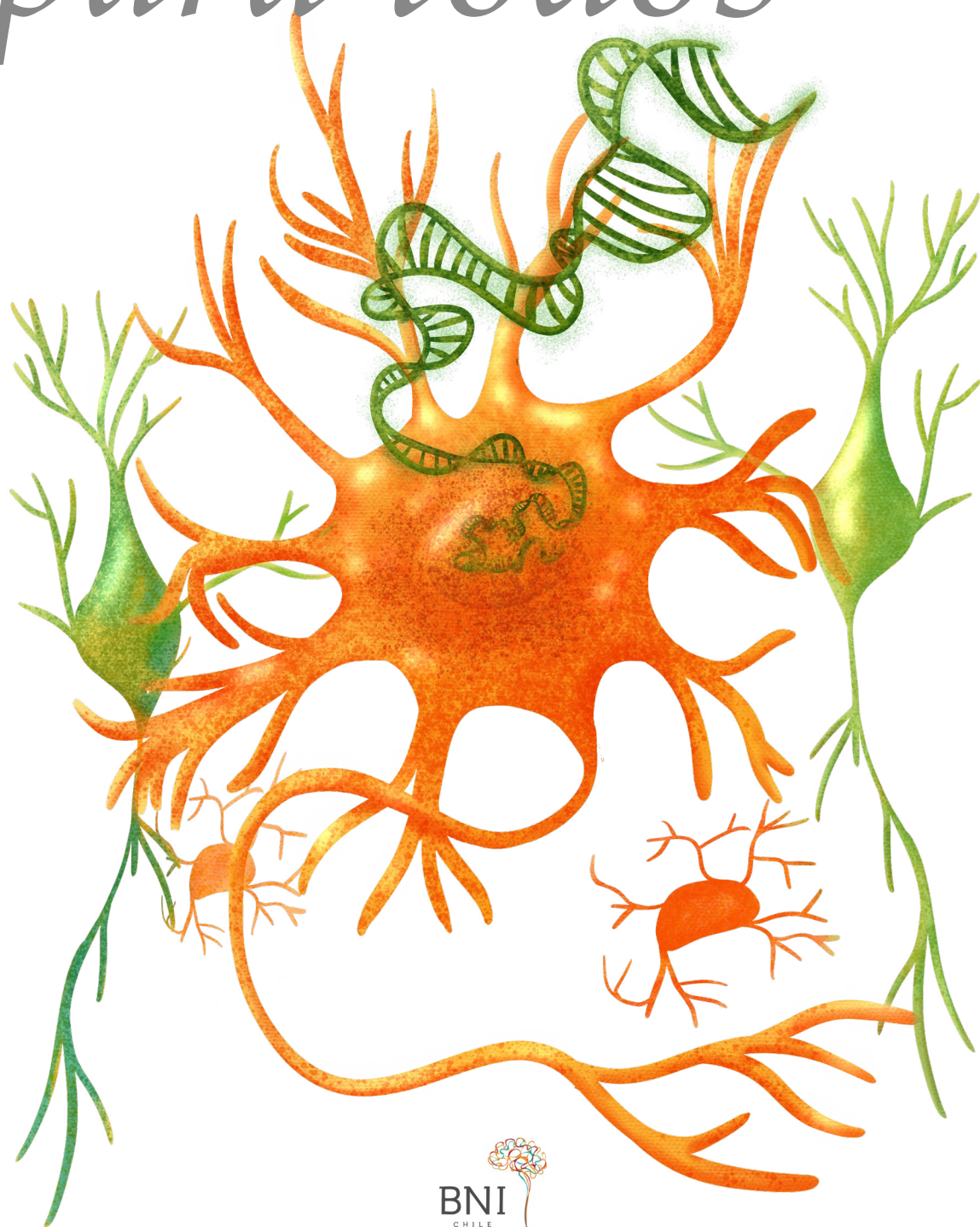




pappers

para todos



Papers para todos

Primera edición, Noviembre, 2021

Instituto de Neurociencia Biomédica (BNI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Independencia 1027, Santiago, Chile

Dirección editorial y corrección de textos: Felipe G. Serrano
Diagramación, ilustraciones y diseño de portada: Felipe G. Serrano

Agradecimientos

Esta revista fue financiada por la Iniciativa Científica Milenio a través de su concurso Proyección al Medio Externo 2020, adjudicado al Instituto de Neurociencia Biomédica (ICN09_015).

Impresión: Emotions SpA



Este material puede ser distribuido, copiado y exhibido por terceros si se muestra en los créditos y solo para fines educacionales y de divulgación científica. No se puede obtener ningún beneficio comercial y las obras derivadas tienen que estar bajo los mismos términos de licencia que el trabajo original.



papers *para todos*



Créditos

• Directora del proyecto

Gabriela Martínez Bravo

• Directora de contenidos

Gabriela Martínez Bravo

• Diagramación y Diseño de portada

Felipe Serrano

• Ilustración e Infografías

Felipe Serrano

Equipo del proyecto

• Directora

Gabriela Martínez Bravo

• Edición

María Fernanda Álvarez

Gabriela Martínez Bravo

Yildy Utreras Mendoza

• Revisión de Contenido

Jimena Sierralta

Carolina Cubillos

• Asesoras Pedagógicas

Maria Fernanda Álvarez

Kimberling Correa

Roxana Nahuelcura

Eliana Pino

Constanza Villavicencio

Claudia Salazar.

