

CANALE DE POTASIU ATP - SENSIBILE ÎN APARATUL CARDIOVASCULAR

A. Piştea*, Smaranda Petrescu**

REZUMAT

Canalele de potasiu sunt larg răspândite în toate celulele corpului. Ele stabilizează potențialul de repaus, păstrează potențialele de acțiune scurte, scad rata descărcărilor repetitive și, în general, scad excitabilitatea celulei când sunt deschise. Identificarea canalelor de potasiu ATP-dependente (K(ATP)) a stabilit o legătură evidentă între activitatea metabolică și cea electrică a inimii. Este descrisă electrofiziologia canalelor K(ATP). Creșterea numărului cunoștințelor despre canalele K(ATP) a premis farmacologilor crearea și studiul unor agenți blocanți sau deschizători ai acestora, cu perspective în obținerea unor compuși de generația a doua, cu mare specificitate tisulară, capabile să acționeze focalizat la nivelul miocardului, sistemului vascular sau pancreasului endocrin, cunoscută fiind distribuția particulară a canalelor K(ATP) la aceste niveluri. Se deschid perspective noi în tratamentul miocardului ischemic, al hipertensiunii arteriale, precum și în practica chirurgicală, prin prevenirea injuriilor de reperfuție în chirurgia cardiacă.

Cuvinte cheie: canale de potasiu ATP-sensibile, sistem cardiovascular, deschizători de canale de potasiu.

ABSTRACT

ATP Sensitive Potassium Channels on the Cardiovascular System

The potassium channels are widely spread throughout all the cells of the body. They set the resting potential, keep fast acting potentials short, terminate periods of intense activity, slow the rate of repetitive firing, and generally lower the excitability of the cell when they are open. The identification of the ATP-sensitive potassium channels (K(ATP)) showed a clear link between the metabolic and the electrical activity of the heart. The electrophysiology of the K(ATP) channels is described. The increase in knowledge about the K(ATP) channels allowed the pharmacologists to create and study some blocking and opening agents, for the development of second-generation compounds, with high tissue selectivity, capable of focused action on the myocardial cells, vascular system or pancreatic cells, knowing the particular distribution of the K(ATP) channels in these areas. New perspectives arouse for treatment of the ischaemic heart disease, arterial hypertension, and in the surgical field, preventing reperfusion injury in cardiac surgery.

Key words; ATP-sensitive potassium channels, cardiovascular system, potassium channel openers.

Introducere

Canalele de potasiu sunt larg răspândite în toate celulele corpului. Ele au devenit obiect de studiu pentru cercetători încă de la apariția conceptului de „canal ionic”. Având o importanță majoră în celulele excitabile, prezența și funcția lor în aparatul cardiovascular este un motiv serios pentru a atrage investigațiile cercetătorilor.

Canalele de potasiu deschise stabilizează potențialul membranal și îl atrag spre potențialul de echilibru pentru potasiu, îndepărtându-l de pragul de excitare. Rolurile diferitelor tipuri de canale de potasiu sunt în relație cu această stabilizare. Canalele de potasiu setează potențialul de repaus, păstrează potențialele de acțiune scurte, stopează perioadele de activitate intensă, încetinesc rata descărcărilor repetitive și, în general, scad excitabilitatea celulei când sunt deschise.

Toate aceste roluri sunt îndeplinite de o uriașă varietate de canale de potasiu, acestea fiind cele mai diverse canale ionice transmembranare.

Canale de potasiu în miocard

Canalele de potasiu sunt mai numeroase și mai diverse

decât alte tipuri de canale ionice exprimate în membrana celulelor miocardice. O singură celulă miocardică prezintă mai multe tipuri de canale de potasiu. Diferențele între tipurile și densitățile canalelor de potasiu exprimate contribuie la determinarea variabilității în forma potențialului de acțiune înregistrat în diferitele regiuni ale inimii. Schimbări în densitățile și proprietățile canalelor de potasiu apar atât în timpul dezvoltării normale cât și ca rezultat al unor leziuni sau boli, iar aceste schimbări au profunde consecințe fiziologice.

Curenții de potasiu din miocard controlează potențialul membranal de repaus, amplitudinea și durata potențialelor de acțiune, perioada refractară și automatismul. Ele sunt ținta acțiunii unor transmițători și hormoni sau medicamente, cunoscute sau presupuse a modula funcția cardiacă. O varietate de canale care servesc această funcție a fost indentificată până în prezent în celulele miocardice, izolate de la diferite specii sau din zone diferite ale miocardului aparținând aceleiași specii. Printre aceste canale menționăm: canalele voltaj-dependente, cum ar fi curenții tranzienți spre exterior, curenții târziu de rectificare și curenții de rectificare spre interior; canale activate de liganzi (cum ar fi canalele activate de calciu) și alte tipuri de canale (ATP-sensibile, acetilcolin-sensibile).

