



CANAIS DE POTÁSSIO NO MÚSCULO CARDÍACO DE MAMÍFEROS: REVISÃO INTEGRATIVA

Francisca Castro Fontinele Neta^{1*}, João Vitor Carvalho Ferreira¹, Eloina Hadigyna Leite Sousa de Paiva¹, Ednaldo dos Santos Magalhães Júnior¹, Kaio Nonato Bastos Ferreira¹, Lucas Rodrigues de Moura¹, Daniel Arcanjo Dias Rufino², Paulo Humberto Moreira Nunes², Maria do Carmo de Carvalho e Martins²

¹Curso de Graduação em Medicina, ²Departamento de Biofísica e Fisiologia, Universidade Federal do Piauí-UFPI.

*franciscacfn@outlook.com

INTRODUÇÃO

Canais iônicos são componentes celulares essenciais para a excitabilidade celular. Incorporados na membrana citoplasmática, formam poros de dimensões atômicas que permitem o fluxo de íons entre os meios intracelular e extracelular, gerando correntes elétricas, visto que cada íon carrega uma ou mais cargas elétricas, positivas ou negativas. Se o fluxo iônico for seletivo, ou seja de um único tipo de íon, ou se houver fluxo efetivo de apenas um dentre vários tipos de íon, a corrente elétrica promoverá o estabelecimento de uma polarização (ddp) entre as duas faces da bicamada lipídica, que se comporta como um isolante elétrico. ⁽¹²⁾

Os canais iônicos são constituídos de proteínas e se comportam como se possuíssem “portões”, que podem adquirir diferentes configurações termodinâmicas, correspondentes aos estados “aberto” ou “fechado”. Esses “portões” podem ser acionados por “sensores”, os quais podem ser ativados (ou inativados) por: 1- estímulos elétricos, como variações da polarização da membrana (canais dependentes de voltagem); 2-estímulos químicos, como os neurotransmissores, agentes autócrinos e parácrinos, hormônios ou diversos tipos de fármacos (canais dependentes de receptor); 3- estímulos mecânicos (canais dependentes de mecanorreceptores) ou 4-por outros meios (fosforilação, por exemplo). ⁽⁹⁾

Os principais íons envolvidos na geração de fenômenos elétricos nos seres vivos são o Na⁺, o K⁺, o Cl⁻ e o Ca⁺⁺, e, para cada um deles, nas membranas de diferentes células existem diferentes tipos de canais iônicos e em diferentes proporções. Essa distribuição diferencial possibilita diferenças na excitabilidade, condutibilidade, bem como permite explicar o automatismo presente nas células do tecido pausário do coração. ⁽⁹⁾

Diferentes tipos de canais iônicos estão presentes nas células do coração, sendo que os diferentes canais de potássio estão envolvidos tanto na determinação da polarização da membrana em repouso (Potencial de repouso), quanto no disparo de sinais que mantêm a ritmicidade e na geração e velocidade de condução do potencial de ação nas células cardíacas. ⁽⁹⁾

No que diz respeito especificamente aos canais de potássio, os canais de K⁺ cardíacos dividem-se em três grandes categorias: Voltagem-dependentes (I_{to}, I_{Kur}, I_{Kr} e I_{Ks}), canais retificadores internos (I_{K1}, I_{KACH} e I_{KATP}) e canais de K⁺ envolvidos em correntes de fundo (TASK-1, TWIK-1/2) ⁽⁹⁾.

A diferente expressão das proteínas que formam esses canais em diferentes tipos de células possibilita justificar as diferenças regionais da configuração do potencial de ação nos átrios, ventrículos e do sistema excito-condutor do coração ⁽⁹⁾.