• Investigadores

Carlos Dankert

Christ Devia

Cristopher Farías

Silvia Gleitze

Hazel Lira

Pedro Lobos

Enrique Lorca

Pedro Maldonado

Gabriela Martínez Bravo

Ignacio Muñoz

Karla Padilla

Andrea Paula-lima

Iván Plaza

Joaquín Reyes

Katherine Sagredo

Ignacio Vega

• Producción y Gestión

Carolina Cubillos

• Audiolibro

Elizabeth Caballería

Manuel Ortíz

Natalia Saez

• Sonidista y músico

Manuel Rivadeneira

• Agradecimientos

Claudio Hetz

Roque Lillo

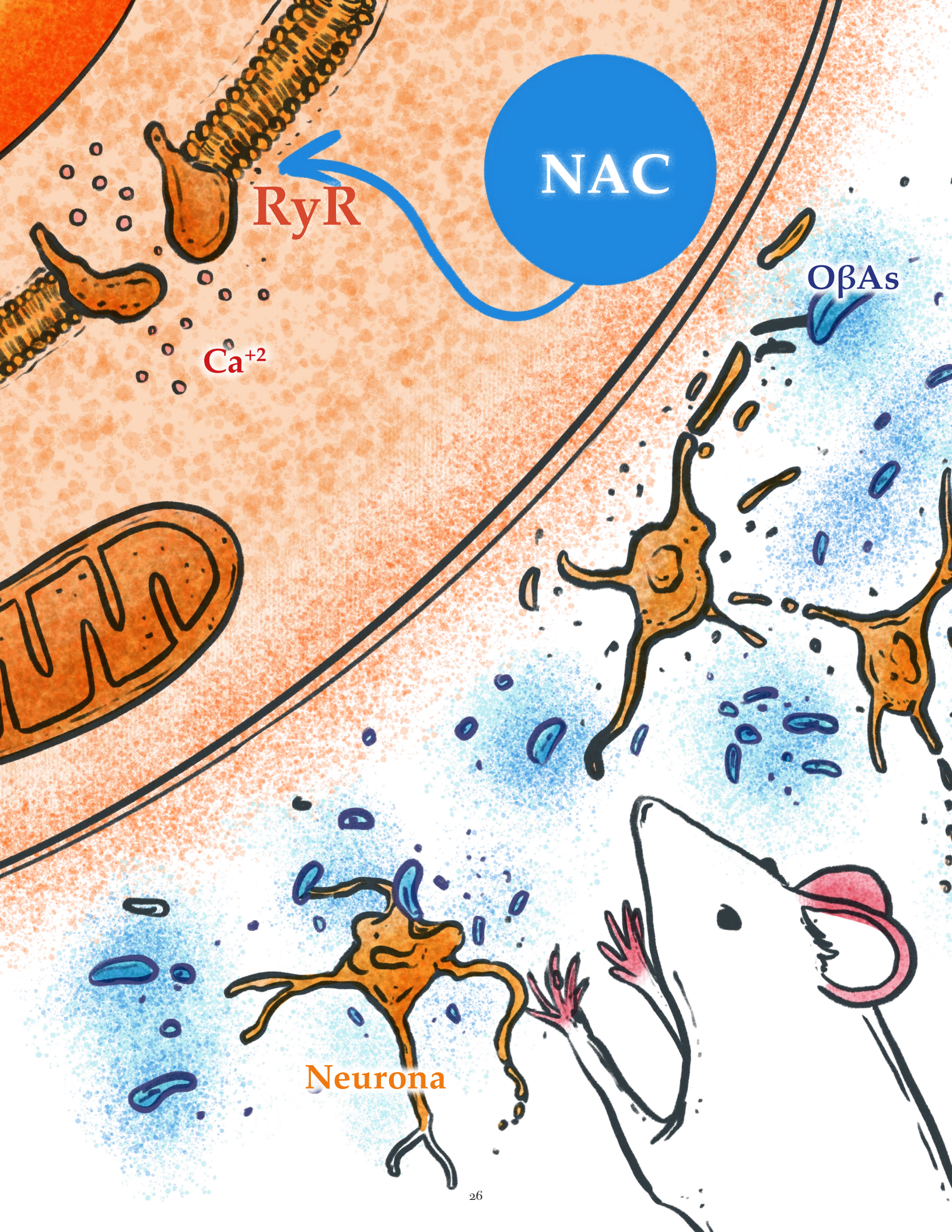
Evelyn Millar

Milangela Mogollón

Rodrigo Tapia Seaman

Ana Timmerman





NAC

RyR

Ca⁺²

OβAs

Neurona



¿UNA DIETA RICA EN ANTIOXIDANTES AYUDA A PREVENIR LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER?

