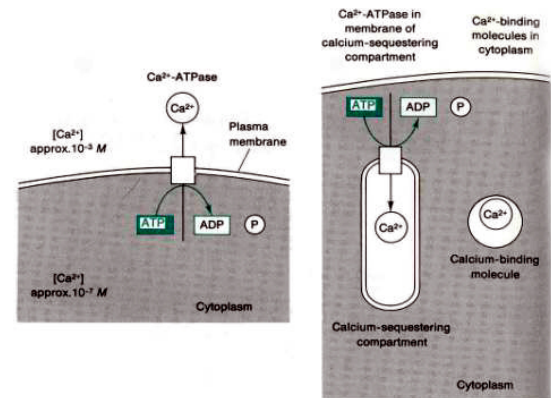


Canais e Transportadores de Cálcio



Autora: Sabrina Pimentel, turma 11

Fisiologia

Porto, 22 de Abril de 2003

Canais e Transportadores de Cálcio

Introdução

A concentração extracelular de Ca^{2+} é de aproximadamente 5 M; a sua concentração intracelular ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) oscila entre 0.1 e 10 μM . Apesar deste gradiente electroquímico transmembranar favorável, o Ca^{2+} tem a sua entrada na célula restringida, pois é mediada por canais e transportadores específicos existentes na membrana plasmática.

As oscilações na $[\text{Ca}^{2+}]_i$ devem-se não só à sua entrada ou saída da célula através da membrana celular, mas também à sua mobilização das reservas intracelulares.

Esta cinética do cálcio permite a activação de diversos processos metabólicos (actividade cardíaca, coagulação do sangue, manutenção das membranas celulares, adesão celular, transmissão de sinais às células nervosas, contracção muscular, etc.) e a regulação de funções musculares e nervosas.

Este trabalho pretende apresentar, de modo sucinto e sistematizado, os diferentes tipos de estruturas proteicas que permitem o fluxo de iões Ca^{2+} através de membranas, dando um particular relevo às várias classes de canais de Ca^{2+} que estão actualmente identificadas. Além disso, referencia brevemente alguns dos estados fisiopatológicos decorrentes de alterações nalgumas das estruturas atrás referidas.

A Família dos Canais de Ca^{2+} Dependentes da Voltagem (VOC)

As proteínas da família VOC pertencem a uma família maior de canais selectivos para iões dependentes da voltagem, de estrutura homo ou hetero-oligomérica, e constituídos por várias subunidades diferentes, estando o canal propriamente dito normalmente associado com a subunidade α (ou α_1). Nesta família, incluem-se os canais de K^+ , Na^+ e Ca^{2+} . Enquanto os canais de K^+ são estruturas homotetraméricas (*fig. 1 – Anexos*), os canais de Na^+ e de Ca^{2+} são heterotetraméricos (*fig. 2 – Anexos*).

As subunidades α_1 dos canais de Ca^{2+} e de Na^+ são quatro vezes maiores que as dos canais de K^+ e são constituídas por quatro unidades (as quais se agrupam, formando estruturas heterotetraméricas equivalentes às estruturas homotetraméricas dos canais de K^+). Assim, cada uma das quatro unidades dos canais de cálcio e dos de sódio é homóloga à única unidade dos canais de K^+ .

O canal de cálcio dependente da voltagem (*fig. 3 – Anexos*) contém um sensor de voltagem que consiste de quatro subunidades ou domínios internos repetidos (I-IV). Cada domínio contém seis regiões transmembranares (S1-S6) em α -hélice. O domínio I é o responsável pela activação do canal. A região S4, positivamente carregada, é parte do sensor de voltagem. Os domínios situados entre as regiões S5 e S6 constituem o poro do canal.