Esse estudo tem como objetivo descrever o papel das correntes iônicas dos diferentes canais de potássio na excitabilidade e nos potenciais de ação cardíacos e eventual relação com disfunções cardíacas. ⁽⁹⁾

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura. Três autores realizaram seleção inicial dos artigos localizados na busca eletrônica de forma independente, por meio da leitura dos títulos e resumos no período de 25/03/2019 a 10/04/2019. Os artigos selecionados nesta etapa foram lidos na íntegra e avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade. Um quarto revisor julgou se os artigos deveriam ser mantidos ou excluídos em situações em que existisse discordância entre os dois revisores.

Estratégia de Busca

A busca foi realizada nos bancos de dados eletrônicos *Science Direct* e *Scholar Google*. Termos relacionados a canais de potássio, correntes iônicas, potencial de ação e miocárdio foram utilizados. A pesquisa foi composta de combinações dos seguintes descritores: “Channels” and “Current” and “Potassium” and “Myocardium” and “Action Potential” em artigos escritos em inglês publicados entre 2004 e 2019.

Crerios de Elegibilidade

Para ser elegível, os estudos tinham que abordar a relação de pelo menos um tipo de canal e/ou corrente iônica de K⁺ com a excitabilidade ou fases do potencial de ação de células cardíacas.

Análise dos dados

Os artigos selecionados foram analisados e destes foram extraídos os seguintes dados: Autor(es) e data de publicação, tipo de canal(is) de potássio estudado(s), efeito/papel na função cardíaca.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 21 artigos originais, sendo que apenas 19 foram selecionados por estarem totalmente relacionados com todos os descritores utilizados e indexados no período da busca. Excluiu-se 2 por distanciar-se do tema em questão. No Quadro 1 são apresentados as características dos artigos incluídos neste trabalho.

Dentre os 19 artigos selecionados, cinco avaliaram o papel dos canais de sensíveis ao ATP, seis sobre os canais de potássio dependentes de voltagem, cinco sobre canais de K⁺ retificado interno, um sobre canais de K⁺ hERG, um sobre KCNQ1 e KCNE1 e outro a respeito de canal de potássio ativado por estiramento de dois poros (K2P).

Os canais de K^+ controlados por voltagem consistem em subunidades principais α e múltiplas subunidades β . As unidades funcionais do canal também incluem as proteínas complementares associadas ao canal KV proteína, KChAP e a proteína que interage com o canal KV, KChIP. As principais subfamílias de subunidades incluem KVN.x (n=1 a 4), o canal HERG (gene KCNH2) e KvLQT1 (gene KCNQ1). Essas subfamílias são importantes na geração corrente externa no coração⁽⁹⁾.

A corrente I_{K1} do canal retificador interno ajusta o repouso do potencial de membrana em células atriais e ventriculares. A expressão do canal é muito maior no ventrículo e protege a célula ventricular da atividade de marcapasso. O canal de K^+ ativado por acetilcolina (I_{KACh}) é um membro da Proteína G - canal de potássio retificador interno acoplado. O canal é altamente expresso nos nós SA e AV, e átrios, mas pouco expresso nos ventrículos. Ativação do I_{KACh} hiperpolariza o potencial de membrana e abrevia o potencial de ação. O canal de potássio sensível ao ATP (I_{KATP}) normalmente é inibido pelo aumento da concentração de ATP intracelular e aberto durante períodos de depleção de energia. O canal de K^+ sensível ao ATP, também denominado canal de K^+ ativado por ADP, é um canal distribuído abundantemente em todas as regiões do coração. A probabilidade de abertura deste canal é proporcional a relação $[ADP]/[ATP]$. Este canal acopla a configuração do potencial de ação para o estado metabólico da célula⁽⁹⁾.

Quadro 1. Canais de potássio encontrados em célula muscular cardíaca de mamíferos.

