

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 05/11/2025.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**PARTICIPAÇÃO DOS CANAIS PARA POTÁSSIO
ATIVADOS POR CÁLCIO NAS RESPOSTAS
RESPIRATÓRIAS E METABÓLICAS AO CO₂/pH
DURANTE O DESENVOLVIMENTO EM CAMUNDONGOS**

Bianca de Avila Martins

Médica Veterinária

2024

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**PARTICIPAÇÃO DOS CANAIS PARA POTÁSSIO
ATIVADOS POR CÁLCIO NAS RESPOSTAS
RESPIRATÓRIAS E METABÓLICAS AO CO₂/pH
DURANTE O DESENVOLVIMENTO EM CAMUNDONGOS**

Bianca de Avila Martins

Orientadora: Profa. Dra. Luciane Helena Gargaglioni Batalhão

Coorientador: Dr. Luis Gustavo Alexandre Patrone

Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP,
Câmpus de Jaboticabal, como parte das
exigências para a obtenção do título de
Mestre em Ciência Animal

Outubro de 2024

M386p Martins, Bianca de Avila

Papel dos canais para potássio ativados por cálcio nas respostas respiratórias e metabólicas ao CO₂/pH durante o desenvolvimento em camundongos / Bianca de Avila Martins. -- Jaboticabal, 2024

44 f. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal

Orientadora: Luciane Helena Gargaglioni

Coorientador: Luis Gustavo Alexandre Patrone

1. Fisiologia animal. 2. Sistema respiratório. 3. Canais iônicos. 4. Biologia do desenvolvimento. I. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA
DISSERTAÇÃO:

PARTICIPAÇÃO DOS CANAIS PARA POTÁSSIO ATIVADOS POR CÁLCIO
NAS RESPOSTAS RESPIRATÓRIAS E METABÓLICAS AO CO₂/pH
DURANTE O DESENVOLVIMENTO EM CAMUNDONGOS

AUTORA: BIANCA DE AVILA MARTINS

ORIENTADORA: LUCIANE HELENA GARGAGLIONI BATALHÃO

COORIENTADOR: LUIS GUSTAVO ALEXANDRE PATRONE

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciência
Animal, área: Fisiologia e Bem Estar Animal pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. LUCIANE HELENA GARGAGLIONI BATALHÃO (Participação
Presencial) Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal / FCAV UNESP
Jaboticabal

Documento assinado digitalmente
gov.br LUCIANE HELENA GARGAGLIONI BATALHÃO
Data: 11/11/2024 09:48:16-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. MATEUS RAMOS AMORIM (Participação Presencial)
Departamento de Fisiologia / FORP USP Ribeirão Preto/SP

Documento assinado digitalmente
gov.br MATEUS RAMOS AMORIM
Data: 19/11/2024 08:49:21-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. PEDRO LOURENÇO KATAYAMA (Participação Presencial)
Departamento de Fisiologia e Patologia / FOAr UNESP Araraquara

Documento assinado digitalmente
gov.br PEDRO LOURENÇO KATAYAMA
Data: 19/11/2024 08:15:39-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Jaboticabal, 05 de novembro de 2024

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Bianca de Avila Martins – nascida em 28 de junho a 1997, natural de Arujá – SP, filha de Elisangela Ribeiro de Avila Martins e de João Carlos Martins, ingressou no curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Campus de Araçatuba – FMVA, em fevereiro de 2015. Durante o período de graduação a aluna realizou estágios nas disciplinas de anatomia, radiografia e fisiologia, além da participação de 2 anos em Empresa Jr. de prestação de serviços à comunidade da cidade de Araçatuba – SP. O estágio curricular foi realizado na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Campus de Araçatuba – FMVA, no Laboratório de Fisiologia, coordenado pela Prof.(a) Dr.(a) Gisele Zoccal Mingoti, sob orientação do Prof. Dr. Guilherme de Paula Nogueira. Colou grau em janeiro de 2022 e recebeu o título de Médica Veterinária. Em junho de 2022 iniciou o curso de Mestrado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal no Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal na Universidade Estadual Paulista – UNESP Campus Jaboticabal – FCAV, onde foi bolsista CNPq, realizando seu Exame Geral de Qualificação em 12 de julho de 2023.

Dedico todo e qualquer sucesso meu aos meus pais, que, sob muito sol,
me fizeram chegar aqui pela sombra e com água fresca.

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo, agradeço a quem me lê e me oferece seu tempo, pois denota a importância do meu trabalho, validando meu esforço.

