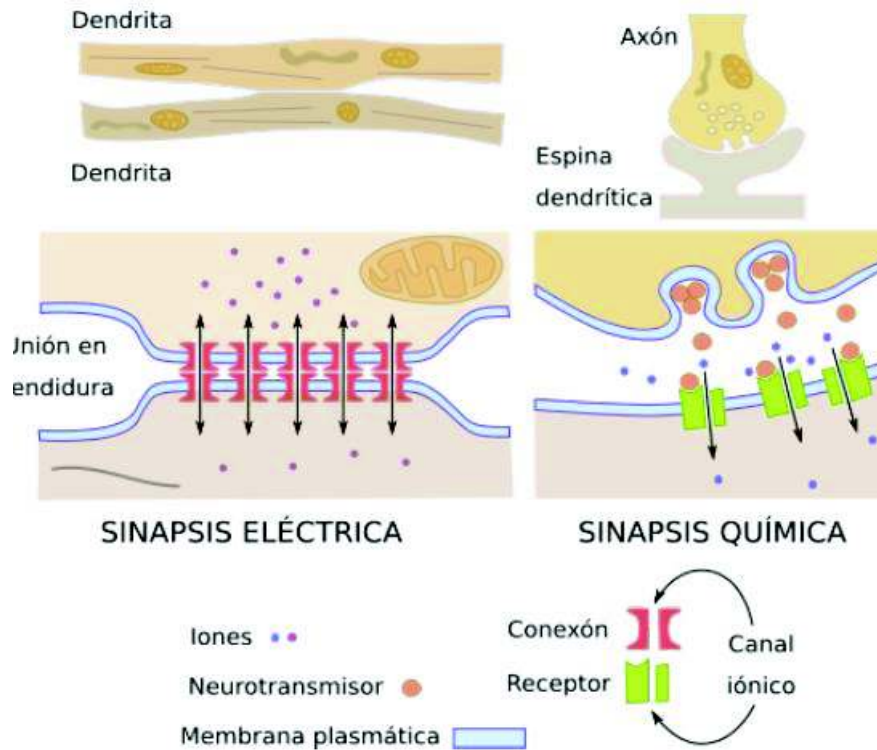
El cerebro del ser humano está compuesto por ~86,000 millones de neuronas, de las cuales ~71,000 millones conforman el cerebelo y por ~84,000 millones de células gliales (Azevedo et al., 2009). Las neuronas además de ser capaces de detectar selectivamente las señales de su entorno, pueden integrarlas antes de transmitir un mensaje a otra célula (Figura 3). Las dendritas en las neuronas reciben hasta 10 mil contactos de información que procesan en milisegundos para comunicarle al soma y al axón, la integración recogida y transmitir un impulso electroquímico a otra o varias neuronas (Stuart et al., 2009). Esto gracias a la composición y características de su membrana plasmática.

La membrana plasmática actúa como barrera, permitiendo la entrada de nutrientes y la salida de desechos, además de mantener diferencias en la concentración de iones, el cual es un mecanismo necesario para realizar la generación y transmisión de señales (Giménez, 1998). La distribución de sus componentes (lípidos, proteínas, carbohidratos y iones) depende del tipo celular, incluso dentro de la misma célula, puede variar de una parte a otra (Giménez, 1998) (Tabla I). En la vaina de mielina menos del 25% de sus componentes son proteínas mientras que en las membranas internas de las mitocondrias (dedicadas a la transducción energética), el 75% son proteínas (Mesa, 2010). La naturaleza lipídica de la membrana plasmática impide el paso de moléculas cargadas. La presencia de canales iónicos permite el transporte de ciertos iones en función de su gradiente electroquímico (Lamas, 2005). Por ejemplo, los canales de potasio se encargan de regular la excitabilidad neuronal, establecen el potencial basal y la repolarización de membrana, controlan la frecuencia y forma potencial de acción, la secreción de hormonas y neurotransmisores.

**Tabla I.** Composición de la membrana plasmática.

	<b>Mielina</b>	<b>Eritrocito</b>	<b>Mitocondria</b>
<b>Componente</b>			
<b>Lípido: proteína</b>	3:1	1:2	1:3
<b>Fosfolípidos %</b>	43	61	90
<b>Glucolípidos %</b>	42	11	-
<b>Esteroles %</b>	17	28	-

Datos obtenidos de Giménez (1998).



**Figura 3.** Tipos de sinapsis en el sistema nervioso. Las sinapsis eléctricas son poco comunes en los mamíferos. Se caracterizan por uniones en hendidura que se establecen entre dos neuronas contiguas. Las uniones en hendidura contienen conexones (complejos proteicos), los cuales permiten la difusión de iones de manera casi instantánea sin necesidad de usar neurotransmisores, permitiendo la comunicación directa entre citoplasmas vecinos. La diferencia de iones entre el interior o exterior de la membrana plasmática dan el potencial de membrana, siendo el sodio ( $\text{Na}^{1+}$ ), el potasio ( $\text{K}^{1+}$ ) y el cloruro ( $\text{Cl}^{1-}$ ) y el calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) los iones principales. El potencial en reposo es de unos -70 mV siendo más positivo en la despolarización y más negativo en la hiperpolarización (tomada de Megías y Molist, 2015).

Las neuronas se pueden clasificar con base a su morfología, conexiones, neurotransmisores o propiedades eléctricas. Morfológicamente el soma neuronal puede tener forma piramidal, esférica, estrellada, fusiforme o en cesta, pueden ser unipolares, bipolares o multipolares, con dimensiones entre 20-120  $\mu\text{m}$  de diámetro. En función a sus conexiones, se clasifican en inhibitoras (GABAérgicas), excitadoras (Glutamatérgicas) y neuromoduladoras, que influyen en la neurotransmisión. De acuerdo con su neurotransmisión, en neurona presináptica y postsináptica; y de acuerdo con sus propiedades eléctricas, en neuronas hiperpolarizadas o despolarizadas. Comúnmente, en los mamíferos como el ser humano, la neurotransmisión está definida por el tipo de sinapsis química involucrada, si la neurona presináptica utiliza neurotransmisores como el GABA y la glicina, la sinapsis se considera inhibitora, por el contrario, si la neurona presináptica utiliza glutamato o aspartato, excitadora. Sin embargo, aquellas neuronas presinápticas que utilizan oxitocina o serotonina se consideran neuromoduladoras. En este sentido, durante el proceso de comunicación neuronal, se liberan en la hendidura sináptica neurotransmisores que se unen al receptor ionotrópico o metabotrópico posináptico, desencadenando una cascada de señalización y un cambio en el potencial de membrana generando una hiperpolarización o despolarización en la neurona. Por ende, la respuesta sináptica se considera un evento de “todo-nada”. El transporte, la movilización, la liberación de las vesículas y el mantenimiento del potencial de membrana son funciones con una alta demanda energética, por lo cual se necesita mantener una homeostasis en el metabolismo neuronal.

Dicha homeostasis se puede ver alterada en condiciones patológicas como la deficiencia de GLUT-1 (transportador de glucosa). En el neonato y durante los primeros meses de vida existe una alta concentración de cuerpos cetónicos que protegen a los pacientes de los síntomas que esta deficiencia puede causar, además de que en el recién nacido el consumo de glucosa en la corteza cerebral es relativamente bajo, sin embargo, debido a que el consumo de glucosa aumenta progresivamente con los años de vida, la aparición de la enfermedad suele ser más tardía, la fisiopatología de la enfermedad indica que al déficit de glucosa se le une una menor disposición de lactato (sustrato energético preferido

de las neuronas). Fisiológicamente el astrocito dona lactato a la neurona, procedente del metabolismo anaerobio de la glucosa, debido a la deficiencia de GLUT-1 disminuye la provisión de glucosa astrocitarias, así como las reservas de glucógeno y la producción de lactato ([Figura 4](#)) (García-Cazorla, 2015).

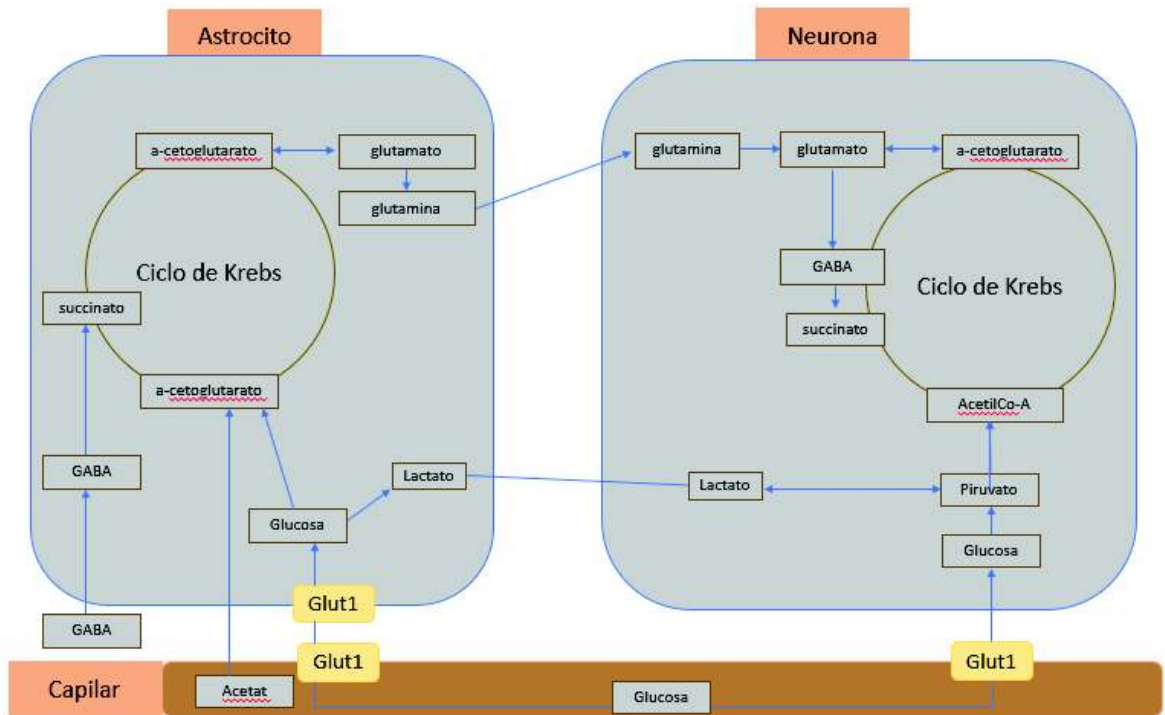


Figura 4. Metabolismo energético cerebral. Fisiológicamente el astrocito dona lactato a la neurona, procedente del metabolismo anaerobio de la glucosa, con la finalidad de obtener energía. Glut1, transportador de glucosa (modificado de García-Cazorla, 2015).