* Adrian Piştea - student Facultatea de Medicină U.M.F. „Carol Davila” București

** Dr. Smaranda Petrescu - preparator Catedra de Farmacologie U.M.F. „Carol Davila” București

Tabel I

**Tipuri de canale de potasiu în miocard
sau celulele nodului sinusal, modificat după Levick (14)**

Tipul de canal de potasiu	Proprietăți și activatori	Blocanți	Rol
Canal rectificator de influx (curenți de rectificare spre inferior) „Inward rectifier“	Activat prin hiperpolarizare Permeabilitate mai mare pentru influx decât pentru eflux	Ba ²⁺	Curent de potasiu de fond în miocit, mai puțin la nivelul nodului sinoatrial
Canale de reglare întârziată (curenți târzii de rectificare) „Delayed rectifier“	Activare lentă la depolarizare de mai puțin de -40mV	Ba ²⁺	Contribuie la terminarea potențialului de acțiune, asigurând efluxul de potasiu. Inactivarea gradată determină scăderea conductanței pentru potasiu în timpul potențialului de pacemaker.
Canal muscarinic „Muscarinic“	Activat de acetilcolină, dar uneori și spontan	Ba ²⁺ (parțial) Toxina pertusică blochează proteina G asociată	Efectul hiperpolarizant al acetilcolinei. Contribuie la curentul de potasiu de fond.
Canal ATP-sensibil „ATP-K“ (Iu-ATP)	Închis de ATP (concentrația uzuală: 5mM); deschis la concentrații mici de ATP; ADP crescut, pH bazic, cromakalim	Sulfoniluree (glibenclamida, tolbutamida)	Scurtează ca durată potențialul de acțiune reducând forța contractilă în caz de ischemie.
Curent trecător spre exterior „Transient outward“	Activat la depolarizare și creșteri în concentrația Ca	4-aminopiridina	Afectează forma potențialului de acțiune, adică spike-ul rapid de repolarizare.

Canale de potasiu ATP-sensibile (K(ATP))

O legătură evidentă între activitatea metabolică și cea electrică a inimii a fost stabilită odată cu identificarea canalelor de potasiu inhibitate de ATP intracelular (ATP_i) din miocitele ventriculare. Când ATP_i este redus cantitativ în timpul hipoxiei sau ischemiei sau în urma unui tratament cu inhibitori metabolici cum ar fi cianida, crește mult conductanța membranară pentru potasiu datorită deschiderii canalelor K(ATP). Deschiderea canalelor K(ATP) în timpul stresului metabolic determină scurtarea potențialului de acțiune (efect înlăturat de tolbutamidă - un blocant al canalului K(ATP)).

Canalele K(ATP) sunt închise când concentrația molară a ATP_i este de ordinul micromolilor; concentrația obișnuită a ATP_i este de ordinul milimolilor, ceea ce sugerează că în condiții fiziologice canalele K(ATP) vor fi substanțial inhibitate. O reducere a concentrației ATP_i, corespunzând deschiderii a doar 1% din numărul total de canale K(ATP), determină o scurtare marcată a potențialului de acțiune.

Inhibiția canalului K(ATP) de către ATP se realizează prin micșorarea probabilității existenței lor în starea deschisă. ATP inhibă canalele K(ATP) și în absența ionilor de magneziu; omologii nehidrolizabili ai ATP au același efect de blocare. În concluzie, nu este nevoie de o hidroliză ATP sau de prezența ionilor de magneziu pentru acțiunea de

blocare a acestor canale. În experimente în care s-au produs salturi rapide ale concentrației ATP_i s-a observat că timpul necesar închiderii canalelor K(ATP) de către ATP este foarte scurt, sugerând că nu există etape intermediare necesare blocării ATP-induse a acestora. Se acceptă în prezent că ATP se leagă de o proteină din structura canalului sau de o proteină strâns asociată acestuia; analize cantitative detaliate sugerează că sunt necesare patru molecule de ATP pentru blocarea unui canal K(ATP). Un alt experiment a dovedit prezența unui mic număr de canale K(ATP) deschise chiar în condiții de concentrație relativ mare a ATP_i; s-a găsit și o relație între numărul de canale deschise și rata de hidroliză a ATP, ceea ce sugerează consumul de energie la deschiderea canalului. În concluzie, se pare că ATP_i joacă două roluri în reglarea canalelor K(ATP):

- reducerea probabilității de deschidere prin legarea directă de canal sau de o componentă reglatoare asociată apropiată;
- menținerea de canale K(ATP) active (deschise) prin hidroliza ATP (un efect ce ar putea implica fosforilarea proteică).

