

## Conferencias

*In vivo* consequences of genetic engineering of yeast glycolysis. (Consecuencias *in vivo* de la ingeniería genética de la glicólisis en levaduras). Gilmore A. Linda, Department of Biochemistry, University of Edinburgh, Scotland.

There are many industrial, agricultural and clinical applications of recombinant DNA technology where the metabolism of an organism will be changed. Examples might include the development of new strains of yeast with unusually high alcohol tolerance, or the production of transgenic animals with improved meat conversion, or, for the future, gene replacement therapy in humans. Until recently the emphasis has been toward the development of new methods and the characterization of individual enzymes. However, it is essential to be able to evaluate the consequences of this type of change at the level of the whole organism and even at the population level. We are developing two test systems for studying the *in vivo* consequences of engineering alterations in the metabolism of an organism: glycolysis in yeast, and alcohol metabolism in *Drosophila*. Both projects involve a protein engineering approach to introduce extra copies of the wild-type and site-directed mutant enzymes into appropriate strains of the organisms.

MECANISMOS DE ACCION DE LOS NEUROTRANSMISORES SOBRE LOS CANALES IONICOS NEURONALES. H.M. Gerschenfeld, Laboratoire de Neurobiologie Ecole Normales Supérieure, 46 Rue d'Ulm, 7005 Paris, Francia.

La teoría clásica de la transmisión sináptica interneuronal o neuromuscular (Fatt y Katz, 1952) postula que los transmisores químicos liberados a nivel de las sinapsis actúan ligándose a receptores específicos cuya activación induciría un aumento de la permeabilidad iónica de la membrana postsináptica. Esta hipótesis ha sido definitivamente confirmada en el caso de algunas sinapsis utilizando las técnicas de la biología y de la electrofisiología moleculares. Estos estudios demuestran que en ciertos receptores sinápticos como el receptor nicotínico de la acetilcolina, el sitio receptor del transmisor y el canal catiónico activado por la acetilcolina son parte integrante de una misma proteína y que la fijación de la acetilcolina al receptor induce un cambio de conformación de la proteína y la apertura del canal catiónico.

Paralelamente a estos estudios, se ha vuelto cada vez más evidente que solo una minoría de los receptores de los transmisores sinápticos en el sistema nervioso central se ajusta a este modelo "clásico" pues los neurotransmisores pueden también modular la apertura o el cierre de una variedad de canales iónicos por mecanismos diferentes al del receptor nicotínico de la acetilcolina. En estos casos, los receptores del neurotransmisor y los canales iónicos afectados por los neurotransmisores son proteínas estructuralmente independientes y la regulación de la actividad de los canales iónicos por el neurotransmisor se efectúa por intermedio de un mecanismo intracelular en el que intervienen las proteínas G (heterotrímeros activados por la fijación de GTP) y segundos mensajeros intracelulares que regulan los canales iónicos ya sea directamente o activando una proteína quinasa específica que los fosforila.

En esta conferencia se ilustrarán ejemplos de este último tipo de mecanismo de regulación de canales iónicos por los neurotransmisores estudiados en nuestro laboratorio. Entre ellos: a) la modulación por la dopamina de la permeabilidad de los canales de las "gap junctions" entre células horizontales retinianas mediada por el AMP cíclico, b) la regulación de los canales de calcio de neuronas de Moluscos por neurotransmisores y péptidos mediada por diversos mecanismos intracelulares en los que intervienen proteínas G y/o la activación de diferentes proteína quinasas.

PRINCIPIOS DE VARIABILIDAD EN LA ORGANIZACION FUNCIONAL DE LA SUPERFICIE CELULAR NORMAL Y TUMORAL. (Principles of variability in the functional organization of the normal and tumoral cell surface). Alfonso González, Facultad de Medicina y Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El distinto funcionamiento de las células normales y tumorales depende en gran medida de la manera de interactuar con el medio circundante y de interpretar señales externas de acuerdo a variaciones en la composición, organización y estructura de la superficie celular.

Las células epiteliales que forman barreras entre dos compartimientos biológicos organizan su superficie dividiéndola mediante complejos de unión en un dominio apical y otro basolateral, de diferentes características morfológicas, bioquímicas y funcionales. La mayoría de los cánceres humanos se originan en este tipo de epitelios, siendo las células tumorales más invasivas mientras más se alejan del fenotipo polarizado. La información recopilada en los últimos años sugiere que el programa genético de diferenciación del fenotipo polarizado y los mecanismos celulares que lo realizan, convergen finalmente en una segregación asimétrica de distintas proteínas específicas ya sea al polo apical o basolateral.