Agradeço aos meus maiores apoiadores, meus pais, Elisangela e João Carlos, por todo o suporte ao longo da minha jornada. Tudo o que conquistei e cada conhecimento adquirido foram possíveis graças ao seu apoio e aos valores que me ensinaram, como força e resiliência, além de coragem para seguir meus sonhos. Também sou muito grata aos meus irmãos, Beatriz e Guilherme, que sempre acreditaram em mim, comemoraram nas vitórias e foram meu apoio nas derrotas.

Agradeço ao Lucas, meu companheiro, que no último ano me acompanhou em todos os momentos, me ajudando sempre que possível. Me trouxe nesse tempo grande alegria, o que me permitiu crescer e melhorar diversos aspectos da minha vida.

À minha psicóloga Bianca, por um ano de avanços significativos na minha saúde mental e por uma relação profunda que me permitiu crescer pessoal e profissionalmente. Agradeço também à Dra. Isabela, psiquiatra, que com dedicação e competência nos acompanhou nesse resgate. Sem o trabalho das duas, este trabalho não teria sido possível.

Impreterivelmente, agradeço à minha orientadora, Dra. Luciane Gargaglioni, pela confiança que me foi concedida ao ser responsável por esse trabalho, pelo incentivo diário a ser uma profissional e uma pessoa melhor. Me apoiou nas dificuldades, compreendeu os momentos mais difíceis, ajudou, e sempre estimulou não só a mim, mas todo o grupo, tenho certeza que digo por todos ao dizer que sou muito grata pela oportunidade de ser sua aluna! Admiro muito a mulher, pesquisadora, mãe, e amiga que você é!

Agradeço também ao meu coorientador, Luis Gustavo, que me passou muito, e tão valioso conhecimento ao longo desses dois anos, sem dúvidas muito importante para o meu futuro como pesquisadora. Sou muito grata pela oportunidade e o esforço envolvido.

No Laboratório de Fisiologia, encontrei pessoas que me acolheram desde o início do curso — colegas de pós, funcionários e professores. Além das relações profissionais, ganhei grandes amizades que me motivaram a continuar, pelo apoio emocional, ajuda prática no laboratório e troca de conhecimento. Agradeço a vocês, Sofia, João Vitor, Camila, Isabela e Isabelle, por tornarem meu trabalho mais leve, aceitando minhas peculiaridades e sempre oferecendo apoio intelectual e emocional, sou muito grata por termos a salinha, caótica e aconchegante. Agradeço especialmente à Mariana, que admiro profundamente e que esteve ao meu lado em tantos momentos, compartilhando projetos, ideias, desafios, soluções e sentimentos. Sua companhia foi essencial para que eu chegasse até aqui.

Agradeço ao técnico Euclides por tamanho suporte ao longo desse trabalho, sempre disposto a ajudar no cuidado com os animais.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelo apoio financeiro e bolsa concedida (CNPq) (processo nº 131343/2022-0), que possibilitou a conclusão desse trabalho com sucesso.

À Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP e o Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal pelo ensino e estrutura necessários para a execução do meu trabalho.

SUMÁRIO

PARTICIPAÇÃO DOS CANAIS PARA POTÁSSIO ATIVADOS POR CÁLCIO NAS RESPOSTAS RESPIRATÓRIAS AO CO₂/pH DURANTE O DESENVOLVIMENTO EM CAMUNDONGOS.....	6
RESUMO	6
CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	8
INTRODUÇÃO	8
Revisão da Literatura.....	10
Desenvolvimento do sistema respiratório	10
Quimiossensibilidade	13
Canais para potássio ativados por cálcio.....	17
Referência Bibliográfica	24
CAPÍTULO 2 – ROLE OF BK CHANNEL IN THE RESPIRATORY AND METABOLIC RESPONSES TO CO₂/pH DURING DEVELOPMENT IN MALE AND FEMALE MICE.....	34
Abstract.....	34
Methods	37
Determination of ventilation in neonates	39
Determination of ventilation in juveniles (P30) and adults (P80)	40
Determination of metabolic rate	42
Experimental protocols.....	42
Data analysis	43
Results	44
Mortality rate	44
Body mass gain	44
Motor reflexes	45
<i>Evaluation of ventilation and metabolism during normocapnia and hypercapnia in neonatal (P0-1, P6-7 and P12-13) wildtype, heterozygous and knockout mice for BK channels</i>	<i>46</i>
<i>Evaluation of ventilation and metabolism during normocapnia and hypercapnia in juvenile (P30) and adult (P80) wildtype, heterozygous and knockout mice for BK channels</i>	<i>58</i>

Discussion 65

References 69

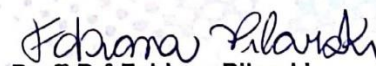
CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

C E R T I F I C A D O

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado **"Participação dos canais para potássio ativados por cálcio nas respostas respiratórias ao CO₂/pH e à hipóxia durante o desenvolvimento em camundongos"**, protocolo nº 9486/22, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Luciane Helena Gargaglione Batalhão, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 15 de fevereiro 2023.