## Glía

Las células gliales son las células más abundantes en el sistema nervioso, hoy se sabe que participan en la formación, la operación y la modulación de los circuitos sinápticos. En el cerebro se pueden identificar diferentes tipos de glías, como la microglía, oligodendrocitos, glía NG2 y los astrocitos. La microglía es un macrófago de origen mesodérmico que participa en la inmunidad innata en el SN, se encarga de vigilar la integridad cerebral, reaccionando de manera inmediata contra cualquier daño que se produzca en la masa cerebral, también participa en la remodelación sináptica durante el desarrollo del SNC (Monji et al., 2013). Cuando la homeostasis del SN se altera como resultado de infecciones, isquemias, traumas entre otros, la microglía se activa liberando citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno que contribuyen a la apoptosis neuronal, que de manera crónica causa daño cerebral, el cual se observa en enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, se sabe que la hiperglucemia neonatal causa lesiones oxidativas que se relaciona con una mayor mortalidad y daño cerebral (Figura 5). Los mecanismos moleculares de lesión neurológica son múltiples, entre los cuales se encuentra la sobreproducción de superóxido y radicales libres, éstos pueden causar la rotura de cadenas de ADN y la activación de Poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1). Poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) es una enzima de reparación del ADN, el exceso de activación de PARP-1 puede conducir a la muerte celular a través de  $\text{NAD}^+$  y la liberación de factor inductor de apoptosis (AIF) de las mitocondrias. El coactivador del factor nuclear kappa B ( $\text{NF}\kappa\text{B}$ ) regula la función del sistema inmune y la inflamación. Interacción entre PARP-1 y  $\text{NF}\kappa\text{B}$  está implicado en la lesión de órganos específicos asociada a la diabetes mellitus e inducen la activación microglial (Gisslen et al., 2015).



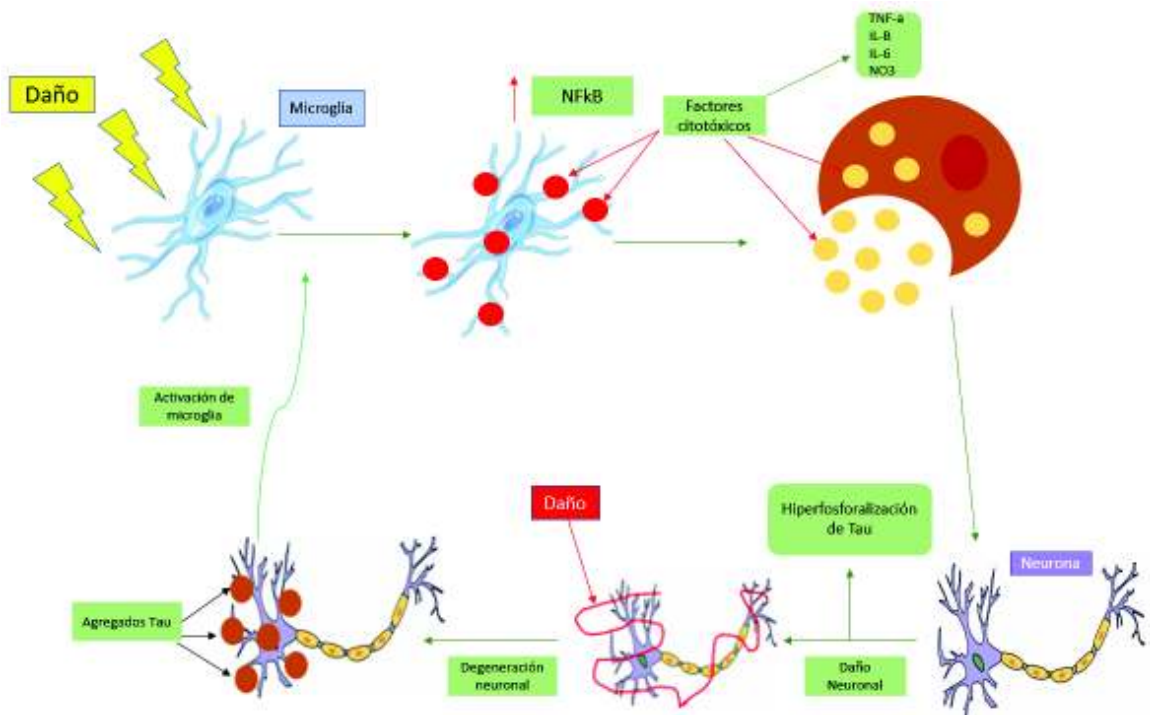


Figura 5. Modelo de activación microglía. Células microgliales sensibles a diferentes señales de daño son sobreactivadas produciendo la liberación de compuestos citotóxicos hacia las neuronas (modificado de Morales, 2010).

La oligodendroglía facilita la comunicación neuronal y se han descrito tres tipos de oligodendrocitos: perineuronales, perivasculares e interfasciculares. Estas células contribuyen en el control metabólico necesario para el funcionamiento axonal, regulan el paso de sustancias del torrente sanguíneo al parénquima cerebral y viceversa. La glía NG2 se descubrió con la utilización anticuerpos A2B5 en islotes de células de nervio óptico de la rata. Al ser células madre neurales multipotentes en el SNC, se pueden diferenciar en astrocitos en regiones específicas en el desarrollo y en oligodendrocitos en el SNC adulto. Hay estudios que evidencian su participación en la formación glías de Bergmann cerebelosas y un tipo de glía radial exclusiva del cerebelo. Para evaluar la plasticidad de la glía NG2 se llevó a cabo un estudio en el cual con la administración de tamoxifeno se generaron distintos tipos de lesión en el SNC con el fin de mostrar que proporción de NG2 que se diferenciaba en astrocito. El resultado fue que el porcentaje de diferenciación en astrocito difería entre los modelos de lesión, por ejemplo, el porcentaje de diferenciación de NG2 en astrocitos en una lesión de medula espinal fue del 25%, en hemisección dorsal 5%, desmielinización focal 3% y en encefalitis autoinmune 1%. Los astrocitos derivados de la glía NG2 se identificaron mediante el uso de inmunohistoquímica contra la Proteína Ácido Fibrilar Glial (GFAP) (Hackett et al., 2018).

La astrogliá comprende a los astrocitos, las células endimales y la glía radial. Estas células presentan una alta actividad metabólica en el cerebro, son responsables de la remoción de los neurotransmisores del espacio sináptico, participan en la formación de las sinapsis químicas y modulan la actividad sináptica (Reyes-Haro, 2014; Perea, 2009). Una disfunción en los astrocitos puede desencadenar enfermedades como la leucodistrofia. La leucodistrofia es una astrocitopatía que afecta principalmente a niños, pero puede presentarse en todas las edades, es causado por mutaciones de los genes que codifican para cualquiera de las cinco subunidades del factor de iniciación de traducción eucariótico 2B (eIF2B). En la leucodistrofia se presenta una pérdida de funciones astrocíticas esenciales y la ganancia de funciones perjudiciales que conducen a la degeneración de la sustancia blanca, también se relaciona con defectos de la traducción del ARNm, el cual se ha visto como un mecanismo común de la enfermedad. Se manifiesta

con escasa astrogliosis sin cicatrización glial, astrocitos inmaduros dismórficos y un mayor número de células progenitoras de oligodendrocitos que se ven limitadas a células formadoras de mielina. Como síntoma principal se encuentra la ataxia cerebelosa y un deterioro neurológico rápido que puede conducir a la muerte (Bugiani et al., 2018).

## **Diabetes**

Diabetes mellitus (DM) es un síndrome de alteraciones metabólicas con hiperglucemia inapropiada, que produce una deficiencia absoluta o relativa de insulina (Gardner, 2012). Los distintos tipos de DM son causados por una compleja interacción de factores genéticos y ambientales. Dependiendo de la etiología de la DM, los factores que contribuyen a hiperglucemia son: reducción de la secreción de insulina, disminución de la utilización de glucosa e incremento de la producción de glucosa (Powers, 2015). Según estimaciones, en 2014 se tenía el registro que 422 millones de personas en todo el mundo tenían diabetes, frente a los 108 millones de personas en 1980. Se prevé que para el año 2040 esta cifra aumente hasta alcanzar los 642 millones de afectados. La diabetes tipo 2 representa del 90-95% de todos los casos de diabetes. La prevalencia en México en 2014 fue de 4 millones de personas (CENETEC 2018). La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 la prevalencia de DM en México es del 9.4% en el 2016, siendo más prevalente en mujeres que en hombres y más frecuente en edades entre los 60 y 69 años. La DM se puede asociar a complicaciones agudas como lesiones neurológicas o accidentes vasculares. Como ejemplo se tiene el efecto perjudicial de la hiperglicemia crónica sobre el acoplamiento neurovascular en el cerebro. Entre los mecanismos de acoplamiento neurovascular se encuentran las sustancias liberadas por astrocitos y neuronas como el ATP y  $K^{+1}$ , productos del citocromo *p*-450 y de ciclooxigenasas, este acoplamiento tiene como finalidad la adecuada administración de oxígeno y glucosa a las células cerebrales cuando las demandas energéticas aumentan. En animales experimentales con DM inducida por estreptozotocina se evidenció la alteración en la función vasodilatadora cerebral. Cabe señalar el importante papel de los canales de potasio en el acoplamiento

neurovascular. Por ejemplo, la interacción entre los canales de potasio dependientes de  $\text{Ca}^{+2}$  de gran conductancia ( $\text{BK}_{\text{ca}}$ ) y los canales de potasio rectificadores entrantes ( $\text{K}_{\text{ir}}$ ) en las células musculares lisas de las arteriolas, inducen la relajación, sin embargo, la hiperglicemia crónica causa la pérdida de la función vasodilatadora de los canales ( $\text{BK}_{\text{ca}}$ ) y ( $\text{K}_{\text{ir}}$ ) lo cual desregula la perfusión cerebral ([Figura 6](#)) (Vetri et al; 2012).