În mușchiul cardiac, o scădere a concentrației de ATP_i (ca, de exemplu, în cazul ischemiei), determină deschiderea canalelor K(ATP) care, la rândul lor, cauzează o hiperpolarizare membranară și scurtarea potențialului de acțiune. Scăderea excitabilității astfel obținută previne continuarea consumului de ATP și astfel apără celula de

distrugerii ireversibile.

În sistemul vascular, deschiderea canalelor K(ATP) determină vasodilatație, în special la nivelul vaselor de calibru mic (un efect remarcabil se obține în microvascularizația de la nivelul miocardului).

Abordarea farmacologică a canalelor K(ATP)

Creșterea recentă a numărului cunoștințelor despre canalele de potasiu a trezit interesul farmacologilor de a studia efectele unor agenți deschizători ai acestora, știindu-se că astfel de agenți ar putea deschide drumul spre un nou tip de medicamente folosite în tratamentul bolilor sistemului cardiovascular. S-a demonstrat că substratul acțiunii acestor substanțe sunt canalele K(ATP).

Din păcate, medicamentele având ca mod de acțiune molecular deschiderea canalelor de potasiu nu sunt încă folosite în clinică, datorită existenței unor efecte adverse. Acest lucru nu a determinat resemnarea cercetărilor, ci, dimpotrivă, sporirea eforturilor pentru combaterea efectelor adverse. Motivul? Deschizătoarele de canale de potasiu au o mare valoare pentru că permit un tratament cu un mare grad de focalizare, datorită repartiției particulare a canalelor K(ATP) în sistemul cardiovascular.

S-a descoperit, de asemenea, că unele medicamente existente deja, și al căror mecanism de acțiune nu prea bine precizat, acționează de fapt prin manipularea canalelor K(ATP): cromakalimul și nicorandilul sunt deschizători ai canalelor K(ATP) iar glibenclamida este un blocant.

Acțiunea de deschizător al canalului K(ATP) a nicorandilului a fost dovedită la un tânăr de 17 ani care prezenta un sindrom de QT prelungit idiopatic. Injectarea de nicorandil a redus durată potențialului de acțiune monofazic și a scurta perioada de repolarizare rapidă. Episoadele de sincope datorate fibrilației ventriculare au dispărut după administrarea deschizătorului de canale K(ATP).

Canalele K(ATP) sunt implicate și în mecanismul de precondiționare ischemică. S-au studiat efectele unui deschizător selectiv de canale K(ATP) (BMS 191095) singur și împreună cu un blocant (glibenclamida) la nivelul miocardului uman. Precondiționarea a constat în 3 minute de ischemie simulată și 7 minute de reoxigenare. S-a constatat în final reluarea contractilității. Acest rezultat sugerează că precondiționarea ischemică în miocardul uman poate fi datorată deschiderii canalelor K(ATP).

Aprikalimul este un deschizător de canale K(ATP) potent, selectiv și specific. Datorită acestor proprietăți farmacologice, el permite cardioprotecția în modelele experimentate de ischemie/injurii de reperfuție și, la doze mai mari, determină și vasodilatație coronariană. Aprikalimul a produs o scădere de lungă durată a presiunii în aortă, acompaniată de o tahicardie de durată chiar mai lungă, înlăturată însă de blocarea beta-adrenoreceptorilor cardiaci (tahicardia este deci o consecință a efectului hemodinamic prelungit).

Efectul vasodilatator a fost studiat și la alte deschizătoare de canale K(ATP). Astfel, acțiunea dilatatoare a pinacidilului a fost anihilată de glibenclamidă și de ionii de bariu, deci este evident că acest efect se datorează deschiderii canalelor K(ATP) (în plus, pinacidilul are și un efect blocant asupra canalelor de calciu voltaj-dependente și asupra canalelor de

potasiu calciu-dependente).

Presiunea arterială diastolică a prezentat o scădere marcată, însoțindu-se de creșterea frecvenței cardiace dar nu și de creșterea secreției de renină la o doză de 5 mg de Y-27512. Acest agent a fost bine tolerat de voluntari sănătoși, iar efectele sale farmacologice sunt de vasodilatație, ceea ce îl recomandă ca un agent antihipertensiv eficient.