Vigência do Projeto	16/02/2023 a 01/12/2024
Espécie / Linhagem	<i>Mus musculus</i> – C57BL/6
Nº de animais	120
Peso / Idade	0-1 dia (2g); 6-7 dias (6g); 12-13 dias (10g); 27-28 dias(15g); 56-57 dias (25g)
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	Biotério Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal - FCAV/Unesp

Jaboticabal, 15 de fevereiro de 2023.


Profª Drª Fabiana Pilarski
Coordenadora – CEUA

PARTICIPAÇÃO DOS CANAIS PARA POTÁSSIO ATIVADOS POR CÁLCIO NAS RESPOSTAS RESPIRATÓRIAS AO CO₂/pH DURANTE O DESENVOLVIMENTO EM CAMUNDONGOS

RESUMO

Os canais para potássio ativados por cálcio (BK) são fundamentais para a regulação da excitabilidade celular e estão amplamente presentes nos tecidos de mamíferos, incluindo o sistema nervoso central (SNC). No SNC, esses canais estão localizados nos neurônios quimiossensíveis do locus coeruleus (LC), região importante para a detecção de CO₂/pH e para o controle da respiração. A ativação dos canais BK, promovida por um aumento na concentração de cálcio intracelular, resulta na redução da excitabilidade neuronal em resposta à hipercapnia, funcionando como um mecanismo de "freio" nas respostas ventilatórias frente a níveis elevados de CO₂. Durante o desenvolvimento pós-natal, a resposta ventilatória ao CO₂ passa por fases críticas, com destaque para o período entre os dias pós-natais 12 e 13 (P12-P13), um período chave no desenvolvimento respiratório. Nessa fase, há mudanças significativas na neurotransmissão, incluindo uma redução da atividade excitatória e um aumento na inibitória, além de alterações na expressão de canais iônicos, como os BK. Com o passar do tempo, a densidade desses canais nos neurônios do LC aumenta, o que diminui a sensibilidade desses neurônios ao CO₂ e ao pH, impactando o controle ventilatório em resposta a condições de hipercapnia e reduzindo a capacidade de resposta ao aumento de CO₂ no organismo. Estudos indicam que hormônios sexuais, como o estradiol, podem modular a função dos canais BK, o que sugere que as respostas ventilatórias podem variar entre machos e fêmeas. Essa modulação hormonal pode contribuir para diferenças sexuais no controle ventilatório, como observado em fêmeas knockout para os canais BK, que demonstram uma resposta exacerbada à hipercapnia durante o período neonatal. Esse fato sugere uma possível influência hormonal sobre a função desses canais, particularmente no desenvolvimento das respostas respiratórias ao CO₂/pH. Com base nessas observações, este estudo investiga o papel dos canais BK na modulação das respostas respiratórias e metabólicas ao CO₂/pH ao longo do desenvolvimento em camundongos, explorando as variações relacionadas ao sexo e ao genótipo. Ao investigar essas interações, o trabalho visa aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos de regulação ventilatória e suas possíveis implicações em distúrbios respiratórios associados à quimiossensibilidade.

