

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo deste
Relatório será disponibilizado
somente a partir de 18/07/2026.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E FISIOLOGIA ANIMAL**

Relatório Final - Pós Doutorado

Participação dos canais para potássio ativados por cálcio nas respostas respiratórias, autonômicas e comportamentais ao CO₂/pH e na quimiossensibilidade dos neurônios do LC

Processo FAPESP nº 2021/13618-9

Bolsista: Dr. Luis Gustavo Alexandre Patrone
Supervisor: Profa. Dra. Luciane H. Gargaglioni Batalhão

**Campus de Jaboticabal – SP
Maio 2025**

2.4 DIFICULDADES ENCONTRADAS

O principal fator limitante para o progresso dos experimentos foi a baixa porcentagem de animais mutantes por ninhada (cerca de 25%), além dos elevados índices de aborto e mortalidade pós-natal. O projeto como um todo é ambicioso, visto que múltiplos protocolos experimentais estão sendo executados simultaneamente, o que exige uma grande quantidade de animais para a execução dos experimentos, para que assim possamos ter uma conclusão mais robusta sobre a participação dos canais BK no controle ventilatório e nas disfunções associadas a fisiopatologias. Vale ressaltar também que, nos primeiros anos de execução do projeto temático, a implementação da colônia e a instalação e padronização do *setup* de eletrofisiologia influenciaram o progresso dos experimentos.

2.5 REFERÊNCIAS

- Bartlett, D. Jr., Tenney, S.M. 1970. Control of breathing in experimental anemia. *Respir Physiol.*, 10384-95.
- Bavis, R.W., Mitchell, G.S. 2008. Long-term effects of the perinatal environment on respiratory control. *J. Appl. Physiol.*, 104, 1220-1229.
- Bícego, K.C., Mortola, J.P. 2017. Thermal tachypnea in avian embryos. *J. Exp. Biol.*, 220, 4634-4643.
- Bissonnette, J.M. 2002. The role of calcium-activated potassium channels in respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol*, 131, 145-153.
- Büsselberg, D., Bischoff, A.M., Richter, D.W. 2003. A combined blockade of glycine and calcium-dependent potassium channels abolishes the respiratory rhythm. *Neuroscience* 122, 831-841.
- Contet, C. 2016. BK Channels in the Central Nervous System. 1. ed. Elsevier Inc., 128.
- Davis, S.E, Solhied, G., Castillo, M., Dwinell, M., Brozoski, D., Forster, H.V. 2006. Postnatal developmental changes in CO₂ sensitivity in rats. *J. Appl. Physiol*, 101, 1097-1103.
- Drorbaugh, J.E., Fenn, W.O. 1955. A barometric method for measuring ventilation in newborn infants. *Pediatrics*, 16, 81-87.
- Filosa, J.A., Putnam, R.W. 2003. Multiple targets of chemosensitive signaling in locus coeruleus neurons: role of K⁺ and Ca²⁺ channels. *Am J Physiol Cell Physiol*, 284, 145-155.
- Gargaglioni, L.H., Hartzler, L.K., Putnam, R.W. 2010. The locus coeruleus and central chemosensitivity. *Respir Physiol Neurobiol*, 173(3), 264-273.
- Halm, S.T., Bottomley, M.A., Almutairi, M.M., Di Fulvio, M., Halm, D.R. 2017. Survival and growth of C57BL/6J mice lacking the BK channel, *Kcnma1*: lower adult body weight occurs together with higher body fat. *Physiol Rep*, 5, e13137.
- Hartzler, L., Dean, J.B., Putnam, R.W. 2007. 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*, 21, 6.
- Hunsberger, M.S., Mynlieff, M. 2020. BK potassium currents contribute differently to action potential waveform and firing rate as rat hippocampal neurons mature in the first postnatal week. *J Neurophysiol*, 124, 703-714.
- Imber, A.N., Putnam, R.W. 2012. Postnatal development and activation of L-type Ca²⁺ currents in locus ceruleus neurons: implications for a role for Ca²⁺ in central chemosensitivity. *J Appl Physiol* (1985), 112(10), 1715-1726.
- Imber, A.N., Patrone, L.G.A., Li, K.Y., Gargaglioni, L.H., Putnam, R.W. 2018. The role of Ca²⁺ and BK channels of Locus coeruleus (LC) neurons as a brake to the CO₂ chemosensitivity response of rats. *Neurosci.*, 381, 59-78.
- Knaus, H.G., Schwarzer, C., Koch, R.O., Eberhart, A., Kaczorowski, G.J., Glossmann, H., Wunder, F., Pongs, O., Garcia, M.L., Sperk, G. 1996. Distribution of high-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels in rat brain: targeting to axons and nerve terminals. *J Neurosci*, 16, 955-963.
- Koteja, P. 1996. Measuring energy metabolism with open-flow respirometric systems: which design to choose? *Funct. Ecol.*, 10, 675-677.
- MacDonald, S.H., Ruth, P., Knaus, H.G., Shipston, M.J. 2006. Increased large