Autor	Tipo	Desfecho
Olaf Pongs	Canais de potássio dependentes de voltagem (Kv)	Desempenham um papel importante na regulação da excitabilidade do músculo cardíaco, controlando a duração e a frequência do potencial de ação
Norbert Nagy	Canais de potássio ativados por cálcio de pequena condutância (canais SK)	Os canais SK podem ter apenas uma influência desprezível - se houver - na repolarização ventricular e atrial sob condições fisiológicas
Lindinger	Canais de K^+ retificador com atraso	Liberação de K^+ durante a fase de repolarização de cada potencial de ação
George E. Billman	O canal de potássio sensível ao ATP	Consiste em um poro formando canal de potássio retificador interno. A ativação dos canais de potássio sensíveis à ATP da membrana da célula cardíaca durante a isquemia miocárdica promove o efluxo de potássio, a redução na duração do potencial de ação e as heterogeneidades na repolarização, criando assim um substrato para arritmias reentrantes.
Tetsushi Furukawa	Kv4.2, Kv4.3 e Kv1	Remodelação do canal de potássio na hipertrofia cardíaca

Garvan C. Kane	Canais de potássio sensíveis ao ATP (I_{KATP}) 6	Operar como reostatos moleculares desempenham um papel importante na regulação da excitabilidade do músculo cardíaco, controlando a duração e a frequência do potencial de ação OU Fornecer um mecanismo de feedback de alta fidelidade capaz de ajustar a excitabilidade celular para atender à demanda OU Encurtamento do potencial de ação cardíaco mediado pelo canal I_{KATP} que controla o influxo de cálcio no citosol OU tem sido reconhecido tradicionalmente para fornecer proteção metabólica contra o insulto da isquemia
Michael C Sanguinetti	hERG (gene humano ether-a-go-go-related1) canais de K^+	Retificador de retardo rápido K^+ corrente (I_{Kr})
Daniel R. Gonzalez	canais de potássio dependentes de voltagem	Os canais de íons cardíacos que servem de acoplamento de excitação-contracção são potencialmente regulados pela Snitrosylation. Efeito de S-nitrosilação
Augustus O. Grant	Comutação de tensão (Ito, I_{Kur} , I_{Kr} e I_{Ks}), canais retificadores internos (I_{K1} , I_{KACh} e I_{KATP}) e as correntes de fundo K^+ (TASK-1, TWIK-1/2).	Diferenças regionais da configuração do potencial de ação nos átrios, ventrículos e através da parede miocárdica (endocárdio, miocárdio médio e epicárdio)
WEIJIE LIANG	10 canais I_{KATP}	Desempenham um papel nos efeitos cardioprotetores do H2S contra a lesão induzida por HG
Satsuki Yamada	Canais K^+ + sensíveis ao ATP	Proteção conferida na insuficiência cardíaca congestiva induzida por sobrecarga de pressão
Kuniaki Ishii	Kv1.2, Kv1.5, KCNQ1 (Kv7.1) e Kv4.3	Vias envolvidas na endocitose do canal de potássio
Dan M. Roden	KCNQ1 e KCNE1	O papel importante das I_{Ks} no coração humano é proteger contra o prolongamento potencial da ação patológica (isto é, fornecer reserva de repolarização)
Saïd El-Haou	Canais de potássio Kv4 Kv4.2 e Kv4.3	Responsável por uma grande parte da corrente de potássio para fora, Ito, no coração
Felipe Atienza	Canal de Potássio Retificador Interno 15	Acelera a Fibrilação Atrial em Humanos
Constanze Schmidt	Canal de potássio ativado por estiramento de dois poros (K2P)	Modular a excitabilidade celular

José A. Sánchez-Chapula	Canais de Potássio Retificadores Internos	As correntes de potássio do retificador interno (KIR) são caracterizadas por sua característica-chave de permitir um fluxo de potássio mais interno do que externo para potenciais de membrana equivalentes negativos e positivos do potencial de equilíbrio de potássio.
Juan Tamargo	canais controlados por voltagem, tais como os componentes ultrarápidos (IKur), rápidos (IKr) e lentos (IKs) da corrente retificadora retardada e da corrente retificadora para dentro (IK1), de ativação rápida e inativação de corrente para fora (Ito1); canais controlados por ligantes, incluindo as correntes sensíveis à adenosina trifosfato (IKATP) e ativadas por acetilcolina (IKAch) e os canais de vazamento (IKATP) e ativadas por acetilcolina (IKAch) e os canais de vazamento	Eles regulam o potencial da membrana em repouso, a frequência das células marcapasso e a forma e duração do potencial de ação cardíaco
Anatoli N. Lopatin	Canal de potássio retificador interno	estabilização do potencial de membrana em repouso, estabelecimento do limiar de excitação e modulação da fase de repolarização do potencial de ação cardíaco.