Por otro lado, los sistemas de control de la proliferación y diferenciación celular mediados por receptores de factores de crecimiento, y las asociaciones entre elementos de la membrana plasmática y del citoesqueleto celular, también pueden ser fuentes importantes de divergencia funcional entre células normales y tumorales. Las funciones de ambos constituyentes celulares varían según las diferenciaciones fenotípicas y a menudo se encuentran alteradas en las células cancerosas. Este aspecto se analizará exponiendo como modelo al receptor de crecimiento epidérmico (EGF), ampliamente distribuido en distintos tipos celulares y claramente vinculado a la patogenia del cáncer.

ACCION EXTRACELULAR DE ATP: UNA VISION INTEGRADA DE LA SIMPATIA PERIFERICA. (Extracellular action of ATP: towards an integrated view of purinergic mechanisms in the peripheral sympathetic system). Huidobro-Toro, J.P. Unidad de Regulación Neurohumoral, Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Estudios recientes demuestran que la estimulación eléctrica de filetes nerviosos simpáticos periféricos liberan al espacio extracelular además de noradrenalina (NA), adenosina 5' trifosfato (ATP) y neuropéptido tirosina (NPY). En contraste con la visión clásica que la neurotransmisión simpática es mediada exclusivamente por NA, hoy se admite que ATP también participa en las respuestas simpáticas activando receptores específicos. Se mostrarán evidencias en favor de dos subtipos de receptores para ATP: P2x relacionados con respuestas excitatorias y P2y relacionados con respuestas inhibitorias. En apoyo a esta clasificación, existen fármacos selectivos que actúan en estos receptores como agonistas y/o antagonistas. Estudios recientes relacionan la acción del receptor P2x con flujos de Ca<sup>2+</sup> extracelular mientras que el P2y con canales de Ca<sup>2+</sup> y K<sup>+</sup>. Estos receptores están profusamente localizados en el sistema vascular, urogenital y nervioso. La acción de ATP es sinérgica con la acción de NA y modulada presinápticamente por NPY. La hidrólisis de ATP por ecto ATPasas genera adenosina, otro modulador de interés.

Apoiado por proyecto FONDECYT 0767/90.

**CANALES IONICOS: MOLECULAS QUE SIENTEN.** R. Latorre. Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile y Centro de Estudios Científicos de Santiago, Santiago, Chile.

Ancladas firmemente en la bicapa de lípidos se encuentra una familia de proteínas integrales de membranas denominada canales iónicos. Estas proteínas tienen una posición privilegiada en la célula ya que una parte de ellas mira hacia el citoplasma mientras que otra yace en el medio extracelular. Mas aún, ellas son capaces de comunicar ambos medios ya que la proteína posee un poro acuoso que permite el paso de iones. Algunos canales dejan pasar principalmente  $\text{Ca}^{2+}$ , otros  $\text{Na}^+$ , otros  $\text{K}^+$ . Ya que existen porciones citoplasmáticas y extracelulares de la proteína-canal estas pueden, en principio, servir como sensores de cambios del voltaje a través de la membrana celular, de alteraciones del medio extracelular como por ejemplo cambios en la concentración de un neurotransmisor o de una hormona, o bien, reaccionar frente a un cambio metabólico: un aumento en la concentración de segundos mensajeros tales como  $\text{Ca}^{2+}$ , de AMPc,  $\text{IP}_3$  o GMPc. Frente a estos cambios los canales iónicos responden, en general, con un cambio en la probabilidad de encontrarlo en el estado que conduce iones (estado abierto). Alteraciones en la actividad de los canales iónicos puede redundar en cambios en las características de disparo de potenciales de acción de neuronas, alteraciones en la ritmicidad del latido del corazón, en la secreción de hormonas o en la regulación del volumen celular ya que todas estas importantes funciones fisiológicas están mediadas por cambios en el potencial eléctrico de la membrana. Los canales iónicos controlan desde el movimiento de un *Paramecium* hasta aquel de la mano del pintor y son proteínas altamente conservadas a través de la evolución. El canal de  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente de voltaje del *Paramecium* no es muy diferente de aquel que encontramos en la neurona del pintor. Más aun la biología molecular nos dice que los canales iónicos forman familias: aquellos que responden a neurotransmisores (acetil colina, glicina) poseen estructuras moleculares semejantes y lo mismo pasa con aquellos que cambian su conformación en respuesta al potencial eléctrico. La gran diversidad que presenta este tipo de proteínas y la integración en su funcionamiento permite el adecuado funcionamiento del organismo como un todo.