- conductance calcium-activated potassium (BK) channel expression accompanied by STREX variant downregulation in the developing mouse CNS. *BMC Dev Biol*, 6, 37.
- Meredith, A.L., Thorneloe, K.S., Werner, M.E., Nelson, M.T., Aldrich, R.W. 2004. Overactive bladder and incontinence in the absence of the BK large conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel. *J Biol Chem*, 279, (35), 46-52.
- Mortola, J.P. 1984. Breathing pattern in newborns. *J Appl Physiol.*, 56, 1533-1540.
- Nardi, A.E., Freire, R.C., Zin, W.A. 2009. Panic disorder and control of breathing. *Respir Physiol Neurobiol.*, 167(1), 133-143.
- Onimaru, H., Ballanyi, K., Homma, I. 2003. Contribution of Ca^{2+} -dependent conductances to membrane potential fluctuations of medullary respiratory neurons of newborn rats in vitro. *J Physiol*, 552, 727-741.
- Patrone, L.G.A., Ferrari, G.D, da Silva, R. M, Alberici, L.C, Lopes, N.P., Stabile, A.M., Klein W., Bicego, K.C., Gargaglioni, L.H. 2023. Sex-and age-specific respiratory alterations induced by prenatal exposure to the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in rats. *Br. J. Pharmacol.*, 180, 1766-1789.
- Putnam, R.W. 2001. Intracellular pH regulation of neurons in chemosensitive and nonchemosensitive areas of brain slices. *Respir Physiol*, 129, 37-56.
- Putnam, R.W., Filosa, J.A., Ritucci, N.A. 2004. Cellular mechanisms involved in CO_2 and acid signalling in chemosensitive neurons. *Am J Physiol Cell Physiol*, 287, 1493-1526.
- Sausbier, M., Hu, H., Arntz, C., Feil, S., Kamm, S., Adelsberger, H., Sausbier, U., Sailer, C.A., Feil, R., Hofmann, F., Korth, M., Shipston, M.J., Knaus, H.G., Wolfer, D.P., Pedroarena, C.M., Storm, J.F., Ruth, P. 2004. Cerebellar ataxia and Purkinje cell dysfunction caused by Ca^{2+} -activated K^+ channel deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 9474-9478.
- Sausbier, U., Sausbier, M., Sailer, C.A., Arntz, C., Knaus, H.G., Neuhuber, W., Ruth, P. 2006. Ca^{2+} -activated K^+ channels of the BK-type in the mouse brain. *Histochem Cell Biol*, 125, 725-741.
- Valverde, M.A., Rojas, P., Amigo, J., Cosmelli, D., Orio, P., Bahamonde, M.I., Mann, G.E., Vergara, C., Latorre, R. 1999. Acute activation of Maxi-K channels (hSlo) by estradiol binding to the beta subunit. *Science*, 285, 1929-1931.
- Wemmie, J.A. 2011. Neurobiology of panic and pH chemosensation in the brain. *Dialogues Clin Neurosci.*, 13(4), 475-483.
- Williams, J.T., North, R.A., Shefner, S.A., Nishi, S., Egan, T.M. 1984. Membrane properties of rat locus coeruleus neurones. *Neuroscience*, 13, 137-156.
- Wong-Riley, M.T.T., Liu, Q., Gao, X. 2019. Mechanisms underlying a critical period of respiratory development in the rat. *Respir Physiol Neurobiol*, 264, 40-50.
- Zhao, M.G., Hülsmann, S., Winter, S.M., Dutschmann, M., Richter, D.W. 2006. Calcium-regulated potassium currents secure respiratory rhythm generation after loss of glycinergic inhibition. *Eur J Neurosci*, 24, 145-154.

3. Avaliação do impacto das atividades do bolsista sobre o andamento do projeto

A participação do pós-doutor Luis Gustavo Patrone no progresso do *subprojeto 4.4* do presente Projeto Temático está sendo de grande importância devido à sua experiência consolidada em técnicas de eletrofisiologia e experimentos *in vivo* com neonatos. Sua atuação na implementação da colônia dos animais mutantes, bem como na instalação do aparato experimental de eletrofisiologia foi de notória relevância. Além disso, teve papel ativo no desenvolvimento e progresso de outros subprojetos do Temático, auxiliando no treinamento dos alunos, na instrução das análises de dados, redação de relatórios, bem como na participação de divulgação científica em eventos nacionais e internacionais. O bolsista dará continuidade aos protocolos experimentais em andamento, bem como no suporte teórico, técnico e científico aos colegas do laboratório.