As subunidades $\alpha 1$ dos canais de cálcio VOC são transmembranares e constituem o sensor de voltagem e o poro selectivo para o Ca^{2+} . Apresentam uma vasta distribuição, consoante os subtipos de subunidades consideradas:

- α_{1A} (CACNA1A; tipo P/Q): cérebro, neurónios motores, rim
- α_{1B} (CACNA1B; tipo N): SNC, SNP
- α_{1C} (CACNA1C; tipo L): coração, fibroblastos, pulmão, músculo liso
- α_{1D} (CACNA1D; tipo L): cérebro, pâncreas
- α_{1E} (CACNA1E; tipo R): cérebro, músculo
- α_{1F} (CACNA1F): retina
- α_{1G} (CACNA1G; tipo T): cérebro
- α_{1S} (CACNA1S): músculo esquelético; receptor de DHP tipo L.

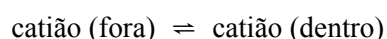
As subunidades β , γ e δ , quando presentes, exercem funções de regulação da activação/desactivação dos canais. A $\alpha_2\delta$ (CACNA2D1) aumenta a amplitude das correntes de Ca^{2+} . A β (CACNB), que possui locais específicos de fosforilação pela cínase dependente do AMPc - a proteína cínase A (PKA)-, modifica as correntes de Ca^{2+} e a dependência da voltagem, a inactivação e a activação do canal. A γ (CACNG) conduz à activação do canal a potenciais de membrana inferiores (mais negativos).

Recentes progressos experimentais e teóricos permitiram idealizar a estrutura dos canais de Ca^{2+} , a qual os torna particularmente selectivos e eficazes.

Diferentemente dos canais de K^+ (que têm elevada selectividade graças a um poro rígido, que se adapta à justa aos iões K^+ e que é forrado pelos oxigénios dos grupos carbonilos do esqueleto do polipeptídeo), os canais de Ca^{2+} servem-se de resíduos glutamato, cujas cadeias laterais carboxílicas provavelmente atingem o lúmen do poro, de modo a bloquear o fluxo de Na^+ , mas rearranjando-se de maneira a interagirem com múltiplos iões Ca^{2+} e a permitirem o fluxo de cálcio. De salientar que os resíduos de glutamato não são iguais, o que parece ser importante para a permeabilidade ao cálcio.

O fluxo de iões através dos membros da família VOC é controlado pelo potencial transmembranar eléctrico, daí a designação de sensíveis à voltagem.

A reacção global do transporte por eles catalisado é a seguinte:



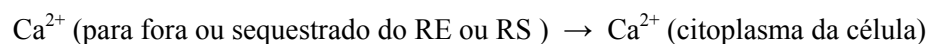
A Família dos Canais de Ca^{2+} Dependentes de Receptores de Membrana (RIR-CaC)

Os canais de libertação de cálcio sensíveis ao reanodino e os sensíveis ao IP3 actuam na libertação de cálcio das reservas intracelulares e, portanto, regulam vários processos fisiológicos dependentes do cálcio. São constituídos por três domínios: um domínio de ligação ao ligando, um domínio central modulador e um domínio que forma o canal propriamente dito. São sensores redox, o que possivelmente explica, em parte, o modo como controlam o Ca^{2+} citoplasmático.

Os receptores rianodínicos ocorrem preferencialmente nas membranas do retículo sarcoplasmático (RS), apesar de existirem também (embora em muito menor quantidade) nas mitocôndrias, enquanto os receptores do IP3 ocorrem principalmente no retículo endoplasmático (RE) das células nervosas. O seu papel é permitir a libertação do cálcio das reservas intracelulares para o citosol, através da activação (abertura) do canal.

Os receptores rianodínicos e os receptores do IP3 são activados, respectivamente, pela ligação do reanodino e do IP3. A actividade de ambos é regulada pela fosforilação do domínio regulador, levada a cabo por várias proteínas cínases, nomeadamente pela PKA (no caso concreto dos receptores rianodínicos).

A reacção global do transporte catalisado pelos membros da família RIR-CaC é a seguinte:



Tipos de Canais de Cálcio

1. Canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem

De acordo com as suas propriedades farmacológicas e electrofisiológicas, podem distinguir-se seis tipos de canais de cálcio: L, N, P, Q, R e T.

