



6940

HARVARD UNIVERSITY  
☪  
Library of the  
Museum of  
Comparative Zoology







ANALES  
DE LA  
**SOCIEDAD CIENTIFICA**  
**ARGENTINA**

Director: Dr. EDUARDO A. CASTRO

AÑO 1996 - VOLUMEN 226 - Nº 1

**SUMARIO**

	Pág.
ANA CELI de TORTI y M. CRISTINA BOEIRO de DE ANGELO: Cruzando umbrales de percepción a través de la literatura .....	1
TERESA KWIATKOWSKA: La ética de lo impredecible: Hacia una nueva interpretación de los sistemas vivos .....	13
JUAN JOSE ZOREDA-LOZANO y MARGARET LEE ZOREDA: Ciencia postmoderna, sistemas complejos y cuestiones multiculturales y transculturales .....	25
G. DIAZ, V. MARTINEZ y P. KITTL: On local probability of fracture in re. tangular and round beam bending .....	37
ROBERTO RISSO PATRON: Contribuciones de CAFADE (1958-1962) para el desarrollo industrial de la República Argentina	53
EDUARDO J. BOTTANI: Simulaciones Monte Carlo: una poderosa herramienta aplicada al estudio de la adsorción física de gases sobre sólidos .....	65
EDUARDO ALBERTO CASTRO: La superación del modelo lineal de organización .....	83
E. FERNANDEZ, J. M. ANDRADE, A. CARLOSENA, S. MUNIAS-TEGUI, D. PRADA y L. E. CASCARINI DE TORRE: What industrial topics are not currently learned in universities? .....	91
COMENTARIOS BIBLIOGRAFICOS .....	97

# SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA

## SOCIOS HONORARIOS

Dr. Norman Borlaug	Dr. Enrique Ferri †	Dr. Walter Nernst †
Dr. Luis Leloir †	Dr. Angel Gallardo †	Dr. R. A. Phillippi †
Dr. Selman Waksman	Dr. Benjamín A. Gould †	Dr. Guillermo Rawson †
Dr. Florentino Ameghino †	Dr. Cristóbal M. Hicken †	Dr. Alfredo Sordelli †
Dr. Valentín Balbin †	Dr. Eduardo L. Holmberg †	Dr. Carlos Spegazzini †
Ing. Santiago E. Barabino †	Dr. Bernardo A. Houssay †	Dr. Pedro Visca †
Dr. Carlos Berg †	Ing. Luis A. Huergo †	Dr. Estanislao Zeballos †
Ing. Vicente Castro †	Dr. Mario Isola †	Dr. César Milstein
Ing. Enrique Chanourdie †	Dr. Juan J. J. Kyle †	Ing. Augusto Luis Baqué
Dr. Carlos Darwin †	Ing. Eduardo Huergo †	Dr. Pedro Cattáneo
Dr. Germán Burmeister †	Dr. César Lombroso †	Dr. Luis María Santaló
Dr. George Porter	Ing. Guillermo Marconi †	Dr. Andrés O. M. Stoppani
Dr. Alberto Einstein †	Dr. J. Mendizábal Tamborel †	Dr. Julio V. Uriburu