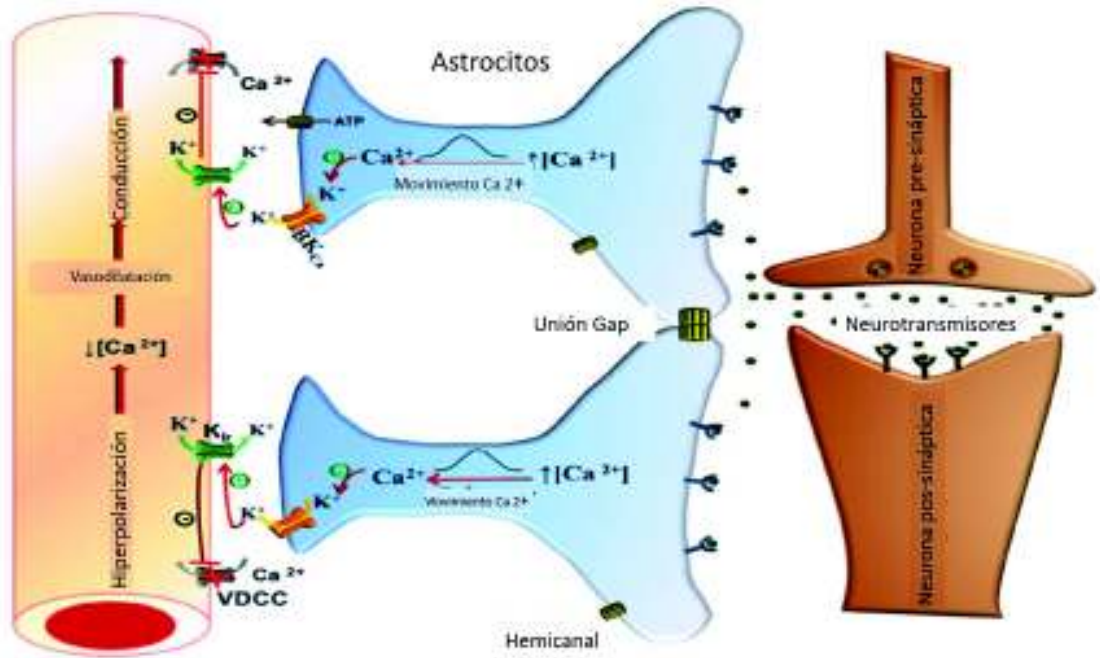


Figura 6. Acoplamiento neurovascular mediado por astrocitos. Dentro de la terminal axónica de la membrana presináptica se encuentran neurotransmisores contenidos en vesículas membranosas, cuando el potencial de acción llega a la terminación axónica acciona canales de calcio activados por voltaje en la membrana celular los cuales permiten la liberación del neurotransmisor, los neurotransmisores se unen a los receptores del astrocito, el incremento de calcio en el astrocito activa los canales de potasio los cuales liberan potasio al medio extracelular, dicho potasio activa los canales de  $K^{+1}$  rectificadores entrantes ( $K_{ir}$ ) de las células de musculo liso de la arteriola, a su vez bloquea los canales de calcio disminuyendo el calcio intracelular lo cual causa una hiperpolarización de la membrana y la vasodilatación (modificado de Vetri et al., 2012).

En la actualidad se sabe que la mutación en el gen KCNJ11 es la causa de más de la mitad de los casos de diabetes neonatal permanente, este gen codifica el canal Kir6.2 ( $K_{ATP}$ ), subunidad del poro del CKN sensible al trifosfato de adenosina. La diabetes neonatal se define como la aparición de hiperglicemia antes del tercer mes de vida, afecta a 1 de cada 400,000 recién nacidos vivos, clínicamente se caracteriza por hiperglicemia y bajo peso al nacer, se han descrito afectaciones neurológicas que combinan retraso en el desarrollo, debilidad muscular y epilepsia. Esta tríada constituye el síndrome DEND (retraso, epilepsia y diabetes neonatal). En condiciones fisiológicas, el aumento en la concentración de glucosa activa el metabolismo de la célula beta pancreática, aumentando la concentración citosólica de ATP, el cual produce el cierre de los canales Kir6.2 y los nucleótidos de magnesio (Mg-ADP y Mg-ATP) estimulan la actividad del canal interactuando con subunidades beta sensibles a sulfunirureas (SUR) (Figura 7). Esto lleva a la despolarización de la membrana y a la posterior apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje. El aumento de flujo de calcio al interior produce la exocitosis de los gránulos de insulina. Sin embargo, la mutación del canal provoca una disminución marcada en la habilidad del ATP para bloquear el canal  $K_{ATP}$ . Esta disminución implica que el canal permanezca abierto, se hiperpolarice la membrana y suprima la entrada de calcio y por ende, de la secreción de insulina (Moreno, 2008).

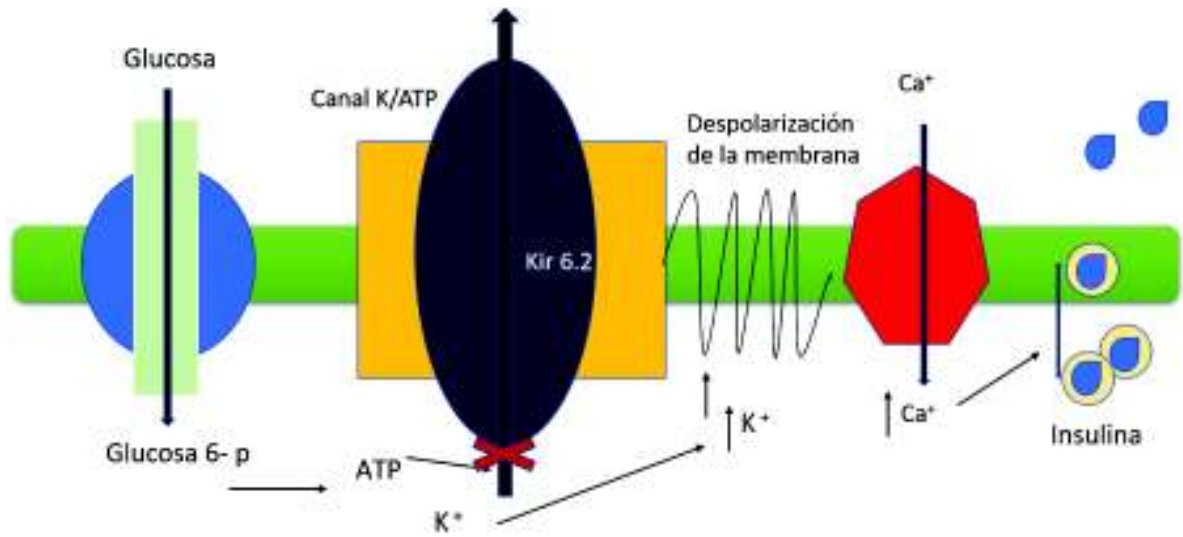


Figura 7. Representación esquemática de la secreción insulínica. Glucosa 6-P, glucosa 6 fosfato; Kir6.2, subunidad del poro del canal de K<sup>1+</sup> sensible a ATP (modificado de Vetri et al., 2012).

## **Canales Iónicos**

Las proteínas de membrana se dividen en periféricas e integrales, las proteínas periféricas son aquellas que se encuentran en la superficie externa o interna de la membrana pero que no la atraviesa, como los anclajes que fijan los filamentos del citoesqueleto. Mientras que las proteínas integrales atraviesan la membrana plasmática (Arrazola, 1994). Las glicoproteínas son representativas de este tipo de proteína. A este grupo pertenecen los canales iónicos, que actúan como poros y permiten el paso de iones específicos. Por otro lado, las proteínas receptoras, utilizan un ligando para realizar su función. Las enzimas que también son proteínas pueden ser periféricas o integrales y participan en la catalización de reacciones específicas (Arrazola, 1994).

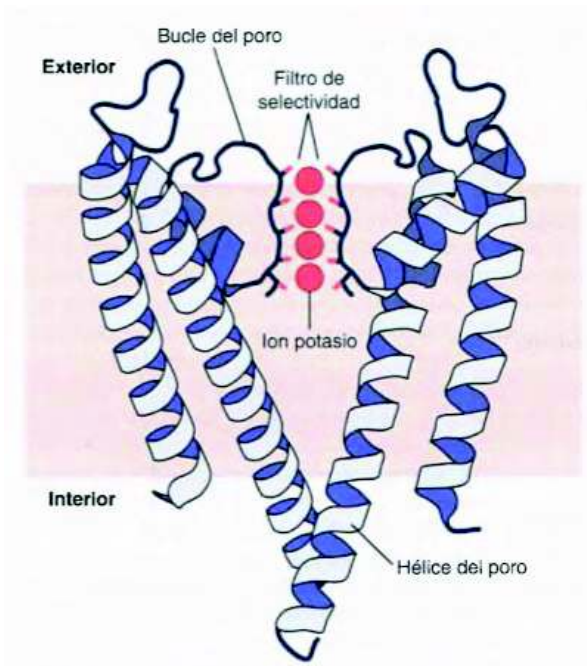
Los canales iónicos se clasifican en función del tipo de estímulo para su apertura o cierre en canales activados por voltaje, canales activados por ligando y canales mecanosensibles. En los mamíferos, los canales iónicos participan en procesos de excitación (nerviosa o muscular), en el equilibrio electrolítico e hídrico, así como en la regulación de la presión sanguínea, procesos cognitivos (la memoria y aprendizaje) y en la proliferación celular. El flujo de iones se lleva a velocidades muy altas dejando pasar hasta  $10^6$  iones por segundo, estos iones fluyen pasivamente a través de un gradiente electroquímico sin necesidad del uso de energía. La apertura y cierre de canales puede ser regulada de manera eléctrica, química o mecánica. En el caso de los canales activados por voltaje, su función es regulada por varios aminoácidos cargados que se mueven en el campo eléctrico de la membrana durante la apertura o cierre del canal. Los canales activados por ligando poseen un segmento con gran afinidad hacia una molécula en específico, la cual activará la apertura o cierre del canal. Los canales mecanosensibles, se abren por el estiramiento que sufre la membrana celular ante la aplicación de presión y/o tensión (Martínez-Rosas, 2004).



## Canales de Potasio

En la actualidad se han descrito más de 90 genes que codifican para canales de potasio (KCN), que en su mayoría se expresan en el SN. Los KCN pertenecen a una diversa familia de proteínas de membrana presente en células excitables y no excitables. Su estudio permite comprender el mecanismo molecular de selección de iones, conducción y de apertura (Gutman, 2005). El conocimiento de sus características fisiológicas podría permitir el desarrollo de nuevas terapias para diversas enfermedades como el Alzheimer, Parkinson's y ataxia cerebelosa, entre otras. Los KCN contienen subunidades alfa, que determinan la estructura del canal, y subunidades beta, que pueden modificar las propiedades del canal (Figura 8) (Tian, 2014). Los canales de  $K^{1+}$  se pueden clasificar de acuerdo al número de segmentos transmembrana (TM) (denominados S en los canales  $K_v$  y M en los canales no activados por voltaje). Los canales con seis segmentos transmembranales y un poro, se clasifican como KCN de rectificación tardía ( $K_v$ ), los canales de potasio activados por  $Ca^{2+}$  ( $K_{Ca}$ ), canales con dos segmentos transmembranales y un poro, pertenece la familia de KCN de rectificación entrante ( $K_{IR}$ ) y canales con cuatro segmentos transmembranales se les denominan canales TASK, TWIK, TALK, TREK, THIK o KCNK o ) o K2P, son responsables de corrientes de fondo que mantienen el potencial de reposo celular (Tabla II) (Feetham et al., 2018). Los KCN activados por calcio pueden clasificarse según su conductancia en alta conductancia ( $KCa1.1$ , BK o maxi-K), de conductancia intermedia ( $KCa3.1$ , IK) y de baja conductancia ( $KCa2.1-2.3$  y  $KCa3.1$ ). En el sistema nervioso los KCN participan en la formación del potencial de reposo de la fibra nerviosa. La concentración de iones potasio es mayor en el interior de la célula, debido al gradiente de concentración de iones, estos tienden a difundirse hacia afuera liberando cargas positivas, esto genera un medio electronegativo en el interior y un medio electropositivo fuera de la membrana. En un plazo de aproximadamente 1 ms la diferencia de potencial entre el interior y el exterior, denominada potencial de difusión, se hace lo

suficientemente grande como para bloquear la difusión adicional neta de potasio hacia el exterior, a pesar del elevado gradiente de concentración iónica de potasio.