- **Canais de Ca^{2+} tipo L** (de longa duração)

São sensíveis aos agonistas da dihidropiridina –DHP- (como, por exemplo, o agonista BayK S-8644) e aos seus antagonistas (como a nifedipina, a nimodipina e a nicardipina);

São activados por uma forte despolarização; a despolarização tem pouco efeito sobre a sua inactivação;

Localizam-se no músculo esquelético (α_{1S}), músculo cardíaco (α_{1C}), cérebro (α_{1D}) e retina (α_{1F});

O seu principal papel no músculo é o acoplamento excitação – contracção (*fig. 4 – Anexos*), ao permitirem a entrada do Ca^{2+} extracelular para o sarcoplasma. A subida da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ subsequente à activação dos canais tipo L estimula a contracção quer directamente (por fixação do Ca^{2+} à troponina C)

quer indirectamente (através da activação dos receptores rianodínicos, com conseqüente aumento do Ca^{2+} mioplasmático, graças à sua libertação das reservas intracelulares).

- **Canais de Ca^{2+} tipos N, P, Q e R**

São activados por uma forte despolarização; a sua inactivação é lenta;

Localizam-se nos terminais pré-sinápticos;

O seu principal papel é na libertação de neurotransmissores.

Os canais de cálcio dos tipos N, P, Q e R acoplam os potenciais de acção à libertação de neurotransmissores, processo este que requer concentrações citoplasmáticas de Ca^{2+} entre 10 e 100 μM . Fazem-no interagindo com a maquinaria molecular de exocitose do terminal pré-sináptico, nomeadamente o complexo SNARE (soluble NSF attachment protein receptors), que inclui proteínas como a sintaxina 1, a SNAP-25 (soluble NSF attachment protein) e sinaptotagminas.

O influxo de Ca^{2+} através de canais tipos N, P, Q e R é um passo chave na libertação de neurotransmissores dos terminais pré-sinápticos. É responsável pela activação da sintaxina 1, a qual medeia a ancoragem das vesículas, a sua fusão com a membrana pré-sináptica e a libertação dos neurotransmissores. Por sua vez, a actividade dos canais é modulada pela sintaxina 1 e por inibição pela proteína G.

- **Canais de Ca^{2+} tipo T**

Têm baixa condutância;

São activados por uma despolarização próxima do potencial de repouso, i.e., com baixo limiar; a sua inactivação é rápida e a reactivação requer uma forte hiperpolarização;

Localizam-se no sistema nervoso e nos músculos cardíaco e liso vascular;

O seu principal papel é, provavelmente, nos potenciais de acção rítmicos das células musculares cardíacas e neurónios.

Destes seis tipos de canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem, apenas os canais tipo T são activados por uma despolarização de baixo limiar; todos os restantes são activados por potenciais de membrana mais próximos de 0 do que do repouso (despolarização de elevado limiar).

Os canais de Ca^{2+} tipo T foram inicialmente denominados canais activados por baixa voltagem (LVA), porque podiam ser activados por pequenas despolarizações da membrana plasmática.

A clonagem molecular revelou recentemente a existência de três genes de canais tipo T. A sua sequência aminoacídica mostra uma estrutura semelhante à dos canais activados por altas voltagens (HVA) e à dos canais de Na^+ , indicando que estão relacionados do ponto de vista evolutivo.

Actualmente, as subunidades $\alpha 1$ dos canais tipo T são designadas Ca_v3 . Apesar dos mRNA para os três subtipos de Ca_v3 serem igualmente expressos no cérebro, variam na sua expressão periférica, sendo o $\text{Ca}_v3.2$ o que tem maior expressão. As actividades electrofisiológicas dos canais Ca_v3 distinguem-se das dos canais HVA pela sua activação a voltagens menores, activação mais rápida, desactivação mais lenta e menor condutância para o Ba^{2+} .

2. Canais de Ca^{2+} dependentes de ligandos

- **Canais de Ca^{2+} dependentes de nucleotídeos cíclicos (CNGs)**

Transportam iões Ca^{2+} assim que são activados por três moléculas de ATPc.

