

SIMPOSIO 16.
ACOPLAMIENTO EXCITO-CONTRÁCTIL
EN EL MIOCARDIO

MEDICINA (Buenos Aires) 2004; 64 (Supl. II): 66-68

ACOPLAMIENTO EXCITO-CONTRÁCTIL (AEC) EN EL CORAZÓN NORMAL E INSUFICIENTE

MARTÍN G. VILA PETROFF

Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Ciencias Médicas, La Plata, Argentina.

En el AEC del corazón sano, el Ca^{2+} que entra por los canales L durante la despolarización, libera una cantidad aun mayor de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático (RS) que provee la mayor parte del Ca^{2+} para la activación de los miofilamentos. Durante la relajación el Ca^{2+} liberado por el RS es recapturado por la bomba de Ca^{2+} del RS, la SERCA2, y el Ca^{2+} que ingresó por los canales L, es extruido por el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX). El corazón insuficiente se caracteriza, entre otras cosas, por una alteración del AEC, fundamentalmente a nivel del manejo del Ca^{2+} intracelular que lleva a una disminución del Ca^{2+} sistólico y un aumento del Ca^{2+} diastólico, resultando en una disfunción contráctil. Esta regulación anormal del Ca^{2+} intracelular se ha atribuido a una alteración en la carga y en la liberación de Ca^{2+} por el RS, que se originan a su vez en la disminución de la actividad y expresión de la SERCA2a, y en la sobreexpresión del NCX. Un aspecto importante de la disfunción contráctil del co-

razón insuficiente es que ésta se hace más pronunciada a medida que aumenta la frecuencia de estimulación. En tanto que en el corazón normal, el aumento de frecuencia de estimulación produce un aumento de la contractilidad asociado con un aumento del Ca^{2+} intracelular (relación fuerza frecuencia positiva o escalera positiva), en el corazón insuficiente la relación fuerza frecuencia es chata o negativa y ha sido relacionada directamente con las alteraciones en la expresión de las proteínas involucradas en el manejo del Ca^{2+} intracelular que presentan los miocitos insuficientes. En miocitos aislados de corazones insuficientes se han encontrado además, niveles aumentados de Na^+ intracelular que podrían tener un fuerte impacto sobre el funcionamiento del NCX y sobre la contractilidad. En este estudio examinaremos la contribución relativa de los distintos componentes del AEC en el fenómeno de la escalera de corazones sanos e insuficientes.

ROL DE LA FOSFORILACIÓN DE PROTEÍNAS DEL RETÍCULO SARCOPLASMÁTICO
(FOSFOLAMBAN Y RECEPTOR DE RIANODINA) EN EL ACOPLAMIENTO ÉXCITO-CONTRÁCTIL
(AEC) EN EL MIOCARDIO

CECILIA MUNDIÑA-WEILENMANN

Centro de Investigaciones Cardiovasculares. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.

Varias de las proteínas del retículo sarcoplasmático (RS) cardíaco participantes en el AEC, están sujetas a reacciones de fosforilación. Entre ellas, la fosfolamban (PLN), cuyo estado de fosforilación regula la actividad de la bomba de Ca^{2+} del RS (SERCA2a), y el receptor de rianodina o canal liberador de Ca^{2+} de RS (RyR). La PLN se fosforila por PKA y CaMKII en 2 sitios consecutivos, Ser-16 y Thr-17, y cuando esto ocurre desaparece la inhibición que ejerce esta proteína sobre la SERCA2a. Como consecuencia, el RS retoma el Ca^{2+} citosólico a mayor velocidad lo que lleva a una aceleración de la relajación miocárdica. El RyR presenta varios sitios de

fosforilación para la CaMKII y se ha descrito un solo sitio para la PKA, Ser-2809, también compartido con la CaMKII. La función de la fosforilación del RyR es aún controvertida. Se ha descrito que la fosforilación aumenta o disminuye la probabilidad de apertura del RyR por Ca^{2+} . Esto podría conducir a una mayor o menor liberación de Ca^{2+} durante la contracción miocárdica pero también a una mayor o menor pérdida de Ca^{2+} del RS en diástole. La regulación de la pérdida en diástole es uno de los determinantes de la carga de Ca^{2+} del RS y en consecuencia del Ca^{2+} disponible para ser liberado en cada latido. La estimulación β -adrenérgica es un

modulador fisiológico muy importante del AEC que ejerce sus efectos a través de la activación de la PKA, pero también de la CaMKII como consecuencia del aumento del Ca^{2+} intracelular que produce. A través del uso de anticuerpos específicos para cada epitope fosforilado

se describirá la contribución relativa de la fosforilación dependiente de PKA y CaMKII a la fosforilación total de PLN y RyR y su consecuencia funcional, en la regulación β -adrenérgica de la contractilidad y relajación miocárdicas.