Palavras-chave: Canalopatia, desenvolvimento, quimiorrecepção, ventilação

ABSTRACT

Calcium-activated potassium (BK) channels are essential for the regulation of cell excitability and are widely present in mammalian tissues, including the central nervous system (CNS). In the CNS, these channels are located in the chemosensitive neurons of the locus coeruleus (LC), an important region for detecting CO_2/pH and controlling respiration. Activation of BK channels, promoted by an increase in intracellular calcium concentration, results in a reduction in neuronal excitability in response to hypercapnia, acting as a “brake” mechanism on ventilatory responses to high levels of CO_2 . During postnatal development, the ventilatory response to CO_2 goes through critical phases, especially the period between postnatal days 12 and 13 (P12-P13), a key point in respiratory development. During this phase, there are significant changes in neurotransmission, including a reduction in excitatory activity and an increase in inhibitory activity, as well as changes in the expression of ion channels, such as BK. Over time, the density of these channels in LC neurons increases, which decreases the sensitivity of these neurons to CO_2 and pH, impacting ventilatory control in response to hypercapnia and reducing the ability to respond to increased CO_2 in the body. Studies indicate that sex hormones, such as estradiol, can modulate the function of BK channels, which suggests that ventilatory responses may vary between males and females. This hormonal modulation may contribute to sexual differences in ventilatory control, as observed in BK channel knockout females, which show an exacerbated response to hypercapnia during the neonatal period. This suggests a possible hormonal influence on the function of these channels, particularly in the development of respiratory responses to CO_2/pH . Based on these observations, this study investigates the role of BK channels in modulating respiratory and metabolic responses to CO_2/pH throughout development in mice, exploring variations related to sex and genotype. By investigating these interactions, the work aims to deepen knowledge about the mechanisms of ventilatory regulation and their possible implications in respiratory disorders associated with chemosensitivity.

Keywords: Channelopathy, development, chemoreception, ventilation

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) é um processo complexo que envolve uma série de mecanismos celulares e moleculares, sistematicamente organizados em diferentes etapas temporais. Esse desenvolvimento começa na fase embrionária e continua até a vida adulta. Os canais para potássio ativados por cálcio (BK) estão presentes em quase todos os tecidos de mamíferos (Bailey et al., 2019), e são fundamentais para a homeostase elétrica do organismo e manutenção das funções fisiológicas ideais. Distúrbios nesses canais podem levar a uma série de desordens em vários sistemas, como ataxia, epilepsia, hipertensão, acidente vascular cerebral, disfunção erétil, alterações hormonais, dentre outras diversas (Bailey et al., 2019; Halm et al., 2017; Meredith et al., 2004; Rüttiger et al., 2004; Sausbier et al., 2004; Tomás et al., 2008).

O genoma dos mamíferos possui mais de 70 genes responsáveis pela formação dos canais para íons de potássio (K^+), o que tem como consequência uma grande variedade de canais para esse íon, dentre eles os ativados por cálcio, os quais podem ser divididos em grupos de acordo com o seu nível de condutância: pequena (SK), intermediária (IK) e grande (BK). Os canais BK são ativados por aumentos na concentração de cálcio intracelular (Miller et al., 2000; Putnam et al., 2004; Putnam, 2010). A inibição farmacológica ou genética dos canais BK em neurônios do SNC pode modular a taxa de disparo, aumentando-a ou diminuindo-a, tanto em condições de disparo evocado quanto espontâneo. (Brenner et al., 2005; Meredith et al., 2006; Pitts, Ohta, & McMahon, 2006; Li et al., 2007; Matthews, Weible, Shah, & Disterhoft, 2008). A ativação desses canais reduz a taxa de disparo neuronal em resposta a concentrações elevadas de dióxido de carbono e íons de hidrogênio (CO_2/H^+), funcionando como um mecanismo de limitação na resposta quimiossensível neuronal (Imber et al., 2014). Quando esses canais são inibidos, ocorre um aumento na taxa de disparo dos neurônios do Locus coeruleus (LC) em resposta ao aumento de CO_2 (Imber & Putnam, 2012; Imber et al., 2014).

Estudo prévio demonstrou a ocorrência de uma maior ativação dos canais para íons de cálcio (canal para Ca^{2+} tipo L) em ratos neonatos com idade pós-natal superior a 10 dias (>P10), ao passo que a inibição desses canais em neonatos com idade inferior a P10 reduz a taxa de disparo dos neurônios do LC em resposta à hipercapnia. Além disso, o bloqueio dos canais para Ca^{2+} durante o estímulo hipercápnico aumenta a frequência de disparo dos neurônios do LC em ratos neonatos com idade superior a 10 dias, o que sugere que essa resposta de disparo apresente uma saturação, podendo representar uma via limitadora da resposta quimiossensível ao CO_2 pela ativação dos canais BK nesses neurônios (Imber; Putnam, 2012). O mecanismo proposto para sensibilidade ao CO_2 proposto por Imber e Putnam (2012) está apresentado na Figura 1.