La N-acetilcisteína previene los déficits de memoria espacial y la disminución de RyR2 dependiente de redox mostrada por un modelo de rata con enfermedad de Alzheimer.

Adaptado por

Silvia Gleitze, Karla Padilla, Iván Plaza* Andrea Paula-Lima

Afiliación

Instituto de Neurociencia Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

*Departamento de Tecnología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Autores

Jamileth More^a, Nadia Galusso^b, Pablo Veloso^c, Luis Montecinos^d, José Pablo Finkelstein^d, Gina Sanchez^{d,e}, Ricardo Bull^f, José Luis Valdés^{a,g}, Cecilia Hidalgo^{a,d,f,g} y Andrea Paula-Lima^{a,c,g,h}

Afiliación

^aFacultad de Medicina, Instituto de Neurociencia Biomédica, Universidad de Chile, Santiago, Chile,

^bDepartamento de Neuroquímica, Stockholm University, Stockholm, Sweden,

^cInstituto de Investigación en Ciencias Odontológicas, Universidad de Chile, Santiago, Chile,

^dCEMC, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile,

^ePrograma de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile, Santiago, Chile,

^fPrograma de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile, Santiago, Chile,

^gDepartamento de Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Glosario**Retículo****endoplasmático**

(RE): es un organelo celular, que forma una red de estructuras parecidas a bolsas y tubos, que se encuentra en el citoplasma, cuya superficie exterior puede ser lisa o rugosa. El RE rugoso tiene ribosomas en su superficie y es el lugar donde se sintetiza alrededor del 30% de todas las proteínas de una célula. En el RE liso es donde se sintetizan lípidos y carbohidratos (azúcares).

Citoplasma:

corresponde a la parte interior de la célula entre la membrana plasmática y el núcleo, está compuesta por agua, sales, diversas moléculas orgánicas y donde se encuentran los organelos como las mitocondrias.

1. Introducción**¿Desearías vivir muchos años? si así fuese, ¿te gustaría conservar todos tus recuerdos?**

La mayoría de nosotros tiene grandes expectativas en los avances que la medicina ofrece hoy en día. Sin embargo, el aumento en la esperanza de vida se ve acompañado de un deterioro en el funcionamiento del cerebro, como por ejemplo, la pérdida de memoria que se observa en la enfermedad de Alzheimer (EA). Pero ¿qué tan frecuente es esta enfermedad?, en la actualidad 1 de cada 10 personas sobre los 65 años ha sido diagnosticado con Alzheimer, y esta probabilidad aumenta con los años (datos obtenidos de Alzheimer's Association). En Chile, aproximadamente el 1% de la población presenta algún tipo de demencia y se ha descrito que tanto la edad avanzada como los estilos de vida poco saludables favorecen que se desarrolle este deterioro cerebral progresivo.

¿Qué síntomas caracterizan la enfermedad?

La EA es neurodegenerativa, es decir, mueren las células nerviosas del cerebro, llamadas neuronas. Entre los síntomas más conocidos está la pérdida de memoria y la alteración de la orientación espacial (1).

¿Cuáles son las causas de la enfermedad?

Estudios científicos han descrito que ciertas proteínas del cerebro no trabajan de forma normal y afectarían el funcionamiento de las neuronas. Estas proteínas, que son tóxicas para las

neuronas, en realidad son fragmentos de proteína, o péptidos, conocidos como oligómeros beta-amiloide (O β As) (2, 3). Los O β As provocan un proceso llamado “estrés oxidativo”, causado por un aumento de las especies reactivas de oxígeno (EROs), el cual ya no es reparable por las neuronas del hipocampo, la región del cerebro responsable de la memoria, afectando así mecanismos claves para la memoria y la orientación espacial (4-7).

Uno de estos mecanismos claves es el desequilibrio del ión calcio dentro de la célula. En la membrana del **retículo endoplasmático** existe una proteína, llamada canal receptor de rianodina (RyR), que tiene como función regular el paso del **ión calcio** desde el interior de este organelo al **citoplasma** (8, 9). Cuando RyR es modificado por los EROs, cambia la frecuencia con la cual este canal permite la salida descontrolada de calcio al citoplasma, generando un impacto negativo en las neuronas que permiten el acceso a las memorias y la formación de éstas, que incluso puede inducir la muerte neuronal (10-12).

La buena noticia es que diferentes grupos de científicos y científicas se encuentran en la búsqueda de diferentes formas de prevenir y de tratar la EA. En las últimas décadas, surgió la idea de que los antioxidantes podrían ser buenos candidatos terapéuticos para prevenir y/o enlentecer el desarrollo de la enfermedad (13). De-



bido a que los efectos de los OβAs no han sido estudiados en modelos animales, en este trabajo se investigó si la inyección de OβAs en el hipocampo de ratas, la región del cerebro que es requerida para la formación de nuevas memorias, afecta la orientación espacial debido al cambio de las señales de calcio. Adicionalmente, se evaluó si una dieta con el antioxidante N-acetilcisteína (NAC) puede evitar los efectos causados por los OβAs, previniendo así la EA.