- **Canais de Ca^{2+} dependentes do Ca^{2+}**

ATPases transportadoras de Ca^{2+} , que são activadas pela ligação duma molécula de Ca^{2+} e que podem assumir diferentes formas (e, conseqüentemente, diferentes capacidades e modos de actuação), conforme o tecido em que se expressam:

- ATP2A1: actuação rápida (principalmente no músculo esquelético)
- ATP2A2: actuação mais lenta; existem 2 isoformas:
 - SERCA2a: existe no músculo cardíaco e, em menor quantidade, no esquelético; está inactiva quando ligada ao fosfolamban, mas, quando este é fosforilado pela PKA, ela fica activa
 - SERCA2b: existe no músculo liso e em tecidos não musculares (principalmente na pele). Tanto quanto se sabe, é inactivada pela interacção funcional do seu terminal carboxílico (luminal) com a calreticulina, com a calnexina ou com a calmegina, quando estas são fosforiladas pela proteína cínase C (PKC).

Estudos imunocitoquímicos demonstraram que as duas isoformas de ATPA2 possuem o seu terminal carboxílico em lados opostos da membrana do RE: a SERCA2a tem o seu no citosol, enquanto que a SERCA2b tem o seu no lúmen do RE. Esta diferença na localização do terminal provavelmente explica o diferente modo como cada uma é regulada (pela interacção com uma proteína citosólica – fosfolamban - ou do RE - calreticulina, calnexina ou calmegina -, respectivamente).

- ATP2B1 e ATP2B2: existem na membrana plasmática

- **Receptores rianodínicos (RyRs)**

Activados graças à actividade dos canais de Ca^{2+} sensíveis à DHP e utilizando como via de segundos-mensageiros o ADPRc (ADPRibose cíclico) - Ca^{2+} - calmodulina, os receptores rianodínicos têm por função a amplificação dos sinais de Ca^{2+} .

Estão, actualmente, identificados três tipos de RyRs:

- RYR1: localiza-se no músculo esquelético, onde está envolvido no acoplamento excitação – contracção
- RYR2: localiza-se no músculo cardíaco, onde permite a libertação do cálcio induzida pelo cálcio (calcium-induced calcium release – CICR), fundamental para a contracção; é regulado por fosforilação pela PKA
- RYR3: localiza-se no cérebro

- **Receptores do IP3**

Estruturalmente semelhantes aos RyRs, os receptores do IP3 (inositol-1,4,5-trifosfato) provocam a libertação do cálcio das reservas intracelulares após estimulação dos receptores.

Localizam-se no RE das células nervosas e são activados por aumento nos níveis intracelulares de IP3.

3. Outros transportadores de Ca^{2+}

- **ATPases de Ca^{2+}**

As ATPases de Ca^{2+} da família P localizam-se quer na membrana plasmática, quer em membranas intracelulares (RE e mitocôndrias) e catalisam o efluxo ou o *uptake* de Ca^{2+} , respectivamente, usando a energia libertada na hidrólise do ATP.

Por exemplo, no músculo esquelético, durante a fase de recuperação que se segue à contracção muscular, o nível de Ca^{2+} no citosol é mantido baixo pela acção da bomba de cálcio movida a ATP existente na membrana do RS – a Ca^{2+} -ATPase. Esta bomba tem um mecanismo de acção semelhante ao da Na^+/K^+ -ATPase e, num ciclo de modificações conformacionais impelidas por fosforilação e desfosforilação, transporta, contra o gradiente, dois Ca^{2+} por cada ATP hidrolisado.

O bloqueio da extrusão contra-gradiente de Ca^{2+} pela bomba de Ca^{2+} da membrana plasmática tem como consequência a perda do controlo sobre a $[\text{Ca}^{2+}]_i$, a composição catiónica da camada externa da membrana, o potencial de membrana e a estabilidade do volume da célula.

- **Trocador Na^+ - Ca^{2+}**

A troca de iões Na^+ com iões Ca^{2+} através da membrana plasmática é um componente essencial das vias de sinalização do cálcio em vários tecidos.