Esse mecanismo de limitação tem sido considerado como um potencial meio de controle da resposta quimiossensível dos neurônios do LC à hipercapnia, contribuindo para um melhor entendimento de determinadas condições patofisiológicas como a apneia do sono e o transtorno do pânico (TP), uma vez que esse núcleo participa ativamente dessas condições devido à alta sensibilidade a alterações das concentrações de CO_2 e pH (Biancardi et al., 2010; Imber et al., 2018). Contudo, ainda não se sabe o papel dos canais BK na resposta quimiossensível em camundongos durante o desenvolvimento, e se essa resposta é sexo-específica.

References

- ADAMS, P. R. et al. Intracellular Ca^{2+} activates a fast voltage-sensitive K^+ current in vertebrate sympathetic neurons. **Nature**, v. 296, n. 5859, p. 746–749, 1982.
- ANCATÉN-GONZÁLEZ, C. et al. Ca^{2+} - and voltage-activated K^+ (BK) channels in the nervous system: One gene, a myriad of physiological functions. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 4, 2023.
- ANJU, T. R. et al. Neonatal hypoxic insult-mediated cholinergic disturbances in the brain stem: effect of glucose, oxygen and epinephrine resuscitation. **Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, v. 34, n. 3, p. 287–296, 2013.
- BARTLETT, D.; TENNEY, S. M. Control of breathing in experimental anemia. **Respiration Physiology**, v. 10, n. 3, p. 384–395, 1970.
- BECKER, M. N.; BRENNER, R.; ATKINSON, N. S. Tissue-specific expression of a *Drosophila* calcium-activated potassium channel. **Journal of Neuroscience**, v. 15, n. 9, p. 6250–6259, 1995.
- BIANCARDI, V. et al. Locus coeruleus noradrenergic neurons and CO drive to breathing. **Pflugers Archiv European Journal of Physiology**, v. 455, n. 6, p. 1119–1128, mar. 2008.
- BÍCEGO, K. C.; MORTOLA, J. P. Thermal tachypnea in avian embryos. **Journal of Experimental Biology**, v. 220, n.24, p. 4634–4643, 2017.
- BISSENETTE, J. M. The role of calcium-activated potassium channels in respiratory control. **Respiratory physiology & neurobiology**, v. 131, n. 1–2, p. 145–153, 2002.

BLAIN, G. M. et al. Peripheral chemoreceptors determine the respiratory sensitivity of central chemoreceptors to CO₂: Peripheral-central chemoreceptor interdependence. **The journal of physiology**, v. 588, n. Pt 13, p. 2455–2471, 2010.

BOLTON, T. B.; IMAIZUMI, Y. Spontaneous transient outward currents in smooth muscle cells. **Cell calcium**, v. 20, n. 2, p. 141–152, 1996.

BRENNER, R., et al. BK channel $\beta 4$ subunit reduces dentate gyrus excitability and protects against temporal lobe seizures. **Nature Neuroscience**, v. 8, n. 12, p. 1752-1759, 2005.

COATES, E. L.; LI, A.; NATTIE, E. E. Widespread sites of brain stem ventilatory chemoreceptors. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 75, n. 1, p. 5–14, 1993.

CONTET, C. et al. BK Channels in the Central Nervous System. 1. ed. [s.l.] **Elsevier Inc.**, v. 128, 2016.

CUI, J.; YANG, H.; LEE, U. S. Molecular mechanisms of BK channel activation. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 66, n. 5, p. 852–875, 2009.

DAVIS, S.E. et al. Postnatal developmental changes in CO₂ sensitivity in rats. **J. Appl. Physiol**, v. 101, p. 1097-1103, 2006.

DARNALL, R. A. The role of CO₂ and central chemoreception in the control of breathing in the fetus and the neonate. **Respiratory physiology & neurobiology**, v. 173, n. 3, p. 201–212, 2010.

DEL NEGRO, C. A. et al. Sodium and calcium current-mediated pacemaker neurons and respiratory rhythm generation. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 25, n. 2, p. 446–453, 2005.

DEL NEGRO, C. A.; FUNK, G. D.; FELDMAN, J. L. Breathing matters. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 19, n. 6, p. 351–367, 2018.

ECHEVERRÍA, F. et al. Large conductance voltage-and calcium-activated K⁺ (BK) channel in health and disease. **Frontiers in pharmacology**, v. 15, 2024.

FAGERBERG, L. et al. Analysis of the human tissue-specific expression by

genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. **Molecular and Cellular Proteomics**, v. 13, n. 2, p. 397–406, 2014.