## JUNTA DIRECTIVA 1995

– PRESIDENTE	<i>Dr. Arturo Otaño Sahores</i>
– VICEPRESIDENTE 1º	<i>Dr. Andrés O. M. Stoppani</i>
– VICEPRESIDENTE 2º	<i>Dra. Noemí G. Abiusso</i>
– SECRETARIO	<i>Dr. Eduardo A. Castro</i>
– PROSECRETARIO	<i>Ing. Mario R. Chingotto</i>
– TESORERO	<i>Ing. Valerio J. Yáclubsohn</i>
– VOCALES TITULARES	<i>Ing. Lucio R. Ballester</i> <i>Dr. Horacio H. Camacho</i> <i>Ing. Norberto A. Casaravilla</i> <i>Dr. Pedro Cattáneo</i> <i>Prof. Susana I. Curto de Casas</i> <i>Lic. Carlos de Jorge</i> <i>Ing. Mario C. Fuschini Mejía</i> <i>Dr. Fermín García Marcos</i> <i>Ing. Osvaldo I. Martínez</i> <i>Ing. Juan Carlos Nicolau</i>
– VOCALES SUPLENTE	<i>Dr. Juan Humberto Tramezzani</i> <i>Cont. Margarita Mariscal</i> <i>Ing. Juan José Sallaber</i> <i>Dr. Eduardo A. Pigrettí</i> <i>Dr. Jorge R. Agustín Vanossi</i> <i>Dr. Gustavo A. Schickendantz</i>
– REVISORES DE BALANCES ANUALES	<i>Ing. Diego R. Cotta</i> <i>Ing. Ricardo Hertig</i>
– DIRECTOR DE ANALES	<i>Dr. Eduardo A. Castro</i>

ISSN 0037-8437

ANALES  
DE LA  
**SOCIEDAD CIENTIFICA**  
ARGENTINA

Director: Dr. EDUARDO A. CASTRO  
Secretario: DR. EDUARDO BOTTANI

AÑO 1996 - VOLUMEN 226 - Nº 1



Avda. SANTA FE 1145  
1059 BUENOS AIRES  
ARGENTINA  
1996



## **CRUZANDO UMBRALES DE PERCEPCION A TRAVES DE LA LITERATURA**

*Ana Celi de Torti, M. A.  
María Cristina Boiero de De Angelo*

Cátedra de Literatura Norteamericana, Departamento de Lenguas Extranjeras  
Facultad de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Río Cuarto

### **ABSTRACT**

The present global ecological crisis not only poses the need to change attitudes and values but also to build epistemological bridges between science and humanities. This paper explores the possible role of literary texts in the incorporation of ecological reasoning and the development of positive values. Texts are carefully selected so as to elicit a certain amount of questioning and to encourage research into other disciplines on account of literature's midway position between the disciplined enquiries of the sciences on the one hand and the non-scientific fields as ethics and philosophy on the other. The environment created by the discussion of literary pieces is adequate to help students to take a more enlightened attitude towards the world and move them somewhere closer to an ecocentric ideal.

### **RESUMEN**

La crisis ecológica actual no sólo plantea la necesidad de cambiar actitudes y valores sino también de tender puentes epistemológicos entre las ciencias y las humanidades. Este trabajo explora la posibilidad de utilizar textos literarios para incorporar un razonamiento ecológico y contribuir al desarrollo de valores positivos. Los textos son seleccionados cuidadosamente a fin de promover inquietudes y alentar la investigación interdisciplinaria, teniendo en cuenta la posición intermedia de la literatura entre las ciencias y campos no científicos como la ética y la filosofía. El ambiente creado por la discusión de obras literarias es adecuado para ayudar a los estudiantes a lograr una visión más comprensiva del mundo y a acercarlos a un ideal ecocéntrico.

## I

*"Sin un gran cambio de corazón no me consideraría en una posición de autoridad"*  
(Saul Bellow. Herzog, p. 57)<sup>1</sup>

La actual crisis ecológica global provocada por la gradual transformación del medio natural del hombre por la "ratio técnica" del "homo faber"<sup>2</sup> podría ser definida sintéticamente como una pérdida de relaciones. En el vacío ético de las postrimerías del Siglo XX, la pérdida de especies y de recursos naturales está estrechamente relacionada a la pérdida de solidaridad<sup>3</sup>. La relación entre cultura y naturaleza, entre sociedad y medio ambiente está deteriorada. La visión universal de desarrollo asociada con ideales de riqueza y crecimiento ilimitado desata una catastrófica pendiente ecológica hasta el punto en el que "la palabra medio ambiente ahora evoca pesadillas" según la declaración de René Dubos<sup>4</sup>.