**Figura 8.** Estructura de un canal de potasio. El canal está compuesto por cuatro subunidades (sólo se muestran dos), cada una de ellas con hélices transmembrana. En los bucles del poro se forma un filtro selectivamente estrecho y los oxígenos de carbonilo revisten las paredes del filtro de selectividad, para formar sitios para la unión transitoria de iones de potasio deshidratados. La interacción de los iones de potasio con los oxígenos de carbonilo hace que los iones de potasio envuelvan sus moléculas de agua ligadas, lo que permite que los iones de potasio deshidratados pasen a través del poro (tomado de Guyton y Hall, 2016).

Tabla II. Clasificación de los canales de potasio de acuerdo con el número de segmentos transmembrana y poros (TM/P), familia y proteína al que pertenecen.

<b>TM/ P</b>	<b>FAMILIA</b>	<b>PROTEÍNA</b>
<b>2TM/1P</b>	IK1	Kir2.1-2.4
	IKATP	Kir6.1-6.2
	IKACH	Kir3.1, Kir3.4
<b>4TM/2P</b>		TASK, TWIK, TALK, TREK, THIK o KCNK
<b>6TM/1P</b>	Shaker	Kv1.1-1.8
	Shab	Kv2.1-2.2
	Shal	Kv3.1-3.4
	Shaw	Kv4.1-Kv4.3
	KCNQ	Kv7.1-7.5
	hERG	Kv10.1-10.2, Kv11.1-11.3, Kv12.1-12.3

Datos tomados de Feetham et al., 2018.

En la fibra nerviosa normal del mamífero la diferencia de potencial necesaria es de aproximadamente 94 mV, con negatividad en el interior de la membrana de la fibra. El potencial en reposo de las fibras nerviosas es de -90 mV (polarizado), a partir de este potencial de membrana se generará el potencial de acción (despolarización), produciéndose la entrada de iones sodio (cargas positivas al interior de la membrana) y los canales de potasio se abren para repolarizar la membrana y que se regenere el potencial de reposo en la membrana (Guyton y Hall, 2016).

### **Canales de Potasio de Rectificación Tardía (K<sub>v</sub>)**

Los canales de potasio de rectificación tardía (K<sub>v</sub>) son el grupo más grande en la familia de KCN, en los seres humanos están codificados por 40 genes y se dividen en 12 subfamilias. Estos incluyen Kv1 (KCNA), Kv2 (KCNB), Kv3 (KCNC), Kv4 (KCND), Kv7 (KCNQ, también llamado KQT), Kv10, Kv11 (KCNH, también llamado EAG) y Kv12. Los canales Kv5, Kv6, Kv8 y Kv9 no forman canales funcionales ya que necesitan ensamblarse con las subunidades Kv2. Todos los canales Kv de mamíferos constan de cuatro subunidades alfa, cada una conteniendo seis segmentos  $\alpha$ -helicoidales TM, S1-S6. Los segmentos S1-S4 forman los dominios de detección de voltaje (uno por subunidad), siendo S4 el segmento más cargado. La porción S5 y S6 restante de cada subunidad se unen para formar el poro selectivo de potasio (Racape et al. 2002). La región del poro (P) forma el filtro de selectividad del canal, y los segmentos S6 recubren el extremo intracelular del poro y forman la puerta intracelular (Del Camino, 2005; Swartz, 2004). Los canales de voltaje controlan la excitabilidad celular en el sistema nervioso, regulan propiedades neuronales, como el potencial de la membrana, la forma de onda del potencial de acción y la frecuencia de disparo (Holmgren, 1998). En la [Tabla III](#) se describe la localización y la función de los Kv en condiciones fisiológicas.

**Tabla III.** Localización y función de canales de potasio de rectificación tardía.

<i>Canal</i>	<i>Localización</i>	<i>Función</i>
<i>Kv1.1</i>	Retina y encéfalo, globo pálido y parte reticular de la sustancia negra. Capa molecular y giro dentado. Corazón	Mantiene el potencial de membrana y modular la excitabilidad neuronal y en musculo.
<i>Kv 1.2</i>	Cerebro (protuberancia, médula, cerebelo, colículo inferior, hipocampo, tálamo, corteza cerebral, colículo superior, mesencéfalo, cuerpo estriado, bulbo olfatorio, neuronas asociadas a mecanorecepción y propiocepción), médula espinal, células de Schwann, aurícula, ventrículo, islote, retina, músculo liso, células	Mantenimiento del potencial de membrana, modulando la excitabilidad eléctrica en neuronas y músculo.
<i>Kv1.3</i>	Neocorteza, Hipocampo. Cerebelo (globo pálido, núcleo subtalámico, sustancia nigra). Núcleos reticulares talámicos, interneuronas corticales e hipocampales. Colículos inferiores, núcleos cocleares y vestibulares. Músculo esquelético, Pulmón, Testículos.	Participa en la liberación de GABA a través de la duración del potencial de acción en las terminales presinápticas y regula la frecuencia de disparo y las espigas rápidas de las interneuronas GABAérgica.
<i>Kv 1.4</i>	Cerebro (bulbo olfatorio, cuerpo estriado, hipocampo, colículo superior e inferior, corteza cerebral, ganglios basales del mesencéfalo, puente / médula), pulmón-carcinoide, músculo esquelético, corazón, islote pancreático.	Regulan la poshiperpolarización neuronal KV1.5
<i>Kv1.5</i>	Aorta, colon, riñón, colon mancomunado, riñón, estómago, músculo liso, hipocampo y corteza (oligodendrocitos, microglía, células de Schwann), hipófisis, arteria pulmonar.	K V 1.5 tiene propiedades similares a la corriente IK ur activadora de forma ultrarrápida en el corazón, y K V 1.5 con orientación antisentido suprime las corrientes IK ur casi 50%; mantiene el potencial de membrana que modula la excitabilidad eléctrica en las neuronas.
<i>Kv1.6</i>	Cerebro, colon, células germinales, corazón, pulmón, ovario, testículos, astrocitos, células del músculo liso de la arteria pulmonar, oligodendrocitos.	Regulador de potencial de membrana en neuronas.
<i>Kv1.7</i>	Placenta, amnios, islotes (ratón), músculo esquelético, corazón, arterias pulmonares.	Kv1.7 tiene propiedades similares a la corriente IK ur de activación ultrarrápida en el corazón.

**Tabla III. Continuación...**

<i>Kv1.8</i>	Riñón (corteza, médula), cerebro, corazón, músculo esquelético, glándula suprarrenal.	Regulación del potencial de membrana en el túbulo proximal renal.
<i>Kv2.1</i>	Bulbo olfatorio (capa de células granulares, tubérculo olfatorio), corteza, hipocampo, cerebelo; hipotálamo, ventrículo, lengua, neuronas simpáticas, músculo liso gastrointestinal, músculo liso de la arteria mesentérica	Mantenimiento del potencial de membrana, modulando la excitabilidad eléctrica en las neuronas.
<i>Kv 3.1</i>	Cerebro (cerebelo, globo pálido, núcleo subtalámico, sustancia nigra, núcleos reticulares talámicos, interneuronas corticales e hipocampales, colículos inferiores, núcleos cocleares y vestibulares), músculo esquelético, células B humanas de Louckes, células germinales, pulmón, testículos, línea celular AtT20	Importante para la alta frecuencia de disparo de las interneuronas GABAérgicas auditivas y de rápido aumento; regulación de la duración del potencial de acción en terminales presinápticas.
<i>Kv 3.2</i>	Cerebro (interneuronas GABAérgicas de rápido crecimiento de la neocorteza, hipocampo y caudado; campos terminales de proyecciones talamocorticales), islotes, arteria mesentérica, células de Schwann.	Probablemente en complejos heteroméricos con K V 3.1; importante para el disparo de alta frecuencia de las interneuronas GABAérgicas de adición rápida y la liberación de GABA a través de la regulación de la duración del potencial de acción en los terminales presinápticos; modulado por la proteína quinasa A in vitro e in vivo.
<i>Kv3.3</i>	Probablemente en complejos heteroméricos con Kv3.1; importante para el disparo de alta frecuencia de las interneuronas GABAérgicas de adición rápida y la liberación de GABA a través de la regulación de la duración del potencial de acción en los terminales presinápticos; modulado por la proteína quinasa A in vitro e in vivo. Se activan en potenciales de membrana positivos y su función principal es impulsar la fase de repolarización de los potenciales de acción (Zhang, 2016).	
<i>Kv3.4</i>	Paratiroides, próstata, cerebro (tronco del encéfalo, células granulares del hipocampo), músculos esqueléticos, células acinares pancreáticas.	Junto con MirP2 forma canales de potasio de baja tensión que regulan el potencial de reposo del músculo esquelético.

**Tabla III. Continuación...**

<i>Kv4.1</i>	Cerebro, colon, corazón, pulmón, estómago, testículos, hígado, riñón, glándula tiroides, páncreas, arteria pulmonar.	
<i>Kv4.2</i>	Cerebro [cerebelo (células granulares) hipocampo, tálamo, núcleo habenular medial, corteza cerebral; ganglios basales y prosencéfalo; concentrado en dendritas y soma ], núcleo coclear, atrio, ventrículo; hibridación in situ ha demostrado que muchas poblaciones neuronales preferentemente expresan Kv4.2 o K v4.3 -por ejemplo, CA1 neuronas del hipocampo expresan Kv4.2 pero no K v4,3-por otra parte, las células de Purkinje y las interneuronas corticales expresan Kv4.3 preferencialmente; en las células granulares del cerebelo.	Bloquean la propagación retrógrada de los potenciales de acción de las neuronas hipocampales
<i>Kv4.3</i>	Corazón, cerebro, músculo liso.	Repolarización del potencial de acción cardíaco.
<i>Kv 5.1</i>	Cerebro, corazón, músculo esquelético, hígado, páncreas de riñón, miocitos cardíacos.	Modifica las propiedades de compuerta de los canales Kv2.1 y Kv2.2.
<i>Kv6.1</i>	Músculo esquelético, cerebro, útero, ovario, riñón, páncreas, placenta, hueso, células germinales, próstata, piel, testículos, miocitos cardíacos (nódulo sinoauricular).	Las subunidades Kv6.1, cuando se expresan por sí solas, no pueden provocar ninguna corriente; sin embargo, Kv6.1 puede suprimir la corriente de Kv2.1 (menos eficaz que Kv5.1), y en menor medida puede suprimir Kv2.2; las corrientes Kv2.1 están fuertemente modificadas por Kv6.1, lo que aumenta la constante de tiempo de activación y ralentiza la inactivación.
<i>Kv6.2</i>	Miocardio, cerebro fetal, células B del centro germinal.	Modificador / silenciador, se ensambla con K v 2.1, produciendo canales K + con propiedades únicas'
<i>Kv6.3</i>	Hipocampo, núcleo caudado, lóbulo frontal, hipotálamo, sustancia negra, médula espinal, testículo, intestino delgado, timo, glándula suprarrenal.	Modifican/silencian, coensamblados con los KV2.1. No tiene función por si mismo.