FILOSA, J. A.; PUTNAM, R. W. Multiple targets of chemosensitive signaling in locus coeruleus neurons: role of K⁺ and Ca²⁺ channels. **American journal of physiology. Cell physiology**, v. 284, n. 1, p. C145-55, 2003.

FORSTER, H. V. et al. The carotid chemoreceptors are a major determinant of ventilatory CO₂ sensitivity and of PaCO₂ during eupneic breathing. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 605, p. 322–326, 2008.

FORSTER, H. V.; SMITH, C. A. Contributions of central and peripheral chemoreceptors to the ventilatory response to CO₂/H⁺. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 108, n. 4, p. 989–994, 2010.

GAO, J. et al. A novel role of uricosuric agent benzbromarone in BK channel activation and reduction of airway smooth muscle contraction. **Molecular pharmacology**, v. 103, n. 4, p. 241–254, 2023.

GREER, J. J.; SMITH, J. C.; FELDMAN, J. L. Respiratory and locomotor patterns generated in the fetal rat brain stem-spinal cord in vitro. **Journal of neurophysiology**, v. 67, n. 4, p. 996–999, 1992.

GREER, J. J.; FUNK, G. D.; BALLANYI, K. Preparing for the first breath: prenatal maturation of respiratory neural control: Prenatal respiratory development. **The journal of physiology**, v. 570, n. Pt 3, p. 437–444, 2006.

GRIMM, P. R.; SANSOM, S. C. BK channels and a new form of hypertension. **Kidney International**, v. 78, n. 10, p. 956–962, 2010.

HALDANE, J. S.; PRIESTLEY, J. G. The regulation of the lung-ventilation. **The journal of physiology**, v. 32, n. 3–4, p. 225–266, 1905.

HALM, S. T. et al. Survival and growth of C57BL/6J mice lacking the BK channel, Kcnma1: lower adult body weight occurs together with higher body fat. **Physiological Reports**, v. 5, n. 4, 2017.

HARTZLER, L.; DEAN, J. B.; PUTNAM, R. W. Effects of hypercapnic acidosis on action potential properties of locus coeruleus neurons from the neonatal rat. **FASEB journal: official publication of the Federation of American**

Societies for Experimental Biology, v. 21, n. 6, 2007.

HIRUKAWA, K. et al. Electrophysiological properties of a novel Ca^{2+} -activated K^+ channel expressed in human osteoblasts. **Calcified Tissue International**, v. 83, n. 3, p. 222–229, 2008.

HULL, C. A. et al. Hyperpolarization induces a long-term increase in the spontaneous firing rate of cerebellar Golgi cells. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 33, n. 14, p. 5895–5902, 2013.

HUNSBERGER, M. S., AND MYNLIEFF, M. BK potassium currents contribute differently to action potential waveform and firing rate as rat hippocampal neurons mature in the first postnatal week. **J. Neurophysiology**, v. 124, n. 3, p. 703–714, 2020.

IMBER, A. N.; PUTNAM, R. W. Postnatal development and activation of L-type Ca^{2+} currents in locus ceruleus neurons: Implications for a role for Ca^{2+} in central chemosensitivity. **Journal of Applied Physiology**, v. 112, n. 10, p. 1715–1726, 2012.

IMBER, A. N. et al. A HCO_3^- -dependent mechanism involving soluble adenylyl cyclase for the activation of Ca^{2+} currents in locus coeruleus neurons. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1842, n. 12, p. 2569–2578, 2014.

IMBER, A. N. et al. The role of Ca^{2+} and BK channels of locus coeruleus (LC) neurons as a brake to the CO_2 chemosensitivity response of rats. **Neuroscience**, v. 381, p. 59–78, 15 jun. 2018.

JANSEN, A. H.; CHERNICK, V. Fetal breathing and development of control of breathing. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 70, n. 4, p. 1431–1446, 1991a.

KNAUS, H. G. et al. Distribution of high-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels in rat brain: targeting to axons and nerve terminals. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 16, n. 3, p. 955–963, 1996.

KOIZUMI, H. et al. Structural-functional properties of identified excitatory and inhibitory interneurons within pre-Bötzinger complex respiratory microcircuits. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 33, n. 7, p. 2994–3009, 2013.

LIU, Y.; WONG-RILEY, M. Neuroanatomical and physiological changes in the medullary respiratory network during development. **Journal of Neurobiology**, v. 51, n. 2, p. 91–104, 2002.

LIU, Y.; WONG-RILEY, M. Expression of brain-derived neurotrophic factor in the medullary respiratory centers during development. **Neuroscience Letters**, v. 345, n. 2, p. 107–110, 2003.

