

Physiological Mini Reviews

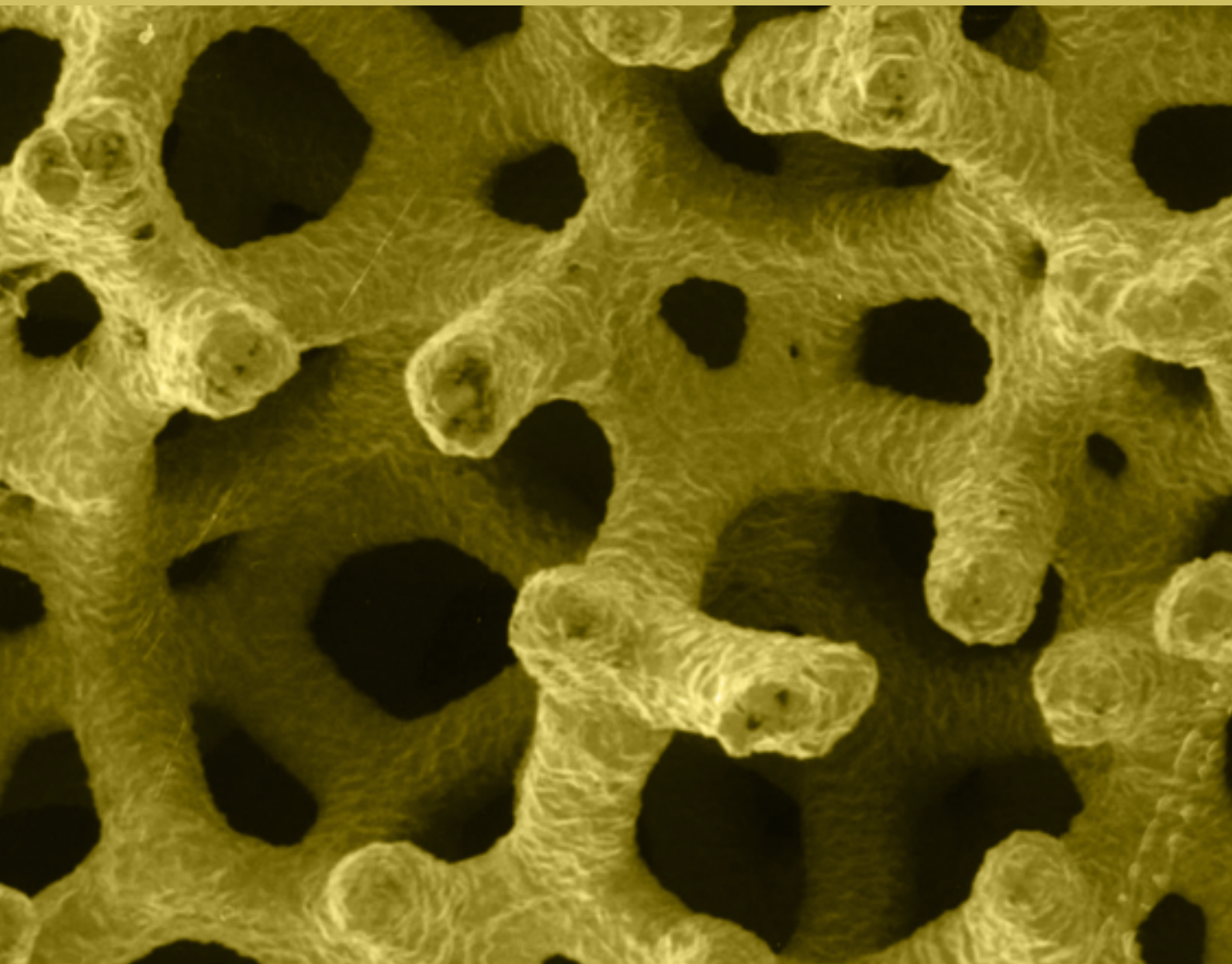
Special Issue

**IV ENCUENTRO NACIONAL DE DOCENTES
DE FISIOLÓGÍA Y FÍSICA BIOLÓGICA.**

**REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE FISIOLÓGÍA.**

9

Volume

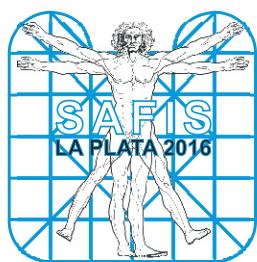


Vol. 9 Special Edition, October, 2016

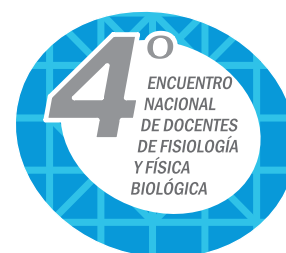
ISSN 1669-5410 (Online)

pmr.safisiol.org.ar





SOCIEDAD ARGENTINA DE FISIOLÓGÍA



IV ENCUENTRO NACIONAL DE DOCENTES DE FISIOLÓGÍA Y FÍSICA BIOLÓGICA

REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE FISIOLÓGÍA

**OCTUBRE 5-7, 2016 Hospital Universitario Integrado-
Facultad de Ciencias Médicas UNLP-La Plata, Argentina**



SAFIS

Sociedad Argentina de Fisiología



evidenciando en estos tumores un aumento de la expresión de ciertas moléculas que son claves en la progresión del CCR.