BPDZ 79 provoacă o vasodilatație dependentă de concentrație și independentă de endotelium, iar glibenclamida îi blochează efectul, deci BPDZ 79 este și el un vasodilatator prin deschiderea canalelor K(ATP).

Levromakalim are un efect vasodilatator în special la nivelul microvaselor din circulația coronariană prin deschiderea canalelor K(ATP).

KRN 2391 reduce marcat postsarcina, deci ar putea fi folosit perioperator pentru controlul presiunii arteriale sistemice și în tratamentul hipertensiunii în timpul anesteziei.

UR-8255 scade presiunea sangvină prin reducerea rezistenței periferice; efectele sale eletrofiziologice și hemodinamice sunt anihilate de glibenclamidă, ceea ce sugerează acțiunea prin intermediul canalelor K(ATP). Fiind un puternic relaxant al fibrelor musculare netede „in vitro”, se prevăd efecte antihipertensive și cardioprotectoare „in vivo”.

Deschizătorii de canale K(ATP) au efect direct cardioprotector pe miocardul ischemic, independent de vasodilatare. Deoarece agenții de referință (cromakalim, pinacidil) sunt puternici vasodilatatori, utilitatea lor în tratarea ischemiei poate fi limitată prin hipotensiune. Eforturile pentru descoperirea unui deschizător de canale K(ATP) cardioprotector cu efecte vasorelaxante mai reduse au dus la identificarea unui analog al arilcianoguanidinei: BMS-180448. În corduri cu ischemie globală, acesta a avut o acțiune cardioprotectoare egală, în timp ce efectul vasorelaxant a fost de 100 de ori mai slab decât al cromakalimului. La câini anesteziați supuși la 90 de minute de ocluzie/reperfuție, BMS-180448 a redus mărimea infarctului cu 50%, fără efecte hemodinamice.

Concluzii

Descoperirea moleculelor sintetice (de exemplu - cromakalimul) care deschid direct canalele K(ATP) a dus la noua direcție în farmacologie. Deschiderea canalelor K(ATP) a fost demonstrată ca efect al unor molecule cu diverse structuri chimice, endogene sau sintetice. Scăderea excitabilității celulare prin deschiderea canalelor de potasiu oferă o mare aplicabilitate clinică pentru deschizători de canale K(ATP). Dovezi clinice și paraclinice susțin rolurile terapeutice ale deschizătorilor de canale K(ATP) în disfuncții ale diverselor tipuri celulare din sistemul cardiovascular. Chiar dacă lipsa unei înalte selectivități a agenților cunoscuți în prezent este o piedică majoră, progresele în cunoașterea canalelor de potasiu sunt încurajatoare. Diferențele observate deja în farmacologia deschizătorilor de canale K(ATP) sunt factori importanți în dezvoltarea compușilor de generația a doua, cu înaltă specificitate tisulară.

Disponibilitatea de deschizători de canale de potasiu specifice pentru fiecare subtip de canal de potasiu va facilita studiul detaliat, prin eforturile combinate ale electrofiziologiei, farmacologiei funcționale și biologiei moleculare, ducând în cele din urmă la o terapie focalizată în funcție de condițiile patologice.