2. Métodos

Animales

Se utilizaron ratas macho jóvenes de 7 semanas de edad entre 150 y 170 gramos de la cepa Sprague-Dawley del Centro de Cuidado Animal de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Las ratas fueron cuidadas individualmente en un entorno controlado con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas a 21-23 grados celsius, con comida y agua a libre demanda. Los protocolos experimentales utilizados fueron aprobados por el Comité de Bioética en Investigación Animal, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Cirugías para implantar cánulas cerebrales para la inyección de OβAs en el hipocampo.

Para estudiar la EA en modelos animales como las ratas que no la desarrollan naturalmente, es ne-

cesario simular la enfermedad. En este caso particular se utilizaron fragmentos de OβAs, los cuales se inyectaron a través de cánulas en los hipocampos de ratas jóvenes. Como condición control se inyectó solución salina. Con este objetivo se realizó una cirugía y se siguieron coordenadas específicas para lograr instalar cánulas que permitan llegar a este tejido. Durante tres días consecutivos, posterior a la cirugía de canulación, se administraron medicamentos para evitar algún tipo de infección o inflamación. El tiempo de recuperación de las ratas fue de 7 días antes de iniciar las sesiones de pre-entrenamiento y pruebas conductuales.

Alimentación con NAC

Se suministró por medio de la alimentación el antioxidante NAC con el fin de evaluar un posible tratamiento en los efectos de la EA. Las ratas fueron alimentadas durante 21 días consecutivos con jalea comercial (1 mL) que contiene el antioxidante NAC (200 mg/kg) o solución salina que corresponde al grupo control sin NAC. La alimentación NAC se mantuvo durante todos los procedimientos indicados en las próximas secciones.

Entrenamiento y evaluación de la memoria espacial

Para medir el aprendizaje espacial en ratas, se utilizó la prueba conductual llamada laberinto Oasis (14), esta

Glosario

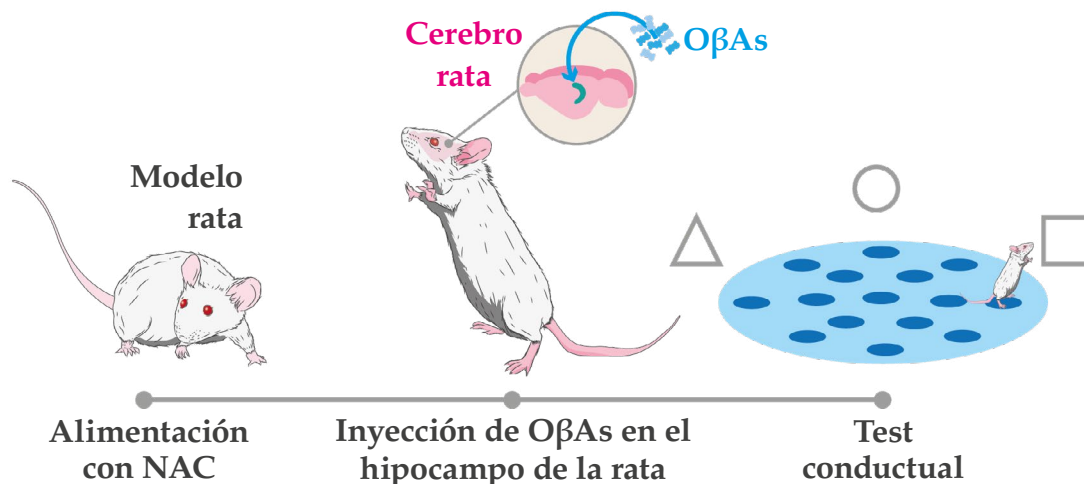
ión calcio (Ca^{+2}):

se ha definido como un mensajero dentro de la célula, el cual es utilizado por distintas hormonas o neurotransmisores para activar diversas funciones en las células desde la contracción muscular, la secreción de proteínas y la transmisión del impulso nervioso en neuronas.

Diseño experimental

Diseño experimental: ratas fueron alimentadas con NAC durante 21 días.

Luego, se inyectó en el hipocampo fragmentos de oligómeros de beta amiloide (OβAs) y como grupo control se inyectó solución salina. Finalmente se evaluó la memoria espacial de las ratas a través de la prueba conductual Laberinto Oasis.



prueba utiliza una plataforma circular de 1.4 metros de diámetro localizada a 50 centímetros de altura desde el piso con un pared de 20 centímetros de altura, ésta fue ubicada en una sala aislada y con la presencia de claves espaciales, las cuales sirven como guía para la orientación del animal. La plataforma contiene 21 pocillos equidistantes en su interior donde fue ubicada la comida o el agua.

Para esta prueba se utilizaron dos grupos diferentes de ratas, los animales del grupo control, que no recibieron suplementación con NAC y las del grupo experimental que recibieron la suplementación con NAC.

¿Cómo se midió el aprendizaje espacial en ambos grupos de ratas?