O trocador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ é uma proteína com 9 segmentos transmembranares, que transporta Na^+ e Ca^{2+} e que é regulada por estes substratos, pelo PIP2 (fosfatidil-inositol-4,5-bifosfato) e por fosforilação.

A actividade deste trocador é maior no músculo cardíaco (apesar de também existir nos músculos esquelético e liso), onde ele é um importante regulador da contractilidade, ao enviar, por transporte activo secundário, 1 ião Ca^{2+} para fora da célula em troca de 3 iões Na^+ , permitindo, assim, a diminuição da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ e, conseqüentemente, o relaxamento do músculo.

A direcção do movimento de iões através do trocador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ depende do potencial de membrana e do gradiente químico para estes iões, o que, por sua vez, se correlaciona com a actividade da bomba Na^+-K^+ .

Por exemplo, em casos de hipóxia (devido à queda dos níveis de ATP) ou de uso de digitálicos, a actividade da bomba Na^+-K^+ diminui, levando ao aumento da $[\text{Na}^+]_i$. Nestas condições, o trocador expulsa o excesso de iões Na^+ para fora da célula, em troca de iões Ca^{2+} que entram, o que conduz ao aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_i$. No caso dos digitálicos, isto resulta em inotropia. No caso duma situação de hipóxia, devido aos baixos níveis de ATP, aquela não ocorre; ao invés, os elevados níveis de Ca^{2+} , em vez de serem benéficos, podem danificar as mitocôndrias e afectar os processos subcelulares.

Tanto é verdade que se acredita que certos estados patofisiológicos, como o enfarte de miocárdio não fatal e a morte coronária por excesso de iões Ca^{2+} se devem a diminuições na expressão do trocador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$.

Receptores Rianodínicos

Os receptores rianodínicos (RyRs) são uma família de canais de libertação do Ca^{2+} existente em organelas intracelulares que possuem reservas de cálcio (como o RE ou o RS e as mitocôndrias). São moléculas complexas, com grandes domínios citoplasmáticos contendo numerosos sítios de ligação para agentes que controlam o estado de actividade do domínio que forma o canal. As interacções entre os domínios citoplasmático e intramembranar parecem controlar a função do canal.

Os RyRs são ubiquamente expressos em muitos tipos de células e participam numa variedade de fenómenos cuja sinalização é feita pelo Ca^{2+} (neurotransmissão, secreção, etc.). Os RyRs do RS/RE, além de serem funcionalmente mais importantes que os mitocondriais, estão melhor estudados que estes últimos.

Os RyRs do RS localizam-se em regiões especializadas do mesmo, onde se encontram estrutural e funcionalmente associados a outras proteínas intrínsecas e, indirectamente, à proteína de ligação intraluminal do cálcio, a calsequestrina.

No músculo estriado, os canais RyRs constituem a principal via de libertação do cálcio durante o processo do acoplamento excitação-contracção.

A activação dos RyRs durante a parte inicial do acoplamento excitação-contracção é iniciada pela actividade dos canais de cálcio dihidropiridínicos (RDHPRs) da membrana plasmática, que permitem o influxo do Ca^{2+} através do sarcolema.

A diversidade dos mecanismos do acoplamento excitação-contracção nos músculos esquelético e cardíaco deve-se à existência de distintas isoformas de RyRs e de RDHPRs.

De modo geral, os sinais que activam os RyRs são conhecidos (influxo de Ca^{2+} , despolarização), porém, os mecanismos específicos envolvidos são ainda debatidos. Na última década, vários estudos sobre a libertação de Ca^{2+} mediada por RyRs foram realizados, todavia, pouco permitiram o efectivo conhecimento do RyR.

Há acordo sobre o facto de que o controlo da função do RyR, pelo menos no que concerne ao CICR, é uma propriedade local. Contudo, existe desacordo no que diz respeito ao mecanismo auto-regulador subjacente que leva à cessação da actividade do RyR. Um ponto central de discórdia é se os RyRs conseguem adaptar-se à $[\text{Ca}^{2+}]$ local, onde a adaptação significa que um aumento progressivo da $[\text{Ca}^{2+}]$ em direcção a $1 \mu\text{M}$ causa um padrão bifásico de activação em cada RyR, com activação rápida, seguida por uma lenta diminuição na probabilidade de abertura do canal, e que o receptor pode ser reactivado por um outro aumento na $[\text{Ca}^{2+}]$.