Por casi dos siglos se creyó que la ciencia y la tecnología salvarían a la humanidad proveyendo medios para curar enfermedades, generar recursos y así desterrar a la pobreza de la faz de la tierra y elevar los niveles de vida de la población mundial. Pero esta concepción de la ciencia se desvaneció juntamente con muchas otras visiones optimistas y hemos llegado al punto de ponderar los beneficios de la ciencia frente a su potencial destructor. El envenenamiento del medio, los agujeros en la capa de ozono, la lluvia ácida, el uso de pesticidas que incrementan el ya alarmante número de especies en peligro de extinción, Chernobyl, los ensayos nucleares franceses en el Pacífico Sur, son solamente unos pocos ejemplos de las alteraciones inducidas por la acción humana. Las heridas inflingidas a la sensible trama de nuestro "oikos" –nuestro "hogar" natural– nos están acercando peligrosamente a un punto sin retorno.

Los ambientalistas generalmente reclaman una fuerte acción gubernamental para evitar una eco-catástrofe. ¡Salven al planeta! es el grito de batalla; pero los asuntos involucrados en tal desafío no conciernen solamente a las instituciones: es tema de responsabilidad personal. El hombre es un ser moral y como tal debe averiguar acerca de la naturaleza de su relación con el medio. Pero el hombre es también un ser técnico y en los últimos cien años ha revelado su poder ilimitado en cambios como la TV y el programa espacial pero también en horrores como Auschwitz que superan lo imaginable. En vista de esto, el hecho de que aún sigamos vivos es una señal de que nuestra capacidad ética no ha desaparecido aunque se hace imprescindible un debate sobre una nueva co-responsabilidad humana. Se necesita un cambio en nuestra forma de civilización que es ecológicamente predatoria, socialmente perversa y moralmente injusta. Se vuelve absolutamente necesario por lo tanto, revisar la brecha que separa a la humanidad de la naturaleza en vez de culpar a la ciencia como la única causa de los males actuales.

No hace falta decir que un retorno a la era pre-Industrial es tanto imposible como indeseable y está lejos de ser la solución para los problemas ambientales, en tanto que un equilibrio más sabio entre la tecnología y el respeto ético promoverán tanto la solidaridad sinérgica como diacrónica abarcando la tierra como un espacio vital de todas las especies que la comparten y ga-

1. Bellow, Saul, 1964, Herzog, New York: Penguin Books. Las sucesivas referencias aparecerán entre paréntesis en el texto (H) seguidas por el número de página (Las traducciones de todos los textos en inglés son nuestras).
2. Con respecto a la crisis ecológica, ...existe un diagnóstico que ve en ella sólo una última y espectacular consecuencia de aquel desarrollo iniciado a través del devenir humano, más exactamente: a través de la destrucción del equilibrio natural de los sistemas bio-ecológicos mediante la ratio técnica del "homo faber". Apel, Karl, O. 1986 Estudios Éticos, Barcelona: Editorial Alfa, p. 105.
3. Homestead, William "Toward a Critical Eco-centrism: Liberating the Sensuous Imagination", trabajo presentado al Tercer Congreso de Ometeca Institute, San Ramón, Costa Rica, 1994, p. 10.
4. Gordon, Morton and Marsha, 1972, Environmental management: Science and Politics, Boston: Allyn and Bacon, Inc. p. 203.

rantizando la supervivencia de las generaciones futuras. Nuestra cultura, marcada por la incoherencia e incertidumbre demanda puentes epistemológicos entre las ciencias y las humanidades de modo de brindar las respuestas que la sociedad busca con más desesperación que nunca. Citando nuevamente a R. J. Dubós, podemos decir que “la solución real a la crisis ecológica tendrá que provenir de un cambio en nuestras formas de vida y del desarrollo de valores positivos que relacionen la naturaleza humana a la naturaleza externa”<sup>5</sup>. Es necesario reubicar a la tecnología en el lugar adecuado en relación a la dimensión ética del ser humano, cambiar nuestros modos de percepción, tornar nuestra postura antropocéntrica en una actitud ecocéntrica y despertar la conciencia de las relaciones globales. Coincidimos con William Homestead en que “una actitud ecocéntrica es esencial para volvernos totalmente humanos” y que “cambiar los sentimientos a escala colectiva lleva tiempo, mucho tiempo”<sup>6</sup>, pero aún el más débil intento hacia una transformación de la realidad ya es un logro.