Inicialmente, las ratas fueron condicionadas restringiendo su alimento o agua para aumentar su motivación para la búsqueda de comida. Posteriormente, fueron entrenadas para familiarizarse con el entorno de la

prueba (plataforma circular y señales visuales), promoviendo la búsqueda de una recompensa (comida o agua) en los 21 agujeros del laberinto.

Terminada la fase de reconocimiento, comenzó la fase de pre-entrenamiento, donde todos los pocillos contenían la recompensa. Finalizada la tercera sesión de esta fase, los animales recibieron 3 inyecciones de OβAs o solución control salina, en el transcurso de 48 horas.

La fase de formación que permitió medir el aprendizaje espacial comenzó 24h después de la primera inyección de OβAs, esta consistía en buscar la recompensa en uno de los 21 agujeros durante seis sesiones diarias de 15 ensayos de 1 minuto cada uno. La recompensa se colocó en un pocillo diferente en cada sesión para promover un nuevo aprendizaje espacial. Una hora después del final de la sexta sesión, los animales fueron sometidos a eutanasia para obtener el tejido del hipocampo y posteriormente ser analizado.

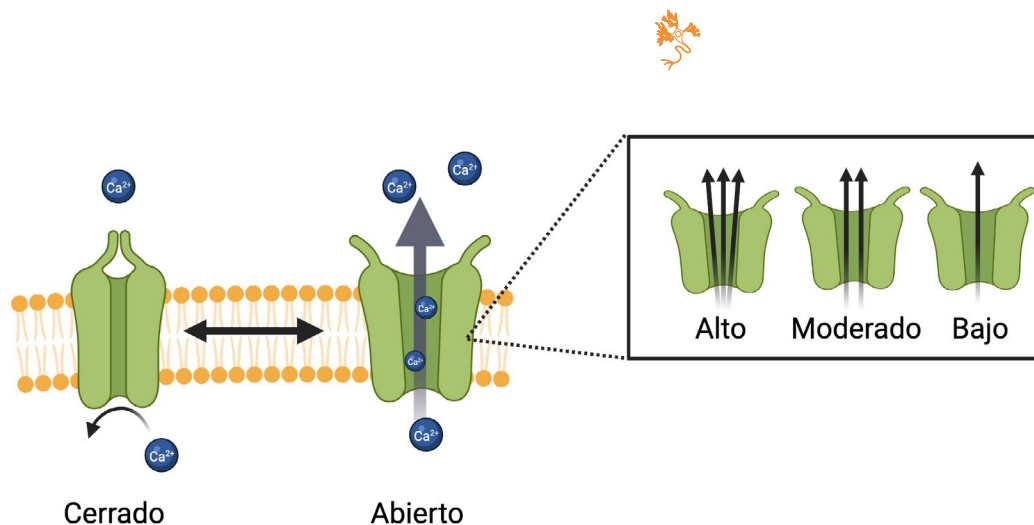


Figura 1.

Esquema representativo de la conformación cerrada o abierta de un canal iónico. Las flechas representan el flujo del ión calcio (círculos azules) de acuerdo a los tres niveles de actividad del estado abierto: alto, moderado y bajo.

Determinación de la actividad del canal único RyR

Para poder estudiar qué tan activo es el canal receptor RyR que permite el paso de calcio, se generaron “membranas artificiales” simulando un ambiente que imita las condiciones en las que se encuentra este canal en la célula. Una vez creadas las membranas, se le incorporaron los receptores RyR que se extrajeron de las neuronas del hipocampo de los distintos grupos experimentales por separado (15-17). La actividad de los canales se midió en función de cuánto calcio permitían pasar los RyR y se clasificó en tres niveles de actividad: alto, moderado y bajo (Figura 1).

Análisis estadístico

Para comparar el efecto de NAC a nivel celular, se comparó el grado de activación del receptor RyR entre los distintos grupos de estudio: i) salino, ii) OβAs + salino, iii) NAC + salino, iv) OβAs + NAC. Para ello se utilizaron pruebas estadísticas llamadas análisis de varianza (ANOVA por sus siglas en inglés), en donde se busca comparar qué tan diferentes son los grupos comparados. Se utilizó esta misma prueba

estadística para evaluar el efecto del NAC a nivel conductual, esta vez se compararon los tiempos que tardaron las ratas de los distintos grupos en completar la prueba de orientación espacial.

3. Resultados

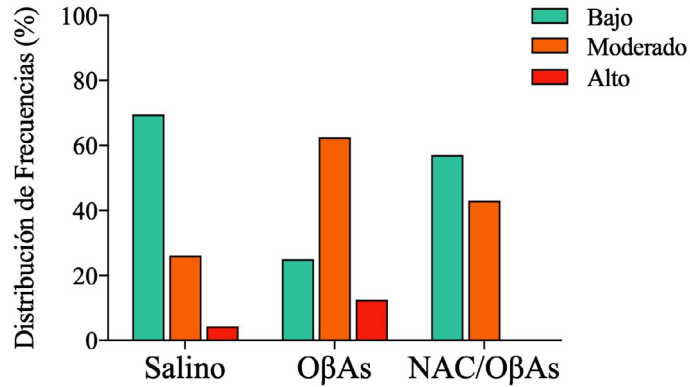
a) Inyecciones de OβAs en el hipocampo modifican la actividad de canales de calcio RyR aislados, efecto que fue disminuido por el tratamiento con NAC.