Parte das dúvidas que ainda existem sobre a complexa regulação dos RyRs provém da complexa cinética dos RyRs, que exhibe múltiplos modos de abertura/encerramento e um complicado padrão de inactivação que ocorre a uma $[\text{Ca}^{2+}]$ relativamente elevada ($> 1 \mu\text{M}$) e reflecte uma complexa interacção entre o Ca^{2+} e a voltagem.

Assim, os sinais que modulam e/ou desligam os RyRs permanecem por esclarecer, assim como os mecanismos envolvidos.

O receptor extracelular sensível ao cálcio

Como manter a concentração de cálcio no sangue e no fluido extracelular é uma tarefa difícil, é razoável pensar que, ao longo da evolução, se produziu um sensor de cálcio como componente do sistema responsável pela homeostasia do cálcio.

Estando envolvido na modulação de inúmeros processos fisiológicos, o próprio cálcio pode ser entendido como uma espécie de hormona e o sensor de cálcio como o seu receptor.

O receptor extracelular sensível ao cálcio (CaR) (*fig. 5 – Anexos*) é uma proteína G que contém sete hélices hidrofóbicas ancoradas na membrana plasmática. Além disso, possui uma cauda citosólica e um domínio extracelular que interage com o cálcio extracelular.

O sensor de cálcio existe em várias células, incluindo as células da paratiróide e células C da tiróide (o que indica o seu envolvimento no controlo da secreção da PTH e da calcitonina, respectivamente), células do rim e mucosa intestinal, osteoblastos e neurónios. Uma distribuição assim tão vasta sugere que o cálcio, actuando como uma hormona, tem efeitos directos nas funções de vários tipos de células, regulando, a curto prazo, a secreção hormonal e a actividade de vários canais iónicos, e controlando, a longo prazo, a expressão de genes, a apoptose e a proliferação celular.

O sensor de cálcio das células musculares, nomeadamente, contém calmodulina. A ligação do Ca^{2+} à calmodulina induz nesta mudanças conformacionais, activando-a, e permitindo que ela estimule ou inactive uma variedade de enzimas. Dessas enzimas reguladas pela calmodulina (e, consequentemente, pelo cálcio), destacam-se a ciclase do adenilato e a fosfolípase C.

A activação do sensor de cálcio tem dois grandes efeitos:

- inibição da ciclase do adenilato e consequente diminuição da $[\text{AMPc}]_i$
- activação da fosfolípase C, que conduz à formação dos mensageiros secundários diacilglicerol (DAG) e IP_3 , a partir da hidrólise do PIP_2 da membrana celular.

O DAG activa a PKC, levando à inibição da SERCA2b. O IP_3 liga-se a receptores de membrana do retículo sarcoplasmático, induzindo a libertação de cálcio.

Dos sensores de cálcio das células nervosas, destaca-se o sensor-1 neuronal de cálcio (NCS-1), que medeia a dessensibilização do receptor dopaminérgico D2, pois leva à inibição (mediada pelo AMPc) do receptor D2, após estimulação dopaminérgica.

Nos neurónios do estriado, os NCS-1 e os receptores D2 localizam-se ambos próximos das reservas intracelulares de cálcio. A interacção receptor D2 - NCS-1 parece acoplar as vias sinalizadoras de cálcio e de dopamina, exercendo, portanto, um papel fundamental na regulação da sinalização dopaminérgica em cérebros normais e doentes.

Por constituir um versátil regulador de numerosas funções celulares, o CaR pode servir como um importante alvo terapêutico.