En una época caracterizada por la fragmentación, en la que los valores en conflicto han reemplazado a la solidaridad y a una visión unificada del mundo, los seres humanos aún poseemos imaginación y soñamos con utopías. Aunque la raza humana nunca alcance a ver una era de orden y justicia universales, esos ideales no han sido dejados de lado. Por el contrario, existe un entendimiento tácito de que nadie trabajaría siquiera por la mínima mejora de nuestro amenazado planeta, al menos que tuviese algún tipo de ideal. Necesitamos de las utopías como fuente de inspiración y si nosotros como educadores podemos mantener vivo nuestro idealismo, las transformaciones ocurrirán realmente.

Con estos ideales en mente y considerando a la educación como la creación de actitudes, hemos tratado de explorar el posible papel de los textos literarios en el despertar de una conciencia ecocéntrica en nuestros estudiantes de modo de contribuir a la formación de “un modelo que convierta al hombre –siempre activo, rara vez conciente, irresponsable a lo largo de gran parte de la historia– un participante consciente en el desarrollo del planeta Tierra”<sup>7</sup>. Para decirlo de otro modo: *a través de la literatura, los alumnos pueden incorporar placenteramente el significado del razonamiento ecológico y desarrollar valores positivos.*

## II

La literatura no es solamente una manifestación cultural sino la expresión de valores míticos y universales. Como tal, una obra literaria se dirige directamente al alma del lector, el lugar donde deben comenzar las auténticas transformaciones. Los temas del papel del hombre en el universo, la vulnerabilidad de la sociedad, los efectos laterales de la intervención humana han preocupado desde siempre a los escritores. Los clásicos de la Literatura Norteamericana proveen diferentes formas de involucrar los sentimientos en la relación del hombre con el mundo natural. Muchos poetas y novelistas han proclamado el derecho a la existencia de toda forma de vida y se han pronunciado acerca de la obligación del ser humano de vivir de acuerdo a los dictados de la naturaleza por el hecho de ser parte de la biosfera.

El movimiento trascendentalista, con su ideal de retorno a la naturaleza, generalmente ocupa un lugar importante en el programa de Literatura Norteamericana. Emerson, el intelecto más distinguido de este movimiento es asimismo uno de los más grandes maestros en lo moral y espiritual. Sus ensayos abundan en inspiración, idealismo y profunda filosofía sobre la naturaleza, Dios y el alma humana. Además de ser un estímulo a la reflexión sus escritos contribuyen a una mejor comprensión de muchas de las ideas desarrolladas por Walt Whitman en Hojas de

5. Gorden, p. 203

6. Homestead, p. 4

7. Gorden, p. 383

Hierba, tal vez el documento más vasto en pro de la decencia humana, de la igualdad y del amor hacia la naturaleza. Desde el Prólogo y en un tono de profeta bíblico, el mandamiento del Buen Poeta Gris es contundente: "Ama la tierra y el sol y los animales"<sup>8</sup>, y a pesar de una actitud antropocéntrica reflejada en su alabanza de la perfección del hombre, se regocija en la pureza y belleza del mundo natural:

[31]

"Yo creo que una hoja de hierba no es menos que el trabajo de las estrellas,  
y que la hormiga es igualmente perfecta, y un grano de arena, y el huevo  
del reyezuelo,

...

Y que la vaca que paca con la cabeza baja supera a todas las estatuas,  
y que un ratón es milagro suficiente para hacer vacilar a sextillones de incrédulos"  
Su identificación con la totalidad de la creación resulta en una doctrina casi mítica acerca de  
la armonía de todas las cosas y de su lugar en el gran orden de la Creación:

[16]

"Conllevo cualquier cosa mejor que mi propia diversidad,  
Y respiro el aire y lo dejo en abundancia tras de mí,  
Y no soy orgulloso, y mantengo mi lugar.  
La crisálida y las huevas están en su lugar,  
Los soles que veo y los soles que no puedo ver están en su lugar,  
Lo palpable está en su sitio y lo impalpable está en su sitio".