Como mencionamos, los OβAs pueden aumentar los EROs dentro de la célula, lo cual desencadena diferentes procesos, entre ellos el cambio en la actividad del canal receptor RyR para el traspaso de calcio. Como previamente hemos descrito, los RyR presentan tres tipos de actividad: baja, moderada o alta.

Con el objetivo de determinar si la presencia de los OβAs puede modificar la actividad de los RyR, y además que el tratamiento con el antioxidante NAC puede restablecer los estados de los canales se analizó la distribución de frecuencia de los tres tipos de actividad de RyR. Es decir, del total de canales

Figura 2.

NAC disminuye el efecto de los O β As que aumentan la actividad de RyR. El gráfico indica la distribución de frecuencia de la incorporación de canales individuales con actividad baja (barras verdes), moderada (barras naranjas) o alta (barras rojas) inducida por calcio. Los resultados están mostrados del grupo control (salina), del grupo inyectado con O β As y del grupo inyectado con O β As y alimentados con NAC. $n = 3$ animales para cada grupo experimental.



presentes en la muestra se determinó cuántos de ellos correspondían a bajo, moderado o alto en los distintos grupos experimentales.

Como se observa en la **Figura 2** en la condición control o salino, el 70% de los canales observados corresponden a canales de baja actividad. En el grupo de ratas inyectadas con O β As se observa una redistribución de la frecuencia de los canales evidenciando un mayor porcentaje de canales con actividad moderada y alta para el traspaso del ion calcio. Estos resultados muestran, por primera vez, que las inyecciones de O β As en el hipocampo aumentaron aproximadamente de dos a tres veces las probabilidades de encontrar canales RyR con actividades aumentadas en comparación con el grupo control. Interesantemente, cuando se midió la frecuencia de los canales en el grupo experimental que recibió la suplementación con el antioxidante NAC por 21 días, se observó la ausencia en la frecuencia de canales de alta actividad, mientras que los moderados y bajos presentan una distribución si-

milar al grupo control salino.

b) El consumo de NAC mejora el rendimiento de los animales en la orientación espacial al compararlos con los animales inyectados con O β As en el hipocampo.

Con el objetivo de determinar si la alimentación de NAC mejora el rendimiento de los animales el laberinto Oasis, evaluamos 4 grupos experimentales:

- i) Animales inyectados con solución salina (salino)
- ii) Animales inyectados con A β Os
- iii) Animales inyectados con solución salina (salino) alimentados con NAC
- iv) Animales inyectados con A β Os alimentados con NAC.

Como se observa en la **Figura 3A** se evaluaron los siguientes parámetros (A) la tasa de acierto, el que se define como el número de veces en que la rata encontró la comida, (B) la latencia que corresponde al tiempo en segundos que demora en encon-



trar la comida y (C) la razón entre la distancia esperada (distancia más corta entre el inicio del recorrido y la comida) y la distancia recorrida, donde mientras el valor sea más cercano a 1 significa que la trayectoria que realiza la rata es similar a la esperada.

Como se observa en la **Figura 3A**, el grupo inyectado con A β Os mostró una disminución en el número de aciertos en las sesiones 1 a 4, que

fueron significativamente más bajos que los observados en el grupo control en las seis sesiones. Sin embargo, es importante destacar que las ratas inyectadas con A β Os en las sesiones 5 y 6 mostraron números de acierto similares a las de los otros tres grupos, lo que indica que se demoraron más que el grupo control en aprender la tarea pero lograron hacerlo. Interesantemente, observamos que las ratas inyectadas con A β Os y ali-