**Tabla III. Continuación...**

<i>Kv6.4</i>	Cerebro, hígado, intestino delgado, colon.	Regulación del potencial de membrana y la frecuencia del potencial de acción mediante la modulación de las corrientes de potasio rectificador retardadas; Modula la actividad de los canales K V 2.1 causando cambios marcados en el umbral y la cinética de activación, inactivación del tipo C y desactivación.
<i>Kv7.1</i>	Corazón, riñón, recto, oreja, páncreas, pulmón, cóclea, placenta.	
<i>Kv7.2</i>	Cerebro, ganglios simpáticos, pulmón, testículos, corazón, mama, ojo, células germinales, placenta, intestino delgado.	Determina la excitabilidad subumbral de las neuronas.
<i>Kv7.3</i>	Cerebro, testículos, retina, colon, ojo, cabeza, cuello.	Determina la excitabilidad subumbral de las neuronas.
<i>Kv7.4</i>	Cóclea (células ciliadas externas), placenta, órganos vestibulares (células ciliadas tipo 1), núcleos auditivos del tallo cerebral.	Media la salida de potasio de las células ciliadas externas.
<i>Kv7.5</i>	Cerebro, ganglios simpáticos (variante de empalme I), 4 músculos esqueléticos (variante de empalme III).	Determina la excitabilidad subumbral de las neuronas.
<i>Kv8.1</i>	Cerebro infantil, cerebro adulto (capas II, IV y VI de la corteza cerebral, hipocampo, capa de células piramidales CA1-CA4, células granulares de la circunvolución dentada, capa de células granulares, capa de células de Purkinje del cerebelo), riñón.	Regulación del potencial de membrana y la frecuencia del potencial de acción mediante la modulación de corriente de potasio rectificador retardada; Modula la actividad de los canales K V 2.1 y K V 2.2 al cambiar la cinética y los niveles de expresión y al cambiar el potencial de semi-inactivación a valores más polarizados.

**Tabla III. Continuación...**

<i>Kv9.1</i>	Encéfalo, corteza frontal, epitelio del cristalino, bulbo olfatorio, corteza cerebral, hipocampo, habénula, núcleo amigdalino, pulmón, hígado, riñón, páncreas, bazo, timo, próstata, testículo, ovario, colon.	Regulación del potencial de membrana y la frecuencia del potencial de acción mediante la modulación de las corrientes de potasio rectificador retardadas; Modula la actividad de los canales Kv 2.1 causando pequeños cambios en el umbral y la cinética de activación y en la inactivación tipo C.
<i>Kv9.2</i>	Cerebro, retina, médula espinal (en cerebro de ratón, la distribución de K V 9.2 es similar a K V 9.1, con niveles de expresión más altos en el bulbo olfatorio principal, corteza cerebral, formación del hipocampo, habénula, núcleos basolaterales de amígdalas y cerebelo; K V 9.1 y K V 9.2 están colocalizados con K v 2.1 y / o K V 2.2 $\alpha$ subunidades en varias regiones, también se encuentran en la retina, la médula espinal y la arteria pulmonar.	Regulación del potencial de membrana y la frecuencia del potencial de acción mediante la modulación de corriente de potasio rectificador retardada; modula la actividad de Kv2.1 y Kv 2.2 $\alpha$ subunidades cambiando la cinética y los niveles de expresión y desplazando el potencial medio-inactivación a valores más polarizadas; Kv9.1 mejora la conductancia de canal único de Kv2.1
<i>Kv10.1</i>	Cerebro (amígdala, núcleo caudado, la corteza cerebral, cerebelo, putamen, el hipocampo, lóbulo frontal, lóbulo occipital, lóbulo temporal, núcleo subtalámico; no en la sustancia negra, el tálamo, o médula oblonga), mioblastos, músculo esquelético, células de melanoma, expresión ectópica en líneas celulares de cáncer y muchas células tumorales de diferentes tejidos.	Papel en el control del ciclo celular y / o la proliferación celular.
<i>Kv11.2</i>	Encéfalo, hipocampo.	
<i>Kv12.1</i>	Encéfalo, ganglios simpáticos.	

Modificado de Solís et al., (2008).

## **Canales de Potasio de Rectificación Entrante (Kir)**

Los Kir son un grupo de proteínas integrales de membrana, encargados de una gran variedad de procesos fisiológicos como la regulación de la actividad eléctrica cardíaca y neuronal, la secreción de insulina, los niveles de glucosa en sangre y el balance del equilibrio electrolítico (Rodríguez, 2007). En lugar de la rectificación hacia afuera predicha por la ecuación de Nernst, muestran mayor flujo de cargas hacia adentro, por lo tanto, las corrientes Kir se describieron como corrientes rectificadoras de  $K^{+1}$  anómalas, es decir, bajo potenciales electroquímicos iguales pero opuestos, cuando el potencial de membrana comienza a ser menos negativo (despolarización de membrana), el canal se bloquea y el flujo saliente de  $K^{+1}$  es limitado. En el SNC las corrientes descritas para esta familia de canales son las  $I_{K1}$  (rectificadora entrante),  $I_{GIRK}$  (activada por proteínas G),  $I_{KIR4.1}$  (dependiente de ATP) y la  $I_{K(ATP)}$  (sensible a ATP). Los Kir pueden encontrarse en una gran variedad de células: miocitos cardíacos, neuronas, células sanguíneas, osteoclastos, células endoteliales, células gliales y células epiteliales (Hibino, 2010) (Tabla IV). Los Kir son codificados por la familia de genes KCNJ, se han descrito 14 genes los cuales con base a la secuencia de aminoácidos se han clasificado en 7 subfamilias de canales Kir en los humanos (Kir 1-7). Los Kir son tetrámeros formados por dos dominios transmembrana y un poro, puede formar coensamblados heteroméricos y homoméricos con otras subunidades Kir, lo cual incrementa su diversidad funcional.

Funcionalmente, los canales Kir se pueden dividir en 5 subtipos en función de sus propiedades biofísicas, a saber:

1. Rectificación clásica hacia adentro de los canales  $K^{1+}$ , Kir2.1 (IRK1), Kir2.2 (IRK2) y Kir2.3 (IRK3).
2. Canales de  $K^{1+}$  activados por proteína G, Kir3.1 (GIRK1), Kir3.2 (GIRK2), Kir3.3 (GIRK3) y Kir3.4 (GIRK4 / CIR);
3. Canales de  $K^{1+}$  sensibles al ATP, Kir6.1 (uKATP-1) y Kir6.2 (BIR).

4. Canales de  $K^{1+}$  dependientes de ATP, Kir1.1a (ROMK1 / KAB-1) y Kir4.1 (KAB-2/BIR10).
5. Otros, incluyendo Kir5.1 (BIR9), y dominio de dos poros en tándem (2P) canales de  $K^{1+}$  de rectificación progresiva hacia adentro (TWIK) relacionados con  $K^{1+}$  (TREK1,2) y canales de  $K^{1+}$  sensibles a ácidos relacionados con TWIK (TASK1-5).

**Tabla IV.** Localización y función de canales de potasio de rectificación entrante (Kir) identificados en SNC.

<i>Canal de potasio</i>	<i>Localización</i>	<i>Función</i>
<i>Kir 2.1</i>	Tallo encéfalico, tubérculo olfatorio, células granulares, giro dentado, putamen, colículo inferior, núcleo pretectal anterior.	Mantiene el potencial de membrana en reposo.
<i>Kir 2.2</i>	Cerebelo, tallo encefalico.	Mantiene el potencial de membrana en reposo. Modula la excitabilidad neuronal.
<i>Kir 2.3</i>	Tallo encefálico, bulbo olfatorio, hipocampo, corteza, ganglios basales.	Mantiene el potencial de membrana en reposo. Modula la excitabilidad neuronal.
<i>Kir 2.4</i>	Células nerviosas del corazón, neuronas colinérgicas en el estriado y núcleos de los nervios craneales, retina.	Mantiene el potencial de membrana en reposo.

**Tabla IV.** Continuación...

<i>Kir 3.1</i>	Bulbo olfatorio, Láminas II -VI de la neocorteza, células granulares del giro dentado, ganglio basales, tálamo.	Participan en la hiperpolarización del potencial de membrana dependiente de receptor.
<i>Kir 3.2</i>	Encéfalo	Participan en la formación del potencial posináptico inhibitorio lento y probablemente en la inhibición presináptica en el encéfalo.
<i>Kir 3.3</i>	Encéfalo	Participan en la hiperpolarización del potencial de membrana dependiente de receptor.
<i>Kir 3.4</i>	Islotes de Calleja en la sustancia perforada anterior, cerebelo, habénula, corteza, células piramidales del hipocampo.	Posiblemente activan los receptores muscarínicos, dopaminérgicos, de acetilcolina, los GABAB, los de adenosina, somatostatina.

**Tabla IV.** Continuación...

<i>Kir 4.1</i>	Glia, abundantes alrededor de los vasos sanguíneos y las sinapsis, en retina y oído.	Implicados en la amortiguación glial del K <sup>+</sup> en el encéfalo en general, en la homeostasis del K <sup>+</sup> pérdida de potenciales oído interno. Contribuyen en el desarrollo de los oligodendrocitos y en la mielinización. Se ha propuesto que actúan como sensores de CO <sub>2</sub> .
<i>Kir 5.1</i>	Encéfalo, células de Müller y células amacrinas de la retina, ligamento espiral de la pared lateral de la cóclea, células gliales de sustancia blanca del cerebelo.	Detectan el pH
<i>Kir 6.2</i>	Encéfalo	Detectan el oxígeno y la glucosa en el encéfalo, citoprotectores durante la isquemia cerebral.
<i>Kir 6.3</i>		
<i>Kir 7.1</i>	Células de Purkinje del cerebelo, células piramidales del hipocampo, plexos coroides, epitelio pigmentado de la retina	Mantienen el potencial de membrana en reposo.