Estas investigaciones brindan información de la acción paracrina de PTHrP y los mecanismos moleculares que son modulados por esta hormona en células intestinales tumorales. Al elucidar las vías de señalización que regulan los procesos inducidos por PTHrP y que favorecerían el avance del CCR se podrían generar estrategias terapéuticas alternativas en el tratamiento del cáncer.

Referencias

- [1] McCauley LK, Martin TJ. (2012) *J Bone Miner Res*, 27:1231.
- [2] Watson PH, Fraher LJ, Hendy GN, Chung UI, Kisiel M, Natale BV, Hodsman AB. (2000) *J Bone Miner Res*, 15:1033.
- [3] Curtin JC. (2013) *Expert Opin Drug Discov*, 8:1153
- [4] Nishihara M, Ito M, Tomioka T, Ohtsuru A, Taguchi T, Kanematsu T. (1999) *J Pathol*, 187:217.
- [5] Saif MW, Chu E. (2010) *Cancer J*, 16:196.
- [6] Martin MJ, Calvo N, de Boland AR, Gentili C. (2014) *J Cell Biochem*, 115:2133.
- [7] Calvo N, Martín MJ, de Boland AR, Gentili C. (2014) *Biochem Cell Biol*, 92:305.
- [8] Lezcano V, Gentili C, de Boland AR. (2013) *BBA Mol Cell Res*, 1833:2834.

Procesamiento de información y robustez en rutas de transducción de señales.

Alejandro Colman-Lerner.

Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias-IFBYNE.

Las células responden a cambios en su ambiente para poder sobrevivir y realizar sus funciones fisiológicas. Para esto, utilizan una variedad de mecanismos para transducir las señales extracelulares en respuestas intracelulares, que usualmente se activan con la unión de un ligando (la señal) a un receptor específico.

Nosotros estudiamos la ruta de transducción de señales activada por la feromona sexual en la levadura *S. cerevisiae*. Ésta es quizás la vía de respuesta más estudiada en eucariotas. Está constituida por componentes altamente conservados evolutivamente, tales como un GPCR (G-protein Coupled Receptor), Ste2, y una cascada de MAPK que se activa cuando el heterodímero G se disocia de G y recluta a la membrana a la proteína de andamiaje Ste5. Además, la proteína RGS (Regulator of G protein Signaling) Sst2 inactiva a G, estimulando su reasociación con G. De notar, Ste2 forma un complejo con Sst2 y sólo en el contexto de este complejo Sst2 puede inactivar a G.

La teoría de receptores clásica indica que la magnitud

de una respuesta depende de la cantidad de complejo ligando-receptor que se forme, lo que a su vez depende de la concentración de los mismos. Por lo tanto, cambios en la abundancia de los receptores deberían causar cambios en la respuesta, ya sea aumentando su amplitud o haciendo que se alcance la respuesta máxima a menores dosis de ligando. Sin embargo, en la vía de respuesta a feromona, la respuesta de las células no se altera al aumentar o disminuir la abundancia de su receptor, dependiendo sólo de la concentración de la feromona. Esto indica que la vía no responde a la abundancia absoluta de complejo feromona-receptor. Una idea interesante que permite explicar estas evidencias es que el sistema compute la fracción de receptor ocupado dado que, a una misma concentración de ligando, células con distinto número de receptores poseen la misma fracción de receptor ocupado. Para un mecanismo de este tipo tanto el receptor ocupado como el desocupado deberían tener un rol.

Aquí estudiamos el mecanismo que permite “medir fracción” de receptor ocupado. Primero demostramos experimentalmente que esta medición se origina a nivel de la activación de la proteína G, y no requiere componentes río abajo. Luego desarrollamos un modelo matemático de esta etapa de la vía y su análisis nos indicó que es el complejo Ste2-Sst2 el que “computa” la fracción entre receptor ocupado y desocupado. Entonces, para testear esta predicción, realizamos experimentos con cepas en las que controlamos externamente abundancia de receptores, en las que reemplazamos Sst2 por variantes de la proteína humana RGS4, a la que a su vez modificamos para puedan o no interactuar con el receptor. Nuestros resultados apoyan claramente la hipótesis de que la medición de fracción de receptor ocupado depende del complejo GPCR-RGS, validando el modelo. En eucariotas, muchas RGSs se unen directa o indirectamente a los GPCR que regulan, lo que sugiere que estos complejos con funciones opuestas (activar e inactivar a G) que “miden fracción” podrían ser ubicuos.