LIU, Q.; WONG-RILEY, M. T. T. Postnatal developmental expressions of neurotransmitters and receptors in various brain stem nuclei of rats. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 98, n. 4, p. 1442–1457, 2005.

MACDONALD, S. H. F. et al. Increased large conductance calcium-activated potassium (BK) channel expression accompanied by STREX variant downregulation in the developing mouse CNS. **BMC developmental biology**, v. 6, n. 1, p. 37, 2006.

MANZANARES, D. et al. Salathe Functional apical large conductance, Ca^{2+} -activated, and voltage-dependent K^{+} channels are required for maintenance of airway surface liquid volume. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, p. 19830–19839, 2011.

MATTHEWS, E. A., WEIBLE, A. P., SHAH, S., & DISTERHOFT, J. F. The BK-mediated fAHP is modulated by learning a hippocampus-dependent task. **PNAS Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 39, p. 15154–15159, 2008.

MEREDITH, A. L. et al. Overactive bladder and incontinence in the absence of the BK large conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 35, p. 36746–36752, 2004.

MEREDITH, A. L. et al. BK calcium-activated potassium channels regulate circadian behavioral rhythms and pacemaker output. **Nature Neuroscience**, v. 9, p. 1041–1049, 2006.

MEREDITH, A. Investigation of ion channel structure using uorescence spectroscopy. In: **Handbook of Ion Channels**. [s.l.] CRC Press, 2015a. p. 133–154.

MILLER, C. An overview of the potassium channel family. **Genome biology**, v. 1, n. 4, p. REVIEWS0004, 2000b.

MITCHELL, G. S. The effect of hypoxia on the control of respiration. **Journal of Physiology**, v. 166, n. 2, p. 283–298, 1963.

MULKEY, D. K. et al. Respiratory control by ventral surface chemoreceptor neurons in rats. **Nature neuroscience**, v. 7, n. 12, p. 1360–1369, 2004.

NATTIE, E. CO₂, brainstem chemoreceptors and breathing. **Progress in neurobiology**, v. 59, n. 4, p. 299–331, 1999a.

NATTIE, E. E.; LI, A. CO₂ dialysis in nucleus tractus solitarius region of rat increases ventilation in sleep and wakefulness. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 92, n. 5, p. 2119–2130, 2002b.

NICHOLS, N. L. et al. Intrinsic chemosensitivity of individual nucleus tractus solitarius (NTS) and locus coeruleus (LC) neurons from neonatal rats. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 605, p. 348–352, 2008.

ONIMARU, H.; BALLANYI, K.; HOMMA, I. Contribution of Ca²⁺-dependent conductances to membrane potential fluctuations of medullary respiratory neurons of newborn rats in vitro. **The journal of physiology**, v. 552, n. Pt 3, p. 727–741, 2003.

ONIMARU, H.; IKEDA, K.; KAWAKAMI, K. CO₂-sensitive preinspiratory neurons of the parafacial respiratory group express Phox2b in the neonatal rat. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 28, n. 48, p. 12845–12850, 2008.

OYAMADA, Y. et al. Respiration-modulated membrane potential and chemosensitivity of locus coeruleus neurones in the *in vitro* brainstem-spinal cord of the neonatal rat. **The journal of physiology**, v. 513, n. 2, p. 381–398, 1998.

PAGLIARDINI, S.; REN, J.; GREER, J. J. Ontogeny of the pre-Bötzinger complex in perinatal rats. **The Journal of neuroscience: the official journal of the**

Society for Neuroscience, v. 23, n. 29, p. 9575–9584, 2003.

PAN, L. G. et al. Important role of carotid afferents in control of breathing. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 85, n. 4, p. 1299–1306, 1998.

PATRONE, L. G. et al. The Ca^{2+} -activated K^+ channels play a braking role in locus coeruleus neurons during CO_2 exposure. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 28, n. S1, 2014.

PATRONE, L. G. A. et al. Sex- and age-specific respiratory alterations induced by prenatal exposure to the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in rats. **British journal of pharmacology**, v. 180, n. 13, p. 1766–1789, 2023.

REKLING, J. C.; FELDMAN, J. L. PREBÖTZINGER COMPLEX AND PACEMAKER NEURONS: Hypothesized site and kernel for respiratory rhythm generation. **Annual review of physiology**, v. 60, n. 1, p. 385–405, 1998.