Datos tomados de Solís et al., (2008) y Stühmer et al., (1989).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con las normas oficiales nacionales para el buen uso y manejo de animales de laboratorio (NOM-062-ZOO-1999) de acuerdo con el dictamen favorable DMCS/CBIDMS/D-96bis otorgado por el Comité de Bioética en Investigación del Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud. Los experimentos se realizaron en el Laboratorio de Biología Molecular del Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Sonora. Se utilizaron ratas de la cepa Wistar, sanas (P15) e hiperglicémicas (P28-P37); (HG>300 mg de glucosa/dL de sangre), Los animales estuvieron sujetos a ciclos de luz-oscuridad de 12 h y alimentados *ad libitum*.

### **Inducción de hiperglicemia con estreptozotocina**

Para inducir la hiperglicemia (HG>300 mg de glucosa/dL de sangre) un grupo de 12 ratas se dejó en ayuno por 12 h, se les administró 60 mg de estreptozotocina (STZ) por kilogramo de peso disuelta en NaCl al 0.9% vía intraperitoneal (Furman, 2015). Los animales fueron regresados al Bioterio con su madre biológica, después de los 3 días de la inyección de STZ se midió la glucosa con un glucómetro (Accu-Chek) se registró la concentración de glucosa en sangre a través de la colecta de una muestra de sangre de la cola de la rata. Las ratas que registraban (HG>300 mg de glucosa/dL de sangre) se consideraron hiperglicémicas.

### **RT-PCR**

El RNA total se extrajo del cerebelo de la rata de acuerdo con el procedimiento escrito por el proveedor (Direct-zol RNA miniPrep R2050). Primero se realizó la extracción de tejido de cerebelo de la rata hiperglicemia. La rata (P28-P37) fue eutanisada con la administración 120 mg de pentobarbital sódico/kg de peso intraperitoneal, posteriormente se realizó la decapitación de la rata, se hizo un corte sagital del cráneo y se extrajo el cerebro, se separó el CER y se colocó en un tubo Eppendorf con 300 µL de etanol (grado reactivo, 95-100%), luego se homogenizó el tejido con la solución utilizando una



micropipeta. La solución se transfirió a una columna Zymo-Spin II C colocada en un tubo colector y se centrifugó de nuevo a 12,000 rpm por 1 min. Se desechó el sobrenadante para posteriormente agregar 400  $\mu\text{L}$  de Direct-zol RNA PreWash a la columna y se procedió a centrifugar (Vortex Gene 2). Éste paso se repitió dos veces. Después, se agregó 700  $\mu\text{L}$  de RNA Wash Buffer a la columna de separación y se centrifugó a 12,000 rpm durante 2 min. Para finalizar, la columna se transfirió a un estéril y el ARN se eluyó de ésta con 25  $\mu\text{L}$  de agua libre de DNasa/RNasas, se centrifugó a 12,000 rpm durante 2 min. El RNA total se almacenó a  $-85^{\circ}\text{C}$  en un ultracongelador (Thermo Scientific).

La reacción de retrotranscripción reversa se realizó de acuerdo con lo descrito por el proveedor (Pang et al. 2012). Inicialmente se preparó un stock en un tubo Eppendorf (tubo 1). El stock está compuesto por 4 $\mu\text{L}$  de 5x M-MLV Reverse Transcriptase Buffer, 2  $\mu\text{L}$  de 0.1 ditioneitol (DTT), 1 $\mu\text{L}$  de mezcla de desoxinucleótidos trifosfatados (dNTP's mix) y 0.5  $\mu\text{L}$  RNasina (RNasin recombinada). En otro tubo (tubo 2) se agregó 5.5  $\mu\text{L}$  de agua libre de DNasa/RNasas, 1  $\mu\text{L}$  de oligonucleótidos aleatorios (Promega) y 5  $\mu\text{L}$  de RNA total. Después, el tubo 2 se calentó a  $65^{\circ}\text{C}$  por 3 min en un termociclador C1000 (Bio-Rad). Cuando la solución alcanzó los  $25^{\circ}\text{C}$  se le agregó la solución del tubo 1. Por último, se calentó a  $42^{\circ}\text{C}$  por 1 min para agregar 1  $\mu\text{L}$  de la enzima retrotranscriptasa del virus de la leucemia murina. La reacción se dejó a  $42^{\circ}\text{C}$  por 2 h, luego se calentó a  $65^{\circ}\text{C}$  por 25 min. Se dejó enfriar a  $4^{\circ}\text{C}$  y se almacenó a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su uso.

La reacción en cadena de la polimerasa se realizó de acuerdo con lo descrito por (Pang, et al., 2012). En condiciones estériles, en un tubo Eppendorf de 600  $\mu\text{L}$  se preparó una solución con 14.1  $\mu\text{L}$  de agua libre de DNasas/RNasas (Promega), 2  $\mu\text{L}$  de buffer para Taq polimerasa, 1.2  $\mu\text{L}$  de  $\text{MgCl}_2$ , 0.2  $\mu\text{L}$  de mezcla de dNTP y 0.1  $\mu\text{L}$  de Taq polimerasa, 0.2  $\mu\text{L}$  del oligonucleótido de interés (sentido y antisentido) (Tabla V) y 2  $\mu\text{L}$  ADN complementario (producto de la reacción de la retrotranscripción). Las mezclas de reacción se colocaron en un termociclador C1000 (Bio-rad) y se sometieron a 35 ciclos de acuerdo a las siguientes condiciones:  $94^{\circ}\text{C}$  por 2 min,  $94^{\circ}\text{C}$  durante 40 s,  $60^{\circ}\text{C}$  por 1 min

y 72°C por 40 s. Finalmente, las reacciones se calentaron a 72°C durante 15 s para inactivar la enzima y se dejaron enfriar a 4°C hasta su uso.

Para identificar los productos de la reacción de la PCR se realizó una electroforesis en gel de agarosa al 2% utilizando la solución TBE1X (500 mL de solución tris-borato-EDTA compuesta por 27 g de tris base, 13.75 g de ácido bórico y 10 mL de EDTA 0.5 M ajustada a pH 8.0.), y 0.3 mL/mL de gel de SYBR-Green (Invitrogen), se colocó la solución en un molde de 6 mL impreso con polímero de ácido poliláctico (PLA) en una impresora 3D Creator Pro Flashforge. Una vez solidificado el gel se colocó en un pozo 5µL del producto de la PCR. Se utilizó de referencia una escalera de peso molecular 100 pares de bases de acuerdo a lo descrito por el proveedor (Promega). Se utilizó una tensión de 80 mV durante 30 min. Por último, se colocó el gel dentro del equipo WiseDoc WGD-30 (Wisd) acoplada a una cámara digital y utilizando el software Wise Capture II se fotodocumentaron los resultados que representan al menos tres repeticiones experimentales.

**Tabla V.** Secuencias de oligonucleótidos experimentales.

CANAL	SECUENCIA	PRODUCTO ESPERADO (PB)
<b>KV 1.1 F</b>	5' – GTAGACCTCTGAACCTTCTGG – 3'	326 pb
<b>KV 1.1 R</b>	5' – AGAGTCTTGAGCTGCGTCTC – 3'	
<b>KV 3.1-2 F</b>	5' – ACAGCCACTTCGACTATGA – 3'	346 pb
<b>KV 3.1-2 R</b>	5' – CTGAGCGCCAATCTCTTG – 3'	
<b>KV 4.2 F</b>	5' – CTCTGCCACCATGACTGCTA – 3'	201 pb

**TABLA V. CONTINUACIÓN...**

<b>KV 4.2 R</b>	5' – CCACTGCATACCTTTCCCCACAA – 3'	
<b>KV 6.3 F</b>	5' – GCATCGTGCGGTTTCATCGTC – 3'	431 pb
<b>KV 6.3 R</b>	5' – CATGTCTCCATAGCCCCTG – 3'	
<b>B-ACTINA F</b>	5' – TCGTGCGTGACATTAAAGAG – 3'	198 pb
<b>B-ACTINA R</b>	5' – TGCCACAGGATTCCATAC – 3'	
<b>KIR 1.1 F</b>	5' – CAGAAGTTGATGAAACGGACG – 3'	148 pb
<b>KIR 1.1 R</b>	5' – GTGCTAGCAGATTTTCGCATG – 3'	
<b>KIR 2.1 F</b>	5' – CAATGCAGACTTTGAAATCG – 3'	326 pb
<b>KIR 2.1 R</b>	5' – TGAGAACGGAGTTCCAGAGA – 3'	
<b>KIR 3.3F</b>	5' – AGAGGGGACCTAGGGTATTG – 3'	152 pb
<b>KIR 3.3R</b>	5' – AAAATCTTCCCGGAGAGACGG – 3'	
<b>KIR 4.1 F</b>	5' – GTGACAGGCAAACCTGCTTCA – 3'	104 pb
<b>KIR 4.1 R</b>	5' – GGGCTATCAGAGGCTGTGTC – 3'	

**TABLA V. CONTINUACIÓN...**

<b>KIR 5.1 F</b>	5' – GCTTCAGCTATTTTGCCCTCAT– 3'	100 pb
<b>KIR 5.1 R</b>	5' – ACCGTGCCCTCTACCACATG– 3'	
<b>KIR 6.2 F</b>	5' – ATATCAGTCCAGAGGTTGGTG– 3'	157 pb
<b>KIR 6.2 R</b>	5' – AGGGATAATGCCCTTTCGG– 3'	

Secuencias confirmadas en BLAST (basic local alignments search tool) en nucleotide ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)). F, sentido; R, antisentido.