CONCLUSÕES

Com isso, é possível concluir que os diferentes canais de K são ativados mediante as diversas condições e necessidades celulares, vindo a permitir ou bloquear a passagem de fluxo de iônico pelo o mesmo, o que influencia diretamente no potencial de ação celular. Portanto, possuem ações protetoras contra isquemia, citotoxicidade, apoptose em células cardíacas, estresse oxidativo e danos mitocondriais, contribuindo assim para homeostase miocárdica, concluindo, assim, que a falha em suas funções resultará em insuficiência cardíaca. No entanto, estudos com mais rigorosos métodos devem ser realizados para uma melhor elucidação desses canais

REFERÊNCIAS

- LINDINGER, Michael I. Potassium regulation during exercise and recovery in human. Ontario, Canada. Nov. 1994.
- NAGY, Nobert et all. Does small-conductance calcium-activated potassium channel contribute to cardiac repolarization?. Jul. 2009.
- PONGS, Olaf. Ins and outs of cardiac voltage-gated potassium channels. Hamburg. Mai. 2009.
- Bilman, George E. The cardiac sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel as a novel target for anti-arrhythmic therapy. Columbus. 2008.
- FURUKAWA, Tetsushi. Potassium channel remodeling in cardiac hypertrophy. Tokyo. Jul. 2006.
- KANE, Garvan C et all. Cardiac KATP channels in health and disease. Rochester. Jun. 2005.
- SANGUINETTI, Michael C. HERG potassium channels and cardiac arrhythmia. Utah. Abr. 2006.
- GONZALEZ, Daniel R. S-nitrosylation of cardiac ion channels. Miami. Set. 2009.
- GRANT, Augustus O. Cardiac ion channels. Durham. 2009.

- LIANG, Weijie et all. ATP-sensitive K⁺ channels contribute to the protective effects of exogenous hydrogen sulfide against high glucose-induced injury in H9c2 cardiac cells. Guangdong. Jan. 2016.
- YAMADA, Takashi. Protection conferred by myocardial ATP-sensitive K⁺ channels in pressure overload-induced congestive heart failure revealed in KCNJ11 Kir6.2-null mutant. Kobe. 2006.
- ISHII, Kuniaki et all. Endocytic Regulation of Voltage-Dependent Potassium Channels in the Heart. Yamatoga. Set. 2012.
- RODEN, Dan M. Protecting the Heart Against Arrhythmias: Potassium Current Physiology and Repolarization Reserve. Nashville. 2005.
- BALSE, Elise. Kv4 Potassium Channels Form a Tripartite Complex With the Anchoring Protein SAP97 and CaMKII α in Cardiac Myocytes. Paris. Mai. 2008.
- ATIENZA, Felipe. Activation of Inward Rectifier Potassium Channels Accelerates Atrial Fibrillation in Humans Evidence for a Reentrant Mechanism. Madrid. Ago. 2005.
- SCHMIDT, Constanze. Stretch-activated two-pore-domain (K2P) potassium channels in the heart: Focus on atrial fibrillation and heart failure. Heidelberg. Jan. 2017.
- SÁNCHEZ, José. Molecular Regulation of Cardiac Inward Rectifier Potassium Channels by Pharmacologic Agents.
- TAMARGO, Juan. Pharmacology of cardiac potassium channels. Madrid. Ago. 2003.
- LOPATIN, Antoneli N. Structural and Molecular Bases of Cardiac Inward Rectifier Potassium Channel Function. Jun. 2016.