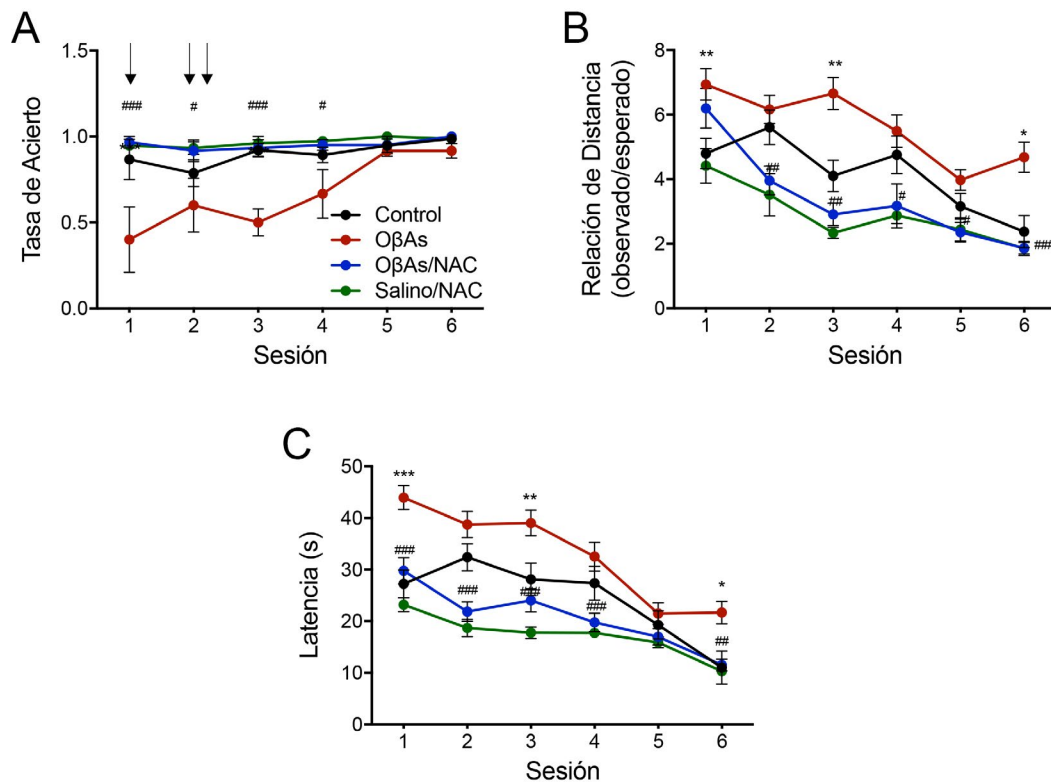


Figura 3.

La suplementación con NAC vía oral previene el deterioro de la memoria espacial causado por las inyecciones de O β As en el hipocampo. La memoria espacial fue evaluada en los 4 distintos grupos de 6 ratas cada uno en una tarea de laberinto oasis. Las ratas alimentadas con NAC o control (salino) durante 21 días e inyectadas en el hipocampo con O β As o solución salina se evaluaron en la tarea del laberinto Oasis. (A) Cuantificación de las tasas de aciertos para cuatro grupos de animales: inyectados con solución salina (línea negra), con O β As (línea roja), alimentados con NAC e inyectados con O β As (línea azul) y alimentados con NAC e inyectados con solución salina (línea verde). Las inyecciones están indicadas por flechas. (B) Cuantificación de la latencia en cada sesión diaria para los cuatro grupos definidos en A. (C) Distancia de ratios para los cuatro grupos experimentales en cada sesión diaria. Los valores representan promedio $\pm$ error estándar ($n = 6$). El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA bidireccional, seguido de prueba post hoc de Holm-Sidak; $p < 0,05$, $p < 0,01$ y $p < 0,001$ en comparación con el grupo de control; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ y ### $p < 0,001$ en comparación con el grupo inyectado con O β As.

mentadas con el antioxidante NAC durante las 6 sesiones mostraron valores similares al grupo control, estos resultados nos muestran que los animales a pesar de haber sido inyectados con A β Os aprendieron la tarea tan rápido como el grupo control.

En la **Figura 3B** observamos que los 4 grupos experimentales progresivamente disminuyen el tiempo de latencia, es decir el tiempo que demoran en encontrar la recompensa (comida) durante el transcurso de las distintas sesiones, mostrando que existe un aprendizaje de la tarea. No obstante el grupo experimental inyectado con los O β As en todas las sesiones demoró más en encontrar la recompensa y de esta forma cumplir la tarea. Asimismo, en las seis sesiones, las relaciones entre las distancias observadas / esperadas; es decir si el animal usó el camino más corto u otro más largo, lo que significa si se acuerda o no dónde se encuentra el pocillo con la recompensa; fueron mayores para el grupo inyectado con O β As en comparación con los otros tres grupos (**Figura 3C**), aunque todos los grupos mostraron una disminución en este parámetro en función del transcurso de sesiones. Estos resultados muestran que la alimentación con NAC ayudó a prevenir los efectos nocivos de la inyección de los O β As en la navegación de ratas en la tarea de memoria espacial del laberinto Oasis en los

tres parámetros de comportamiento evaluados. Un resultado inesperado es que la alimentación solo con NAC parece mejorar el aprendizaje de los animales, y que en animales.

4. Discusión

Cuando los científicos y científicas realizan investigaciones, incluso dentro de un mismo laboratorio, pueden estudiar fenómenos idénticos desde distintas perspectivas siguiendo caminos paralelos para construir colaborativamente nuevos conocimientos. En este contexto, la EA es un fenómeno ampliamente estudiado alrededor del mundo, considerando la alta incidencia de esta enfermedad en personas mayores de 65 años, y el fuerte impacto que tiene su diagnóstico en la vida de las personas que la padecen junto con las personas que las cuidan.

En este estudio se investigó el efecto de una dieta con antioxidantes, específicamente el NAC, como un posible tratamiento para prevenir o disminuir los síntomas asociados a la EA, generados por la presencia de O β As. Como se observó en los resultados, determinamos que la inyección de O β As en el hipocampo de ratas aumentó la actividad de canales RyR, y además generó un impacto negativo en el aprendizaje espacial y la memoria.