Cálcio e morte celular programada

Como referido anteriormente, muitas funções celulares dependem do cálcio, mas em concentrações e na altura adequadas. Graças à toxicidade de elevadas concentrações citosólicas de Ca^{2+} , basta uma ligeira alteração nas vias sinalizadoras para provocar consequências devastadoras nas funções celulares: o excesso ou a deficiência de Ca^{2+} na altura e no local errados podem levar à rápida morte celular por necrose, ou à indução da morte celular programada (apoptose).

Numerosos estudos têm demonstrado que a remoção do Ca^{2+} do meio extracelular, o amortecimento (“buffering”) das súbitas elevações do Ca^{2+} intracelular ou a inibição dos canais de Ca^{2+} membranares protegem a célula da apoptose. Pelo contrário, a inibição da SERCA, ao permitir a acumulação prolongada de elevadas concentrações de cálcio no citosol, desencadeia os fenómenos morfológicos e bioquímicos que conduzem à morte celular programada.

Contudo, o mecanismo preciso que leva à resposta apoptótica não é ainda bem conhecido. Apenas se sabe que $[\text{Ca}^{2+}]_i$ muito elevadas são pró-apoptóticas, enquanto que $[\text{Ca}^{2+}]_i$ moderadas parecem ser anti-apoptóticas.

Recentemente, as mitocôndrias passaram a ser vistas como organelas intracelulares capazes de “descodificar” os sinais de cálcio. As mitocôndrias (principalmente as que se localizam perto do RE), ao confiscarem o Ca^{2+} que é libertado pelo RE, impedindo a sua acumulação no citosol, previnem a morte

celular. Contudo, também desempenham um papel importante na apoptose, fornecendo a energia necessária para os processos apoptóticos.

Evidências recentes sugerem que o Ca^{2+} que é confiscado pelas mitocôndrias é fundamental no despoletar das respostas apoptóticas. Um passo crucial no processo apoptótico é quando, por excesso de íons Ca^{2+} no seu interior, a mitocôndria liberta proteínas pró-apoptóticas habitualmente localizadas no espaço intermembranar (pró-caspases, por exemplo), iniciando-se a cascata que leva à desordem celular e a clivagem proteolítica que resulta na apoptose.

As mitocôndrias são altamente sensíveis a defeitos na sinalização do Ca^{2+} . A quantidade de Ca^{2+} que é por elas “detectada” depende de vários factores, designadamente:

- a actividade dos canais de libertação de cálcio do RE (RyRs e receptores do IP3)
- a quantidade de Ca^{2+} acumulada no RE
- a proximidade entre as mitocôndrias e o RE.

Um aumento em qualquer um destes factores aumenta a recaptção de Ca^{2+} pelas mitocôndrias, levando à alteração da sobrevivência para a morte celular.

Fisiopatologia dos canais de cálcio

Quando surgem mutações no gene que codifica o receptor sensível ao cálcio, surgem anomalias na excreção renal do cálcio e na sensibilidade da glândula paratiróide à concentração sanguínea de cálcio, podendo levar a hiper ou hipoparatiroidismo.

Quando surgem mutações pontuais no gene que codifica um determinado canal de cálcio, este passa a não funcionar correctamente, o que se traduz, obviamente, em problemas mais ou menos graves.

No quadro seguinte, são apresentadas algumas doenças resultantes de alterações nos canais de cálcio.

Tipo de canal de Ca^{2+} envolvido	Doença resultante
tipo L	paralisia periódica hipocalémica
tipo P	ataxia episódica
tipo T	corrente de Ca^{2+} em certos neurónios
RyR	hipertermia maligna
ATPase transportadora de Ca^{2+}	miopatia de Brody

A Hipertermia Maligna é uma doença autossómica dominante com penetrância incompleta, resultante duma mutação no cromossoma 19, no gene que codifica o RyR.

É caracterizada por um estado hipermetabólico que pode ser despoletado por drogas neurolépticas, álcool, infecções, agentes neuromusculares despolarizantes (succinilcolina, por exemplo) e agentes anestésicos halogenados.

