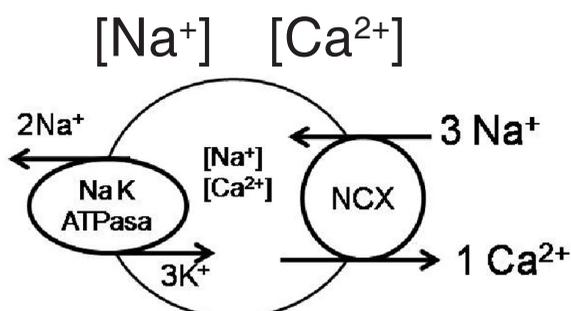
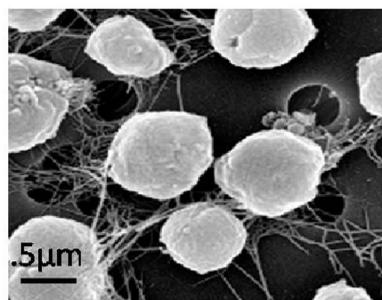


CONTROLANDO AL CALCIO

El Ca^{2+} está presente en las células desde la fertilización hasta su muerte, transportando corriente y siendo uno de los principales mediadores intracelulares. La $[\text{Ca}^{2+}]_i$ intracelular (i), 100 nmoles, varios órdenes de magnitud menor a la extracelular (e), es muy controlada debido a las consecuencias de su elevación que le otorgan la fama de "ion peligroso". El intercambiador Na/Ca (NCX) es uno de los principales reguladores y utilizando la energía de la diferencia de $[\text{Na}^+]_e - [\text{Na}^+]_i$ por la Na/K ATPasa, intercambia 3 Na^+ del extracelular con 1 Ca^{2+} intracelular (figura superior).



Genes en los cromosomas 2, 14 y 19 codifican respectivamente el NCX1 expresado en numerosos tejidos, el NCX2 en cerebro y el NCX3 en cerebro y músculo esquelético. En la fase de despolarización del potencial de acción o en condiciones anormales como la isquemia y la anoxia, que despolarizan la célula y aumentan la $[\text{Na}^+]_i$, el NCX cambia su operatividad a un modo inverso, en forma transitoria en un caso y permanente en el otro. En la isquemia con actividad de bomba de Na/K disminuida (no se sintetiza ATP) el NCX expulsa Na^+ e ingresa Ca^{2+} a la célula, un fósforo encendiendo la mecha de mecanismos que pueden llevar a la muerte celular. Si mucho es malo, poco es bueno, como en el bloqueo parcial de la Na/K ATPasa por los cardiotónicos con un aumento modesto en la $[\text{Na}^+]_i$, suficiente para invertir al NCX y aumentar la $[\text{Ca}]_i$ con mejora en la contractilidad, ¡Eureka!, el mecanismo de acción de una droga conocida desde el siglo XVIII. Sin embargo, la inhibición del NCX con carvedilol no ha sido útil en la cardiomiopatía chagásica. La estructura del NCX fue revelada, como una paradoja, a partir de una archa, el *Methanococcus jannaschii* (figura inferior) de la clase *Thermoplasmata*; maravillas de la resistencia, prosperando en ambientes ácidos y con alta temperatura, respiran azufre y carbono orgánico, con una membrana de lipoglicanos tetra-éter responsable de la estabilidad ácida y térmica de la membrana, la resistencia a la proteólisis y solventes, y de allí la ventaja de estudiar sus proteínas por cristalografía de rayos X. Es un dímero simétrico con 10 segmentos transmembrana que alternan entre dos conformaciones, una extracelular para unir 3 Na^+ y uno para el Ca^{2+} intracelular y las hélices de los segmentos formando un sendero para el Na^+ y otro para el Ca^{2+} , que junto a la bomba de Na/K juegan un *ping pong* iónico en la escala temporal del milisegundo del cual depende en gran parte nuestra vida.



Liao J, Li H, Zeng W, Sauer DB, Belmares R, Jiang Y. Structural insight into the ion-exchange mechanism of the sodium/calcium exchanger. *Science* 2012, 335: 686-90. Giladi M, Shor R, Lisnyansky M, Khananshvili D. Structure-functional basis of ion transport in NCX proteins. *Int J Mol Sci* 2016; 17. pii: E1949. <https://www.google.com.ar/search?q=Methanococcus+jannaschii&espv>. Tashiro M, Watanabe Y, Yamakawa T, et al. Suppressive effect of carvedilol on $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange current in isolated guinea-pig cardiac ventricular myocytes. *Pharmacology* 2016; 99: 40-7. Martí-Carvajal AJ, Kwong JS. Pharmacological interventions for treating heart failure in patients with Chagas cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD009077. doi: 10.1002/14651858.CD009077.pub3.

Comentarios a Basilio A. Kotsias, kotsias@retina.ar