Como un posible mecanismo se propone que la inyección de los O β As aumenta el estrés oxidativo dentro de las neuronas, que produce un efecto en muchas proteínas, cambiando su



actividad, entre ellas los canales RyR cuyo efecto es la mayor liberación de calcio desde el retículo endoplasmático. La mayor liberación de calcio genera un desequilibrio de los procesos dentro de la célula importantes para la formación de la memoria. Esto se relaciona con los datos obtenidos respecto al aumento en la frecuencia de canales de actividad alta en neuronas expuestas a O β As.

En la búsqueda de un posible tratamiento que permita prevenir o retrasar la EA, en este estudio demostramos que alimentar a las ratas con el antioxidante NAC logró reducir los efectos generados por los O β As, tanto en la frecuencia de la actividad de los canales como en el rendimiento de los animales en la tarea de aprendizaje y memoria espacial en todos los parámetros evaluados.

Finalmente, podemos concluir que la alimentación con antioxidante NAC en un modelo de la EA en ratas generó efectos positivos en el desempeño en tareas de orientación espacial y previno el aumento de actividad del canal RyR asociado a la inyección de O β As. A pesar de estos prometedores resultados, es importante destacar que suplementar la dieta con NAC en humanos no ha sido evaluado, y la dieta rica en antioxidantes debe seguir siendo estudiada en próximas investigaciones.

Referencias

1. A. B. Reiss, H. A. Arain, M. M. Stecker, N. M. Siegart, L. J. Kasselmann, Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. *Rev Neurosci* 29, 613-627 (2018).
2. K. H. Tse, K. Herrup, Re-imagining Alzheimer's disease - the diminishing importance of amyloid and a glimpse of what lies ahead. *Journal of neurochemistry* 143, 432-444 (2017).
3. D. J. Selkoe, J. Hardy, The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 8, 595-608 (2016).
4. J. Brito-Moreira et al., Abeta oligomers induce glutamate release from hippocampal neurons. *Curr Alzheimer Res* 8, 552-562 (2011).
5. A. C. Paula-Lima, J. Brito-Moreira, S. T. Ferreira, Deregulation of excitatory neurotransmission underlying synapse failure in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry* 126, 191-202 (2013).
6. E. Area-Gomez et al., A key role for MAM in mediating mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease. *Cell Death Dis* 9, 335 (2018).
7. E. Popugaeva, E. Pchitskaya, I. Bezprozvanny, Dysregulation of Intracellular Calcium Signaling in Alzheimer's Disease. *Antioxid Redox Signal* 29, 1176-1188 (2018).
8. C. Hidalgo, Cross talk between Ca²⁺ and redox signalling cascades in muscle and neurons through the

- combined activation of ryanodine receptors/ Ca^{2+} release channels. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360, 2237-2246 (2005).
9. C. Hidalgo, P. Donoso, Crosstalk between calcium and redox signaling: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal* 10, 1275-1312 (2008).
10. P. Munoz et al., Iron mediates N-methyl-D-aspartate receptor-dependent stimulation of calcium-induced pathways and hippocampal synaptic plasticity. *The Journal of biological chemistry* 286, 13382-13392 (2011).
11. A. C. Paula-Lima et al., Amyloid beta-peptide oligomers stimulate RyR-mediated Ca^{2+} release inducing mitochondrial fragmentation in hippocampal neurons and prevent RyR-mediated dendritic spine remodeling produced by BDNF. *Antioxid Redox Signal* 14, 1209-1223 (2011).
12. D. Riquelme et al., High-frequency field stimulation of primary neurons enhances ryanodine receptor-mediated Ca^{2+} release and generates hydrogen peroxide, which jointly stimulate NF-kappaB activity. *Antioxid Redox Signal* 14, 1245-1259 (2011).
13. J. More et al., N-Acetylcysteine Prevents the Spatial Memory Deficits and the Redox-Dependent RyR2 Decrease Displayed by an Alzheimer's Disease Rat Model. *Front Aging Neurosci* 10, 399 (2018).
14. R. E. Clark, N. J. Broadbent, L. R. Squire, Hippocampus and remote spatial memory in rats. *Hippocampus* 15, 260-272 (2005).
15. R. Bull, J. J. Marengo, J. P. Finkelshtein, M. I. Behrens, O. Alvarez, SH oxidation coordinates subunits of rat brain ryanodine receptor channels activated by calcium and ATP. *Am J Physiol Cell Physiol* 285, C119-128 (2003).
16. R. Bull et al., Ischemia enhances activation by Ca^{2+} and redox modification of ryanodine receptor channels from rat brain cortex. *J Neurosci* 28, 9463-9472 (2008).
17. J. J. Marengo, R. Bull, C. Hidalgo, Calcium dependence of ryanodine-sensitive calcium channels from brain cortex endoplasmic reticulum. *FEBS Lett* 383, 59-62 (1996).



Esta revista fue financiada por la Iniciativa Científica Milenio a través de su concurso Proyección al Medio Externo 2020, adjudicado al Instituto de Neurociencia Biomédica (ICN09_015).