Su expresión poética, profundamente arraigada a su suelo y acunada por el mar, su "cuna que se mece eternamente", ayuda a otros a entender la poesía de la Naturaleza en sus diversas manifestaciones.

Otro transcendentalista, Henry David Thoreau penetró aún más que los anteriores en los misterios de la naturaleza. Fue en espíritu igualmente poeta y naturalista y su apego a la tierra se refleja principalmente en su prosa. Su libro *Walden, o Vida en el Bosque* es un testimonio de su experiencia de dos años en la soledad de la floresta en donde desarrolló su intelecto y sus sentimientos estudiando la vida silvestre y llevando un registro minucioso de sus propios pensamiento y emociones. Logró transmitir a sus lectores una nueva visión de la naturaleza, un nuevo entusiasmo por la forma de vida simple y sincera. Sin embargo, su sabiduría y meditaciones morales estaban anticipadas a su época ya que no fue valorado por la mayoría de lectores y críticos. Recién medio siglo después de su muerte el mundo descubrió su verdadero genio y es apreciado ahora como un original e impactante estilista. Su emotiva descripción de los diversos aspectos de la naturaleza hace que sus obras sean fundamentales para aprender los hechos esenciales de la vida. El análisis de algunos capítulos si no la totalidad, de *Walden* ofrece a los estudiantes la oportunidad de compartir las experiencias de Thoreau con los pájaros y animales que rodeaban su cabaña en el bosque y comparar los sentimientos e intereses individuales con los del escritor.

Juntamente con los relatos de Thoreau sobre la vida en armonía con el medio, las literaturas indígenas tradicionales buscan restablecer el equilibrio del hombre con todos los entes del universo.

En las culturas tradicionales, la literatura juega un rol fundamental, involucra temas sagrados y establece la identidad ética. Dentro de este contexto, la lectura de las obras de autores indígenas americanos ayudarán al estudiante a recrear relaciones significativas entre todas las criaturas como descendientes del Gran Misterio. Aunque es difícil para los estudiantes no Indí-

8. Whitman, Walt. 1855 *Leaves of Grass*. Brooklyn, New York. p. 10.



genas entender y aceptar las creencias básicas tradicionales acerca del universo hay muchos relatos y poemas que ayudan a iluminar la realidad experimentada por las tribus, la importancia de los lugares y paisajes específicos en la vida del indio americano. No hay división entre sujeto y objeto, entre fondo y foco, el paisaje no es solamente el escenario en donde se desarrolla la trama; tiene la misma importancia que los personajes. La literatura indígena pretende restaurar la relación entre todos los seres, cambiar el aislamiento del yo por la armonía con la naturaleza unitaria de la realidad. La ficción de autores como Leslie Marmon Silko, Nathaniel Scott Momaday o Ella Deloria es de importancia central para entender el lugar de la humanidad en el cosmos y aprender una lección de veneración para todas las cosas. El precepto ético de amor y respeto para que todo-lo-que-es y la totalidad de las experiencias transmitidas de una a otra generación conducen eventualmente al crecimiento y realización de cada vida individual. Este tema es desarrollado en *Ceremonia*, una de las novelas de L. M. Silko, en la que narra el conflicto de Tayo, un joven nativo, a su regreso de la Segunda Guerra Mundial. Es precisamente en la tradición y ceremonias indígenas en donde su desesperación y alienación encuentran solución. En el restablecimiento de la unidad psíquica de uno de sus miembros, también se restablece la armonía de toda la comunidad.