**ESTRUCTURACION EN POBLACIONES DE DROSOPHILA: REFLEXIONES SOBRE CIENCIA Y ETICA.** Del Solar, E. Instituto de Ecología y Evolución, Universidad Austral de Chile.

La conferencia se realizará en dos partes, una dedicada a la articulación de un conjunto de proposiciones que dan cuenta del ordenamiento espacial en poblaciones de *Drosophila* y constituyen la base de su estructuración y los modos en que esto permite una visión de ocurrencia simultánea de muchos procesos que habitualmente se tratan como eventos unicos y significativos de cambios poblacionales.

La segunda es un conjunto de opiniones que trascienden el quehacer científico cotidiano y pretende llamar la atención sobre la responsabilidad moral que tienen los científicos sobre la teoría y práctica de sus logros.

**ASPECTOS ECOLOGICOS Y MOLECULARES DE LA INTERACCION ENTRE PLANTAS E INSECTOS (Ecological and molecular aspects of plant-insect interactions).** Niemeyer, Hermann M. Laboratorio de Química Ecológica, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Casilla 653, Santiago.

Las plantas, ya sea en comunidades naturales o agrícolas, son visitadas normalmente por muchas especies de insectos herbívoros. Sin embargo, sólo una pequeña fracción de estos visitantes llegan a establecer asociaciones tróficas duraderas con las plantas. En el caso de cultivos, estas asociaciones pueden tener consecuencias graves, desde hambrunas hasta una inferior calidad de vida por la contaminación producida por el uso masivo de insecticidas.

Existen numerosas teorías que intentan explicar la selectividad en las relaciones insecto-planta. En esta conferencia se revisarán algunas de ellas, con énfasis en aquella que confiere a los metabolitos secundarios de plantas un papel importante en su defensa contra insectos.

En particular, se describirá la interacción entre trigo y áfidos (pulgones) en relación con el papel que cumplen en ella los ácidos hidroxámicos, compuestos producidos por la planta. Se examinará las posibilidades de obtención de variedades de trigo resistentes a pulgones y la estabilidad esperable de estas defensas, basada en sus características químicas.

**RECONOCIMIENTO MOLECULAR EN SISTEMAS BIOLÓGICOS.** (Molecular recognition in biological systems). Amzel, M. Department of Biophysics, Johns Hopkins University, Baltimore, USA.

CAMBIO GLOBAL DEL CLIMA: REALIDAD O FANTASIA? (Global climate change: fact or fantasy?). Fuenzalida, H. Departamento de Geofísica, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Chile.

El clima de la Tierra presenta variaciones en una amplia gama de intervalos temporales. Ante la posibilidad de un cambio provocado por la actividad humana, las variaciones naturales dificultan el proceso de identificación de su señal. Diversas estimaciones teóricas sugieren que estaría en marcha un calentamiento que al cabo de unos cincuenta años elevaría en varios grados la temperatura media de la superficie terrestre. Este cambio sería mucho más rápido que aquellos documentados durante los últimos 150.000 años y traería asociados problemas de adaptación.

El mencionado calentamiento sería provocado por una intensificación del efecto invernadero en razón del aumento de la concentración atmosférica de gases que interfieren con la emisión de energía terrestre.

La modelación numérica del clima en una Tierra con su contenido atmosférico de anhídrico carbónico duplicado, indica que el calentamiento en superficie se concentraría en latitudes altas durante la estación de invierno y que en niveles estratosféricos existiría un enfriamiento. Por otra parte las consecuencias pluviométricas del calentamiento son muy inciertas. Sin embargo, los modelos atmosféricos actuales son imperfectos en varios aspectos, lo cual introduce un factor de duda sobre las predicciones basadas en ellos.

Las modelaciones correspondientes al aumento de anhídrico carbónico registrado desde comienzos de siglo pasado indican que ya debería observarse un calentamiento medio del orden de un grado Celsius. Sin embargo, las observaciones climáticas de los últimos 100 años muestran un cuadro global ambiguo y no existe consenso acerca de su interpretación como prueba o refutación de un efecto invernadero intensificado. Se presenta, en particular, la evolución de observaciones termométricas a lo largo del litoral chileno y pluviométricas del cono sur de América.