Efectos del óxido nítrico sobre la señalización GABAérgica de neuronas piramidales del hipocampo

Daniel J. Calvo.

Laboratorio de Neurobiología Celular y Molecular. INGEBI-CONICET.

En el sistema nervioso central (SNC) la neuro transmisión inhibitoria rápida está mediada principalmente por el ácido γ -aminobutírico (GABA) actuando sobre receptores ionotrópicos (canales de cloruro activables por GABA) denominados receptores de GABAA. La liberación de GABA en las terminales



sinápticas no solo desencadena la activación de los receptores sinápticos, también induce la activación de receptores extrasinápticos. Los receptores de GABAA sinápticos se localizan enfrentados a los sitios de liberación del neurotransmisor y median respuestas extremadamente rápidas (fásicas) que experimentan desensibilización en presencia de GABA. En tanto, los receptores de GABAA extrasinápticos se localizan alejados de estos sitios y median respuestas moderadamente rápidas (tónicas) que no desensibilizan. Por su parte, los receptores metabotrópicos de GABAB, de activación más lenta, no participan de manera directa en la neurotransmisión inhibitoria rápida.

Se ha observado que la neurotransmisión inhibitoria gabaérgica rápida es susceptible de ser modulada, mediante mecanismos pre- y post-sinápticos, por intermediarios metabólicos y varios compuestos involucrados en rutas de señalización celular. Particularmente, diversos agentes endógenos con propiedades reductoras o pro-oxidantes, que están normalmente presentes en neuronas y glía o son generados en estas células durante estados fisiológicos o en condiciones de stress oxidativo, producen acciones inhibitorias o potenciadoras sobre la actividad de diferentes subtipos de receptores de GABAA mediante interacciones moleculares que implican reacciones redox. Entre estos agentes se encuentran el ácido ascórbico, el glutatión, o especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, como por ej. peróxido de hidrógeno, radical superóxido, radical hidroxilo, óxido nítrico (NO), etc. En base a estos hallazgos se ha postulado la existencia de mecanismos de señalización redox que ejercerían un rol regulatorio homeostático sobre la función de los receptores sinápticos y extra-sinápticos de GABAA en diferentes áreas del SNC, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas (Calvo y Beltrán González, 2016).

El NO participa en diversos fenómenos de plasticidad sináptica en el hipocampo mediante mecanismos pre- y postsinápticos que incluyen la modulación de la neurotransmisión GABAérgica. Está comprobado además que las sinapsis inhibitorias de las neuronas piramidales del hipocampo poseen la maquinaria molecular para el señalamiento retrógrado por NO. Sin embargo, los efectos del NO sobre la función de los receptores de GABAA sinápticos y extrasinápticos no han sido analizados de manera exhaustiva. Estudios in vitro de nuestro laboratorio indican que el NO modula las corrientes iónicas mediadas por receptores de GABAA en neuronas piramidales del área CA1 del hipocampo. Estos resultados muestran que la supresión de la generación endógena de NO en estas células por L-NAME, un inhibidor de la sintetasa de NO,

produce un incremento significativo y reversible en la magnitud de las corrientes fásicas y tónicas GABAérgicas. Las corrientes de cloruro evocadas por GABA se han registrado en presencia y ausencia de L-NAME mediante la técnica de Patch-Clamp en configuración célula entera, en rebanadas agudas de hipocampo de ratones adultos jóvenes. El incremento de las respuestas tónicas al GABA inducido por L-NAME es insensible a TTX y se puede prevenir por co-incubación con el donador de NO DEA/NO. La aplicación de DEA/NO solo, no produce efecto sobre las respuestas tónicas al GABA. El tratamiento con L-NAME también incrementa la amplitud de las corrientes fásicas evocadas por puffs de GABA. Estos datos sugieren que la magnitud de la inhibición fásica y tónica mediada por los receptores de GABAA en las neuronas piramidales del área CA1 del hipocampo es afectada por la producción endógena de NO. La caracterización de los mecanismos de acción implicados deberá ser abordada en futuros estudios.

Dynamic Regulation of the GABAA Receptor Function by Redox Mechanisms.

Calvo DJ, González AN. *Mol Pharmacol.* 2016 Sep;90(3):326-33. doi: 10.1124/mol.116.105205. Epub 2016 Jul 20.