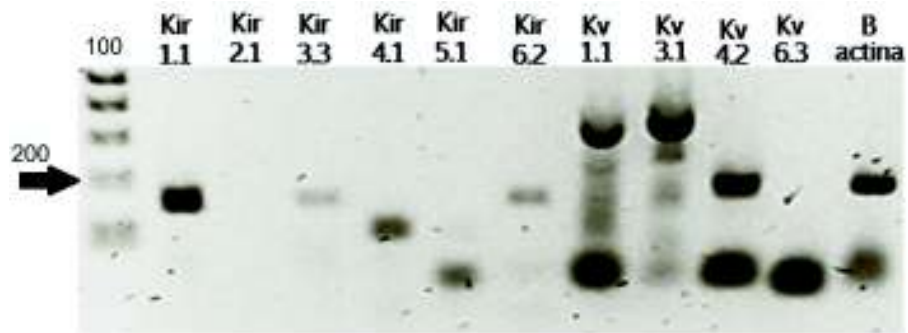
## RESULTADOS Y DISCUSIONES

### **Expresión de transcritos de canales de potasio de rectificación entrante (Kir) y canales de potasio de rectificación tardía (Kv) en cerebelo de ratas normo- e hiperglicémicas**

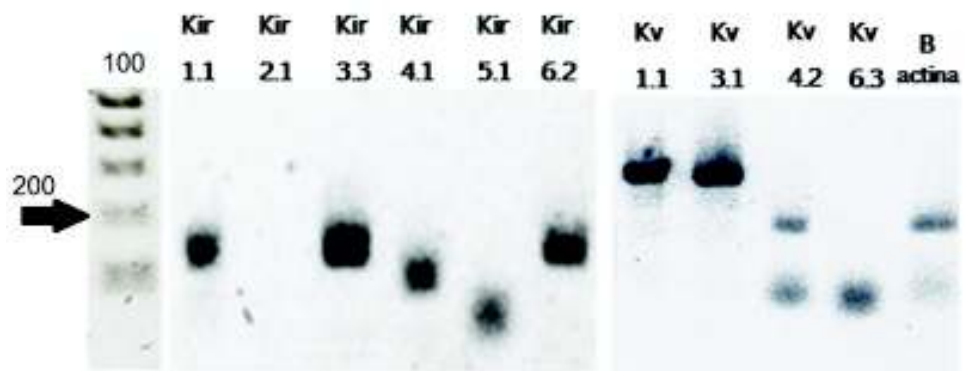
La hiperglicemia crónica es capaz de generar cambios en las células del sistema nervioso, los cuales se ven reflejados en su morfología celular y en la expresión de proteínas que utilizan sus células para comunicarse. La literatura señala que las estructuras cerebrales reaccionan de maneras diferentes ante una misma enfermedad. Por ejemplo, se sabe que la corteza del CER es más resistente a la hipoglicemia que la corteza cerebral, debido a que el CER tiene mayores reservas de glucógeno y es capaz de metabolizar la fructosa (Heikkilä et al., 2010). Sin embargo, no se sabe si es más resistente a la hiperglicemia. Este trabajo analizó los efectos que genera la hiperglicemia sostenida sobre la expresión de canales de potasio de rectificación entrante (Kir) y rectificación tardía (Kv) en el CER de la rata.

Se encontró (Figura 9) que los cerebelos sanos e hiperglicémicos expresaron transcritos para Kir1.1, Kir3.3, Kir4.1, Kir6.2, Kv1.1, Kv3.1 y Kv4.2. Sin embargo, ambos cerebelos no expresaron transcritos para Kir2.1, Kir5.1 y Kv6.3. Estos resultados revelaron diferencias de expresión de los transcritos Kir5.1 y Kv6.3 en el cerebelo hiperglicémico en comparación con el lóbulo frontal de la rata hiperglicémica (datos no publicados) (Tabla VI). Estos hallazgos sugieren que la exposición prolongada a una alta concentración de glucosa en sangre genera un efecto distinto en el CER en comparación con la retina y el lóbulo frontal, referente a la expresión de proteínas y su posible participación fisiológica.

A



B



**Figura 9.** Productos de RT- PCR en gel de agarosa al 2% de canales de potasio de rectificación entrante (Kir) y de rectificación tardía (Kv) en cerebelo de ratas control (A) e hiperglicémica (B) (n=3). 100, escalera de 100 pb; Kir1.1 (148 pb), Kir2.1 (326 pb), Kir3.3 (152 pb), Kir4.1 (104 pb), Kir5.1 (100 pb), Kir6.2, (157 pb), Kv1.1 (326 pb), Kv3.1 (346 pb), Kv4.2 (202 pb), Kv6.3 (431 pb),  $\beta$ -actina (198 pb).

**Tabla VI.** Expresión transcritos Kv en cerebelo y lóbulo frontal normo e hiperglicémico.

	<b>Kir 1.1</b>	<b>Kir 2.1</b>	<b>Kir 3.3</b>	<b>Kir 4.1</b>	<b>Kir 5.1</b>	<b>Kir 6.2</b>	<b>Kv 1.1</b>	<b>Kv 3.1</b>	<b>Kv 4.2</b>	<b>Kv 6.3</b>
<i>Cerebelo Ctrl</i>	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-
<i>Cerebelo HG</i>	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-
<i>Lóbulo frontal Ctrl</i>	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+
<i>Lóbulo frontal HG</i>	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+

Cer. Cerebelo, LF. Lóbulo frontal, HG. Hiperglicémico, Ctrl. Control (datos no publicados).



Los canales de potasio de rectificación tardía (Kv) regulan la excitabilidad neuronal, estabilización de potencial de membrana y la transmisión de la información con la finalidad de prevenir la hiperexcitabilidad neuronal. El canal Kv 1.1 participa en procesos de aprendizaje y memoria, y se ha mostrado que la regularización de este canal es necesaria para la adquisición de nueva información. Los autores Kourric et al., (2005) mostraron que los cambios conductuales alteran la expresión de los canales Kv1.1. Por ejemplo, en procesos de aprendizaje los niveles de ARNm de Kv1.1 se incrementan o disminuyen dependiendo del estímulo al que son sometidos (Kourric et al., 2005).

El canal Kv3.1 se distingue de los otros canales de potasio por tener umbral de activación alto (-20 mV), lo cual le permite activarse y desactivarse de manera rápida, acorta el ancho de los potenciales de acción, pero no interfiere en su amplitud, este canal permite que las neuronas auditivas sigan las entradas sinápticas de alta frecuencia (Wang, 1998; Devaux, 2003).

El canal Kv4 tiene como función bloquear la propagación retrógrada de los potenciales de acción de las neuronas, además de formar complejos con varias subunidades accesorias como la proteína de tipo dipeptidil aminopeptidasa (DPP), éste coensamblado aumenta la amplitud de la corriente, y acelera la recuperación de la inactivación de la corriente Kv4 (Jeanne et al., 2015).

El canal Kv6.3 no forma un canal iónico dependiente de voltaje funcional cuando se expresa por sí mismo, pero cuando Kv6.3 y Kv2.1 se coexpresaron, los canales heteromultiméricos mostraron una tasa de desactivación disminuida en comparación con la del homomultimérico Kv2.1. Este canal se encuentra ampliamente expresado en el cerebro sin embargo en condiciones fisiológicas no se expresa en CER (Sano, 2002).

Los canales de potasio de rectificación entrante (Kir) modulan la excitabilidad celular, el potencial de membrana y la secreción de neurotransmisores y hormonas. Pru y colaboradores, por medio de inmunohistoquímica mostraron la presencia de la familia de los Kir2 en ratas adultas en células de los núcleos profundos y en la capa granular del cerebelo, sin embargo, en este estudio se trabajó con ratas posnatales en las cuales no se

encontró expresión de dichos transcritos en CER, lo cual sugiere que la expresión de canales Kir2.1 podría ser dependiente de la edad (Pru et al., 2005).

El canal Kir3.3 es una proteína codificada por el gen *KNCJ9* localizado en el cromosoma 1q21-23 y está vinculado con la diabetes mellitus tipo II en Indios Pima de Arizona. Éste transcrito se expresó solo en condiciones de hiperglicemia en lóbulo frontal (Vaughn et al., 2000). Los canales Kir3 generalmente están formados por el ensamblaje de subunidades Kir3.1 con otros miembros de la misma familia, como los heterómeros Kir3.1/Kir3.4 en los miocitos auriculares. Se ha descrito el ensamblaje conjunto de las subunidades Kir3.0 y Kir4.1, pero en general no son viables o se degradan rápidamente. El ensamblaje heteromérico de Kir4.1 con Kir2.1 da como resultado un canal que es más fuertemente rectificador entrante que los canales homoméricos de Kir4.1 (Butt, 2006).

La subunidad Kir5.1 no forma canales homoméricos funcionales, y exhiben heteromultimerización altamente selectiva con Kir4.1 para generar canales heteroméricos Kir4.1/Kir5.1 con propiedades rectificadoras y cinéticas únicas (Brasko et al., 2017). Kir5.1 también se coensambla con Kir2.1 para formar canales eléctricamente silenciosos, controlando negativamente la actividad del canal Kir2.1 en células nativas (Butt, 2006). La subunidad Kir5.1 participa en la regularización del pH y el volumen celular, el no encontrar este transcrito en el CER, sugiere que estas funciones se llevan a cabo por distintos mecanismos celulares en el CER.

El canal Kir6.2 se encuentra distribuido en el encéfalo, participa en la detección del oxígeno y la glucosa en el encéfalo, además de ser citoprotector durante la isquemia cerebral. En un estudio se utilizó la espectroscopia de resonancia magnética de protones para cuantificar la cantidad de glucosa en el cerebro y los niveles de metabolitos en el CER, la corteza cerebral, la sustancia blanca cerebral y el tálamo de los hombres diabéticos y no diabéticos después del ayuno nocturno, los niveles de glucosa en ayunas fueron dos veces más altos en el CER. Los pacientes con diabetes tipo 1 libre de complicaciones mostraron alteraciones del metabolito cerebral en la corteza cerebral y la materia blanca, pero no en el CER, sugiriendo que la diabetes no altera el contenido de

glucosa o la captación en el CER. La hiperglucemia aguda también aumentó el contenido de agua en el tejido cerebelar en un 10% dicho aumento puede servir para proteger el CER de los efectos potencialmente perjudiciales del exceso de glucosa (Lundbom, 2010).

## CONCLUSIÓN

Los cerebelos sanos e hiperglicémicos de la rata postnatal expresaron los mismos transcritos de canales de potasio de rectificación entrante (Kir) y de rectificación tardía (Kv) de acuerdo a la metodología utilizada en este trabajo de investigación. Estos hallazgos científicos sugieren que las altas concentraciones de glucosa en sangre no modifican la expresión de los canales de potasio en las células del cerebelo de la rata. Sería interesante investigar qué recursos biológicos presentan las células del cerebelo para responder sin cambios aparentes en la expresión de los canales de potasio y su participación fisiológica ante la exposición a altas concentraciones de glucosa, que contrasta con los efectos neuropatológicos que se han descrito ampliamente en la retinopatía diabética.

## BIBLIOGRAFÍA

Beckh S and Pongs O Members of the RCK. Potassium channel family are differentially expressed in the rat nervous system. *EMBO J.* 1990; 9:777-782.

Brasko, C., Hawkins, V., De La Rocha, I. C., & Butt, A. M. Expression of Kir4.1 and Kir5.1 inwardly rectifying potassium channels in oligodendrocytes, the myelinating cells of the CNS. *Brain Structure and Function.* 2017; 222(1), 41–59. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1199-8>

Bugiani M, Vuong C, Breur M, van der Knaap MS. Vanishing white matter: a leukodystrophy due to astrocytic dysfunction. *Brain Pathol.* 2018;28(3):408–21.

Butt, A. M., & Kalsi, A.. Inwardly rectifying potassium channels (Kir) in central nervous system glia: A special role for Kir4.1 in glial functions. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2006.