ESTIRAMIENTO DEL MÚSCULO CARDÍACO: CONTROL AUTOCRINO/PARACRINO DE LA CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA

NÉSTOR GUSTAVO PÉREZ

Centro de Investigaciones cardiovasculares, Facultad de Ciencias Médicas de La Plata (UNLP)

El estiramiento del miocárdico provoca un aumento de la fuerza desarrollada que ocurre típicamente en dos fases: una rápida inicial y una lenta posterior. La primera fase, inmediata, se ha atribuido a un aumento de la respuesta al Ca^{2+} de las proteínas contráctiles y constituiría la base del mecanismo de Frank-Starling del corazón. La segunda fase, de desarrollo gradual, es debida a un aumento del «transient» de Ca^{2+} intracelular y ha sido denominada segunda fase de fuerza (SFF) post-estiramiento. Durante los últimos años hemos intentado caracterizar los mecanismos que subyacen al desarrollo de la SFF, habiendo obtenido suficiente evidencia expe-

rimental como para sugerir que representaría la contraparte mecánica de un mecanismo autocrino/paracrino disparado por el estiramiento. De acuerdo a nuestros resultados, la secuencia hipotética de eventos post-estiramiento comenzaría con la liberación de angiotensina II preformada, la cual promovería la liberación de endotelina endógena, que actuando a través de receptores tipo ET_A , activaría al intercambiador Na^+/H^+ , incrementando la concentración de Na^+ intracelular y favoreciendo así el modo inverso del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, con el consecuente aumento del «transient» de Ca^{2+} y de la contractilidad miocárdica.

MODULACIÓN DEL ACOPLAMIENTO EXCITO-CONTRÁCTIL CARDIACO POR PROTEÍNAS ACCESORIAS DEL RECEPTOR DE RYANODINA

HÉCTOR H. VALDIVIA

University of Wisconsin Medical School, Madison, WI, USA.

El receptor de ryanodina (RyR) es el canal liberador de calcio del retículo sarcoplasmático que produce la elevación de calcio citoplasmático necesaria para producir una contracción muscular. El RyR es una megaproteína de ~2 millones de Daltons que, además de poseer una gran variedad de sitios reguladores intrínsecos, se une a ciertas proteínas citosólicas (sorcina, calmodulina, FKBP12) y luminales (triadina, juntina y calsecuestrina) que regulan su función y son a la vez reguladas por una gran variedad de estímulos. Este gran complejo proteico puede describirse entonces como la «unidad liberadora de calcio», con el RyR como procesador central de señales (principalmente calcio) y sus proteínas accesorias como «ajustadores» de esas señales. ¿Pero qué tan importante es este «ajuste» de señales? ¿Puede el RyR operar adecuadamente pres-

cindiendo de sus proteínas accesorias? Evidencia reciente sugiere que sorcina, calmodulina y FKBP12 son indispensables para el funcionamiento del RyR: en su ausencia, el RyR presenta tremenda avidez para responder a calcio y su función mas característica, la «liberación de calcio inducida por calcio» (CICR), se torna inestable y regenerativa, llevando al vaciamiento de depósitos y a la inundación del citosol con calcio. Por otra parte, el complejo ternario triadina-juntina-calsecuestrina parece actuar como un sensor de calcio intraluminal y regular al RyR de acuerdo a esta señal. Por lo tanto, aún cuando una gran variedad los módulos de regulación son parte intrínseca del RyR, este último se une a proteínas accesorias que agregan otra capa de versatilidad (y complejidad) a la actividad final de este canal.

MOVIMIENTOS IÓNICOS Y ROL DE LOS CANALES DE K⁺ DEPENDIENTES DE ATP EN LA SOBRECARGA DE CA²⁺ EN LA ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN

ELENA C. LASCANO

Departamento de Ciencias Fisiológicas, Farmacológicas y Bioquímicas, Universidad Favaloro, Buenos Aires

Durante la isquemia y la reperfusión ocurren perturbaciones del equilibrio iónico que producen disfunción contráctil y alteraciones eléctricas que pueden desencadenar arritmias. La isquemia aumenta la acidosis intracelular debido al metabolismo anaeróbico, induciendo el intercambio de H⁺ por Na⁺ a través del intercambiador Na⁺/H⁺ e incrementando el Na⁺ intracelular por la imposibilidad de su eliminación a través de la bomba Na⁺-K⁺. Asimismo, se produce sobrecarga de Ca²⁺ porque el intercambiador Na⁺/Ca²⁺ y la bomba de Ca²⁺ sarcolemal y reticular se encuentran deprimidos. Durante la reperfusión se normaliza el pH provocando la entrada de Na⁺. Simultáneamente, se reactiva el intercambiador Na⁺/Ca²⁺ cuando todavía no se ha resuelto el exceso de Na⁺ por insuficiente actividad de la bomba de Na⁺-K⁺. Esta situación determina el funciona-

miento en reversa del intercambiador Na⁺/Ca²⁺ produciendo eflujo de Na⁺ e influjo de Ca²⁺ con lo que se refuerza la sobrecarga de Ca²⁺.

Uno de los mecanismos que tiene la célula cardíaca para evitar el exceso de Ca²⁺ durante la isquemia y el comienzo de la reperfusión es la repolarización temprana mediada por los canales de K⁺ dependientes de ATP (KATP). Al disminuir el ATP durante la isquemia, el aumento de eflujo de K⁺ por apertura de los KATP determina un acortamiento del potencial de acción que redundará en una restricción al influjo de Ca²⁺. En ovejas, la isquemia reduce la duración del potencial de acción en un 50%, y se ha comprobado que la concomitante disminución de la entrada de Ca²⁺ protegería contra la disfunción mecánica postisquémica en animales conscientes sometidos a una isquemia reversible.