BIBLIOGRAFIE

1. **ALMANSA C., GOMEZ L.A., CAVALCANTI F.L. et col.:** 2,2-Dialkylnaphtalen-1-ones as new potassium channel activators, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2121-2133.
2. **ATWAL K.S., GROVER G.J., AHMED S.Z. et col.:** Cardioselective anti-ischaemic ATP-sensitive potassium channel openers, *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 3971-3974.
3. **AUCAMPACH J.A., GROSS G.J.:** Nicorandil attenuates myocardial dysfunction associated with transient ischaemia by opening the ATP-dependent potassium channels, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1992, 20, 765-771.
4. **COHEN N.M., WISE R.M., WECHSLER A.S. et col.:** Elective cardiac arrest with a hyperpolarising ATP-sensitive potassium channel opener. A novel form of myocardial protection? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1993, 106, 317-328.
5. **EDWARDS G., WESTON A.H.:** Pharmacology of the potassium channel openers, *Cardiovasc. Drug Ther.*, 1995, 9 Suppl 9, 185 - 193
6. **FERRERO J.M., SAIZ J., THAKOR N.V.:** Stimulation of action potentials from metabolically impaired cardiac myocytes. *Role of ATP-sensitive potassium current*, *Circ. Res.*, 1996, 79, 208 - 221.
7. **FUJIWARA T., ANGUS J.A.:** Analysis of relaxation and depolarisation mechanisms of nicorandil in rat mesenteric artery, *Br J. Pharmacol.* 1996, 119 (8), 1549-1556
8. **GARDINER S.M., KEMP P.A., MARCH J.E. et col.:** Effects of glibenclamide on the regional haemodynamic actions of alpratinositol and its influence on responses to vasodilators in conscious rats, *Br J. Pharmacol.*, 1996, 117 (3), 507 - 515
9. **GOLLASH M., RIED C., BYCHKOV R. et col.:** Potassium currents in human coronary artery vascular smooth muscle cells, *Circ. Res.* 1996, 78, 676-688
10. **HIRAOKA M., FAN Z., FURUKAWA T.:** Activation and reactivation of the ATP-sensitive potassium channels of the heart can be modified by drugs, *Cardiovasc. Drug Ther.*, 1993, 7 Suppl 3, 593-598
11. **HUMPHREY S.J., SCHWENDE F.J.:** Cardiovascular interactions characterising the vasodilator components of nicorandil in conscious dogs, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1995, 26, 810-821
12. **KANETA S., YOKOYAMA T., IZUMI H. et col.:** Cardiovascular effects of KRN 2391, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1994, 327, 184 - 193
13. **LAWSON K.:** Is there a therapeutic future for „potassium channel openers“?, *Clin. Sci.*, 1996, 91 (6), 651 - 663
14. **LEVICK J.R.:** Introduction to Cardiovascular Physiology, *Ed. Butterworth Heinemann*, 1995
15. **LIGTENBERG J.J., VAN HAEFTEN T.W., LINKS T.P.:** Clinical relevance of ATP-dependent potassium channels, *Neth. J. Med.* 1995, 47, 241-251
16. **LODGE N.J., SMITH M.A.:** The novel cardioprotective agent BMS-180448 activates a potassium conductance in cardiac and vascular smooth muscle, *N.S. Arch. Pharmacol.* 1996, 354, 444-458
17. **MULLER-EHMSSEN J., BIRXIUS K., HOISCHEN S., SCHWINGER R.H.:** Inotropic and coronary vasodilatory actions of the potassium channel modulator nicorandil in human tissue, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 279, 1220-1228
18. **NAKAGAWA C., ASAYAMA J., TATSUMI T.:** Effects of glibenclamide and nicorandil in post-ischaemic contractile dysfunction of perfused hearts in normotensive and spontaneously hypertensive rats, *J. Hypertens.*, 1996, 14(7), 921-926.
19. **OGAWA N., KANETA S., JINNO Y et col.:** Comparative cardiovascular effects of KRN-2391 and other coronary vasodilators in anaesthetised open-chest dogs, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1992, 318, 36-46
20. **POPESCU L.M., MUŞAT S., TRIFAN O.C., LEABU M., POPESCU A.C., POPESCU M., HINESCU M.:** K⁺-channel openers protect myocardium against ischaemia-reperfusion injury, *Histochem. J. (a)*, 24, 574, 1992
21. **POPESCU L.M., MUŞAT S., TRIFAN O.C., LEABU M., ŢIGARET C.M., POPESCU M., POPESCU A., HINESCU M.E., MORARU I.I., DAS D.K.:** ATP-Regulated K⁺-channels openers protect the myocardium against ischaemia-reperfusion injury, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1994, in. press
22. **POPESCU L.M., MUŞAT S., TRIFAN O.C., LEABU M., HINESCU M.:** Cardioprotecția în ischemie/reperfuzie prin deschiderea canalelor de potasiu ATP dependente, *Terapeutică*, nr. 1, vol. I 17-23, 1994
23. **POTAGSA G.:** Potassium channels in the cardiovascular system, *Diabetes Res. Clin. Pharmacol.*, 1995, 28 Suppl. 91-98
24. **QUAST U.:** Potassium channels openers: pharmacological and clinical aspects, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1992, 6, 279-293
25. **TERZIC A.:** Cardiac ATP-sensitive potassium channels: regulation by intracellular nucleotides and potassium channels opening drugs, *Am. J. Physiol.*, 1995, 269, 525-545
26. **UEMATSU T., KOSUGE K., HIROSAWA S.:** Pharmacokinetics and safety of a novel, long-acting, pro-drug type potassium channel opener, Y-27152, in healthy volunteers, *J. Clin. Pharmacol.*, 1996, 36, 439 - 451.