Cabrales A. Neuropsicología y la localización de las funciones cerebrales superiores en estudios de resonancia magnética funcional con tareas. *Acta Neurológica Colomb.* 2015;31(1):92–100.

CENETEC. GPC Diagnóstico y tratamiento Farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2018.

D'Angelo E. Physiology of the cerebellum [Internet]. 1st ed. Vol. 154, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2018. 85-108 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00006-0>

Devaux J, Alcaraz G, Grinspan J, Bennett V, Joho R, Crest M, and Scherer SS Kv3.1b is a novel component of CNS nodes. *J Neurosci.*2003; 23:4509-4518.

Domínguez-Carral J, Carreras-Sáez I, García-Peñas JJ, Fournier-Del Castillo C, Villalobos-Reales J. Síndrome afectivo-cognitivo cerebeloso secundario a tumor cerebeloso. *An Pediatr.* 2014;82(1):e117–21.

Drake, R., Vogl, W. and Mitchell, A. Gray anatomía para estudiantes. 2nd ed. Amsterdam, [Netherlands]: Elsevier. 2015; 34-40.

Feetham CH, O'Brien F, Barrett-Jolley R. Ion Channels in the Paraventricular Hypothalamic Nucleus (PVN); Emerging Diversity and Functional Roles. *Front Physiol* [Internet]. 2018;9(July):1–23. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2018.00760/full>

Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc Pharmacol.* 2015;70(September):5.47.1-5.47.20. Gardner DG, Shoback D. En: Greenspan: *Endocrinología básica y clínica.* 9ª ed. México: McGraw-Hill/Interamericana editores; 2012.

García-cazorla, À., Cortès-saladelafont, E., & Duarte, S. Comunicación neuronal y metabolismo sináptico en epilepsia infantil. 2015; 60(5), 219–228.

Giménez. Composición y estructura de la membrana neuronal: bases moleculares de su fisiología y su patología. 1998; 26(150), 232–239.

Gisslen T, Ennis K, Bhandari V, Rao R. Recurrent hypoinsulinemic hyperglycemia in neonatal rats increases PARP-1 and NF- $\kappa$ B expression and leads to microglial activation in the cerebral cortex. *Pediatr Res.* 2015;78(5):513–9.

Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, Lazdunski M, Mckinnon D, Pardo LA, et al. *International Union of Pharmacology . LIII . Nomenclature and Molecular Relationships of Voltage-Gated Potassium Channels.* 2005;57(4):473–508.

Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, Lazdunski M, Mckinnon D, Pardo LA, et al. *International Union of Pharmacology . LIII . Nomenclature and Molecular Relationships of Voltage-Gated Potassium Channels.* 2005;57(4):473–508.

Guyton, A., & Hall, J. *Guyton & Hall, tratado de fisiología médica (12th ed., pp.).* Barcelona: Elsevier España. 2016; 543-557

Hackett AR, Yahn SL, Lyapichev K, Dajnoki A, Lee DH, Rodriguez M, et al. Injury type-dependent differentiation of NG2 glia into heterogeneous astrocytes. *Exp Neurol* [Internet]. 2018;308(March):72–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.07.001>

Heikkilä O, Mäkimattila S, Timonen M, Groop PH, Heikkinen S, Lundbom N. Cerebellar glucose during fasting and acute hyperglycemia in nondiabetic men and in men with type 1 diabetes. *Cerebellum.* 2010;9(3):336–44. Arrazola. *Biología de la membrana celular. Nefrología, XIV(4),* 418–426.

Hibino H, Inanobe A, Furutani K, Murakami S, Findlay I, Kurachi Y. Inwardly Rectifying Potassium Channels: Their Structure, Function, and Physiological Roles. *Physiol Rev.* 2010;90:291–366. Del Camino D., Yellen G. (2001) Tight steric closure at the intracellular activation gate of a voltage-gated K(+) channel. *Neuron*;32:649–656.

Hibino, H., Inanobe, A., Furutani, K., Murakami, S., Findlay, I., & Kurachi, Y. Inwardly Rectifying Potassium Channels: Their Structure, Function, and

Physiological Roles. *Physiology Reviews*. 2010; 90, 291–366. <https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2009>.

Holmgren M., Shin K.S., Yellen G. The activation gate of a voltage-gated K<sup>+</sup> channel can be trapped in the open state by an intersubunit metal bridge. *Neuron*; 1998; 21:617–621.

Implications, F., & Epilepsy, I. N. Mecanismos celulares reguladores de la excitabilidad celular: implicaciones funcionales y en epilepsia. 2003; 36(8), 738–743.

Ishikawa T, Nakamura Y, Saitoh N, Li WB, Iwasaki S y Takahashi T Papeles distintos de los canales de potasio Kv1 y Kv3 en el cáliz de la terminal presináptica de Held. *J Neurosci*, 2003; 23: 10445-10453.

Jeanne Nerbonne, Bernardo Rudy, K. George Chandy, Stephan Grissmer, George A. Gutman, Michel Lazdunski, David Mckinnon, Luis A. Pardo, Gail A. Robertson, Michael C. Sanguinetti, Walter Stühmer, Xiaoliang Wang. Canales de potasio dependientes de voltaje: K v 4.2. Última modificación el 26/10/2015. Accedido el 12/01/2018. IUPHAR / BPS Guía de FARMACOLOGÍA, <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ObjectDisplayForward?objectId=553> .

Kourric S, Manrique C, Salin P, Mourre C. subunit mRNA during associative learning in rats. *Learn Mem*. 2005;(1):511–9. Pru, H., Derst, C., Lommel, R., & Veh, W. (2005).

Lamas, J. A. Evolución del concepto de potencial de reposo neuronal. Aspectos básicos y clínicos. 2005; 41(9), 538–549.

Montiel-Herrera M. La toma de decisiones y CRISPR: ¿Quién es dueño de mis genes? *Revista Investigación y Ciencia de la Universidad Autónoma de Aguascalientes*. Edición 75 Septiembre-Diciembre (2018). <https://investigacion.uaa.mx/RevistaIyC/archivo/revista75/Articulo%2010.pdf>

Montiel-Herrera M, Dominguez-Ávila A, González-Aguilar G. Algunos aspectos fisiológicos sobre la ingesta de alimentos y sus componentes dietarios (Capítulo 3). En: *Aprovechamiento de subproductos de la industria alimentaria para la obtención de compuestos bioactivos*. AGT Editor SA (2018). ISBN 978-607-7551-46-1

McKinnon D. Isolation of a cDNA clone coding for a putative second potassium channel indicates the existence of a gene family. *J Biol Chem*.1989, 264:8230-8236.

Megías Manuel, Molist Pilar PM. Tipos celulares. Univ Vigo [Internet]. 2015;4–11. Available from: <https://mmegias.webs.uvigo.es/descargas/tipos-cel-neurona.pdf>

Mesa, Romero, Licon, Sanchez. La Membrana Plasmática: Modelos, Balsas y Señalización. *Rev.* 2010;29(4):125–34.

Morales G. La neuroinflamación como factor detonante del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Laboratorio de Neurociencias Celulares y Moleculares, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile y Centro Internacional de Biomedicina (ICC); 2010.

Moreno A. El Sistema nervioso: Anatomía general. *Acta Biológica Colomb.* 2012;5:1–30.

Moreno, P. R., & Manuel, Y. J. Notas clínicas Diabetes neonatal : implicaciones de la genética en el tratamiento IMPLICATIONS IN TREATMENT. 2009; 55(3).

Perea, G., M. Navarrete y A. Araque, “Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information”, *Trends neurosci.* 2009; 32, 421-431.

Powers AC. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification and Pathophysiology. En: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison’s Principles of Internal Medicine.* 19 ed. Mc-Graw Hill Education; 2015.

Pru H, Derst C, Lommel R, Veh W. Differential distribution of individual subunits of strongly inwardly rectifying potassium channels ( Kir2 family ) in rat brain. 2005;139:63–79.

Racape J, Lecoq A, Romi-Lebrun R, Liu J, Kohler M, Garcia ML, Menez A, and Gasparini S. Characterization of a novel radio labeled peptide selective for a subpopulation of voltage-gated potassium channels in mammalian brain. *J Biol. Chem.* 2002; 277:3886-3893

Reyes-haro D. *Pegamento De Las Ideas.* 2014;2–8.

Rodriguez A. Bases estructurales y moleculares del bloqueo del canal de potasio rectificador entrante Kir 2.1 por cloroquina. Tesis, universidad de colima. 2007.

Sano Y, Mochizuki S, Miyake A, Kitada C, Inamura K, Yokoi H, Nozawa K, Matsushime H, and Furuichi K. Molecular cloning and characterization of Kv6.3, a novel modulatory subunit for voltage-gated K<sup>+</sup> channel Kv2.1. *FEBS Lett.* 2002;512:230-234

Solís H, López-Hernández E, Cortés-Gasca D. La excitabilidad neuronal y los canales de potasio. *Arch Neurocién.* 2008;13(3):195–201.

Stuhmer W, Ruppersberg JP, Schroter KH, Sakmann B, Stocker M, Giese KP, Perschke A, Baumann A, and Pongs O. Molecular basis of functional diversity of voltage-gated potassium channels in mammalian brain. *EMBO J.* 1989; 8:3235-3244

Tian C, Zhu R, Zhu L, Qiu T, Cao Z, Kang T. Potassium channels: Structures, diseases, and modulators. *Chem Biol Drug Des.* 2014;83(1):1–26.

Tortora GJ, Derrickson B. Principio de anatomía y fisiología. Madrid, España: Panamericana. 2011.

Vaughn J, Wolford JK, Prochazka M, Permana PA. Genomic structure and expression of human KCNJ9 (Kir3.3/GIRK3). *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;274(2):302–9.

Vetri F, Xu H, Paisansathan C, Pelligrino DA. Impairment of neurovascular coupling in type 1 diabetes mellitus in rats is linked to PKC modulation of BK Ca and Kir channels. *Am J Physiol Circ Physiol* [Internet]. 2012;302(6):H1274–84. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.01067.2011>

Voogd J, Koehler PJ. Historic notes on anatomic, physiologic, and clinical research on the cerebellum [Internet]. 1st ed. Vol. 154, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2018. 3-26 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00001-1>

Wang LY, Gan L, Forsythe ID, and Kaczmarek LK. Contribution of the Kv3.1 potassium channel to high-frequency firing in mouse auditory Neurons. *J Physiol.* 1998;509:183-194.

Zhang Y, Kaczmarek LK. Kv3.3 potassium channels and spinocerebellar ataxia. *J Physiol.* 2016;594(16):4677–84. Martínez-Rosas, M. (2004). Los canales iónicos: la biología y patología. *Archivos de Cardiología de México*, 74(2), S205–S210.