Neste síndrome miopático hipermetabólico, graças à mutação que ocorre nos RyRs, há libertação do Ca^{2+} das reservas intracelulares mesmo na ausência dum estímulo fisiológico. Há elevação

do Ca^{2+} mioplasmático e diminuição das suas reservas intracelulares, o que favorece a sua recaptação para as mesmas, processo este que consome ATP e liberta calor (termogénese). Assim, a termogénese decorrente da contracção muscular, aliada à decorrente da recaptação do Ca^{2+} para o RS e mitocôndrias pode facilmente levar ao aumento rápido e letal da temperatura corporal.

A contracção muscular sustentada manifesta-se em rigidez e espasmos musculares que são mais proeminentes no músculo masseter (o espasmo massetérico é um dos sinais mais precoces de hipertermia maligna) e resulta em sinais de hipermetabolismo, designadamente, acidose metabólica e respiratória, aumento do consumo de O_2 e da produção de CO_2 e de calor, hipercalcemia, hipercalemia e hiperfosfatemia e depleção de ATP.

Os mecanismos compensatórios usados para contrariar a hipertermia, hipercapnia, hipóxia, acidose e instabilidade hemodinâmica incluem:

- mecanismos de perda do excesso de calor (sudação e vasodilatação cutânea)
- hiperventilação
- hiperactividade simpática, com aumento dos níveis de catecolaminas circulantes, tendo por objectivo o aumento da RVP (de modo a assegurar a perfusão dos órgãos “nobres”), a venoconstricção (para favorecer o retorno venoso ao coração) e a manutenção do débito cardíaco (através do aumento da contractilidade miocárdica e da frequência cardíaca).

Um indivíduo com hipertermia maligna apresentará, portanto, além da rigidez muscular (que é o sinal mais específico de hipertermia maligna), temperatura corporal elevada (sendo esta um dos sinais mais tardios), cianose, taquipneia, taquicardia, arritmias ventriculares e hipertensão arterial.

O tratamento da hipertermia maligna passa pelo arrefecimento físico, uso de antagonistas do cálcio (dantroleno, por exemplo), uso de bicarbonato de sódio, entre outras possíveis alternativas.

Outra particularidade do cálcio (e, desta feita, não é dos canais, mas dos próprios iões Ca^{2+}) é afectar a excitabilidade da membrana das células nervosas e musculares, por alterar o seu potencial de repouso. O Ca^{2+} extracelular parece ligar-se à superfície externa dos canais de Na^+ , aumentando o nível de voltagem necessário para abri-los. Assim, em situações de hipercalcemia, as células tornam-se mais refractárias, pois o seu potencial de repouso está mais afastado do limiar de excitabilidade, sendo, portanto, necessário um estímulo maior para gerar o potencial de acção. Pelo contrário, em casos de hipocalcemia, as células ficam hiper-excitáveis.

Conclusão

Nos últimos anos, têm sido feitos progressos substanciais no que respeita à identificação e aquisição de conhecimentos sobre o modo de funcionamento e regulação dos diferentes canais e transportadores de cálcio.

Apesar de persistirem algumas incertezas (principalmente no que concerne à regulação dos receptores reanodínicos), está-se a progredir cada vez mais em direcção a um melhor conhecimento dos mecanismos que estão na base da cinética do cálcio e, portanto, de muitas vias transdutoras de sinais.

ÍNDICE

	Págs.
⊗ Introdução	01
⊗ A Família dos Canais de Ca ²⁺ Dependentes da Voltagem (VOC)	01
⊗ A Família dos Canais de Ca ²⁺ Dependentes de Receptores de Membrana (RIR-CaC)	03
⊗ Tipos de Canais de Cálcio	
1. Canais de Ca ²⁺ dependentes da voltagem	03
2. Canais de Ca ²⁺ dependentes de ligandos	05
3. Outros transportadores de Ca ²⁺	06
⊗ Receptores Rianodínicos	07
⊗ O receptor extracelular sensível ao cálcio	08
⊗ Cálcio e morte celular programada	09
⊗ Fisiopatologia dos canais de cálcio	10
⊗ Conclusão	11
⊗ Anexos	I
⊗ Bibliografia	III