RUFFAULT, P.-L. et al. The retrotrapezoid nucleus neurons expressing Atoh1 and Phox2b are essential for the respiratory response to CO_2 . **eLife**, v. 4, 2015.

RÜTTIGER, L. et al. Deletion of the Ca^{2+} -activated potassium (BK) α -subunit but not the $\text{BK}\beta 1$ -subunit leads to progressive hearing loss. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 35, p. 12922–12927, 2004.

SAUSBIER, M. et al. Cerebellar ataxia and Purkinje cell dysfunction caused by Ca^{2+} -activated K^+ channel deficiency. 2004.

SAUSBIER, M. et al. Elevated blood pressure linked to primary hyperaldosteronism and impaired vasodilation in BK channel-deficient mice. **Circulation**, v. 112, n. 1, p. 60–68, 2005.

SAUSBIER, U. et al. Ca^{2+} -activated K^+ channels of the BK-type in the mouse brain. **Histochemistry and cell biology**, v. 125, n. 6, p. 725–741, 2006.

SMITH, J. C. et al. Pre-Bötzinger complex: A brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. **Science (New York, N.Y.)**, v. 254, n. 5032, p. 726–729, 1991.

SOLOMON, I. C.; EDELMAN, N. H.; NEUBAUER, J. A. Pre-Bötzinger complex functions as a central hypoxia chemosensor for respiration in vivo. **Journal of neurophysiology**, v. 83, n. 5, p. 2854–2868, 2000. STUNDEN, C. E. et al. Development of in vivo ventilatory and single chemosensitive neuron responses to hypercapnia in rats. **Respir. Physiol.**, v. 127, p. 135–155, 2001.

TAKAKURA, A. C. T. et al. Peripheral chemoreceptor inputs to retrotrapezoid nucleus (RTN) CO₂-sensitive neurons in rats: RTN and chemoreception. **The journal of physiology**, v. 572, n. Pt 2, p. 503–523, 2006.

TAKAKURA, A. C. et al. GABAergic pump cells of solitary tract nucleus innervate retrotrapezoid nucleus chemoreceptors. **Journal of neurophysiology**, v. 98, n. 1, p. 374–381, 2007.

TAKAKURA, A. C. et al. Phox2b-expressing retrotrapezoid neurons and the integration of central and peripheral chemosensory control of breathing in conscious rats: Phox2b-expressing retrotrapezoid neurons and the chemoreflex. **Experimental physiology**, v. 99, n. 3, p. 571–585, 2014.

THOMAS, S. A.; MATSUMOTO, A. M.; PALMITER, R. D. Noradrenaline is essential for mouse fetal development. **Nature**, v. 374, n. 6523, p. 643–646, 1995.

VALVERDE MA, et al. Acute activation of Maxi-K channels (hSlo) by estradiol binding to the beta subunit. **Science**. v. 285, n. 5435, p. 1929–1931, 1999.

VIEMARI, J. C. et al. Phox2a gene, A6 neurons, and noradrenaline are essential for development of normal respiratory rhythm in mice. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 24, n. 4, p. 928–937, 2004.

VIEMARI, J. C. et al. Ret deficiency in mice impairs the development of A5 and A6 neurons and the functional maturation of the respiratory rhythm. **The European journal of neuroscience**, v. 22, n. 10, p. 2403–2412, 2005.

WANG, S. et al. Phox2b-expressing retrotrapezoid neurons are intrinsically responsive to H⁺ and CO₂. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 33, n. 18, p. 7756–7761, 2013.

WANG, W.; RICHERSON, G. B. Development of chemosensitivity of rat medullary raphe neurons. **Neuroscience**, v. 90, n. 3, p. 1001–1011, 1999b.

WILLIAMS, J. T.; MARSHALL, K. C. Membrane properties and adrenergic responses in locus coeruleus neurons of young rats. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 7, n. 11, p. 3687–3694, 1987.

WILLIAMS, J. T. et al. Membrane properties of rat locus coeruleus neurones. **Neuroscience**, v. 13, n. 1, p. 137–156, 1984.

WONG-RILEY, M. T. T.; LIU, Q. Neurochemical and physiological correlates of a critical period of respiratory development in the rat. **Respiratory physiology & neurobiology**, v. 164, n. 1–2, p. 28–37, 2008.

YANG, Y. et al. Function of BK^{Ca} channels is reduced in human vascular smooth muscle cells from han chinese patients with hypertension. **Hypertension**, v. 61, n. 2, p. 519–525, 2013.