Las 'stories' y ceremonias indígenas conservan y reflejan la unidad esencial del todo y muestran cómo los hechos y experiencias se relacionan entre sí. Leslie Marmon Silko cree que las viejas historias narradas generación tras generación hacen de su gente lo que son. Es interesante señalar el paralelismo entre la trascendencia ética de las historias en la literatura indígena y la propuesta de Alastair MacIntyre de recuperar el rol del relato considerando la estructura narrativa de la vida. El papel de las narraciones en la educación de las virtudes es también parte de una tradición moral; cada vida individual, de acuerdo con MacIntyre es parte de un conjunto de historias interconectadas que constituyen la tradición de toda sociedad<sup>9</sup>. A esta misma trama alude Silko en *Ceremonia*:

“El (Tayo) lloró de alivio al sentir que finalmente veía el esquema, el modo en que todas las historias encajaban entre sí –las viejas historias, las historias de la guerra, las historias de su pueblo– para convertirse en la historia que aún estaba siendo narrada... El sólo había visto y oído el mundo como siempre había sido: sin límites, solamente transiciones a través de todas las distancias y del tiempo.”<sup>10</sup>.

El lenguaje, la literatura y el pensamiento se unen para expandir la conciencia individual en términos de la existencia humana en el universo y del papel que cada ser humano juega en la creación. Por otra parte, el tejer historias satisface la secreta e inherente aspiración humana de representar o re-crear el mundo en palabras. En *Ceremonia* es la Mujer Araña, la narradora, quien crea el mundo a medida que cuenta sus historias:

“Ella pensó en sus hermanas/.../y juntas crearon el Universo/  
este mundo/y los cuatro mundos debajo de éste./  
La Mujer-Pensamiento, la araña,/nombraba las cosas y  
a medida que las nombraba/ellas aparecían.”<sup>11</sup>

La presencia del mal en el mundo es atribuida a cierta magia negra que se opone al orden cósmico. Así, la llegada de los Europeos se considera “brujería” que utilizó el poder de una ceremonia para romper la armonía del todo:

9. Cf. MacIntyre, Alasdair. 1987. *Tras la Virtud*, Crítica, Barcelona Capítulo 15.

10. Silko, Leslie Marmon. 1977. *Ceremony*, Penguin, New York, p. 246.

11. Silko, *ibid*, p. 1.

"Cuevas a través del océano/en cuevas de oscuras colinas/gente de piel blanca/  
como el vientre de un pez/cubiertos de vello/... Ellos no ven vida alguna/Cuando miran/  
sólo ven objetos.../Ellos temen/ al mundo./Ellos destruyen lo que temen./  
Ellos se temen a sí mismos/.../Ellos matarán lo que temen/a todos los animales/la gente  
morirá de hambre./Ellos envenenarán el agua/ellos agotarán el agua/y habrá sequías/la  
gente morirá de hambre./<sup>12</sup>.

Esta historia se vuelve realidad y cuando esta magia tenebrosa se pone en movimiento "No es fácil/volver a arreglar las cosas/Recuerda eso/la próxima vez"<sup>13</sup> nos advierte Silko en otra historia, y su advertencia es adecuada ante la disrupción actual del orden natural. La actitud antropocéntrica, dualista y fragmentada es ajena a la percepción indígena de la realidad. Por lo tanto, la celebración de experiencias tanto en canciones como en ceremonias o en canciones de cuna e historias, recuerda al lector de la totalidad del universo y del hecho de que todos los fenómenos son manifestaciones de una relación cósmica más amplia; de aquí la urgente necesidad de recrear los orígenes. Esta idea está expresada conmovedoramente en la versión de una canción de cuna de origen Navajo con que culmina uno de los agudos cuentos de Silko:

"La tierra es tu madre./ella te mantiene.  
El cielo es tu padre./él te protege  
Duerme./Duerme.

El arco iris es tu hermano./él te ama,<sup>14</sup>

Los vientos son tus hermanos./ellos te cantan."<sup>15</sup>

Otras voces Americanas se unen a estos escritores en su visión del lugar apropiado del hombre en la jerarquía de la Creación al igual que en su preocupación por el medio ambiente. La tierra es una presencia poderosa y constante en la literatura Americana como puede observarse tanto en la condena que realiza W. Faulkner a la sobrexplotación de los suelos por el cultivo del algodón en el Sur como en la literatura chicana en la cual el término "querencia" es la mejor expresión de la relación del hombre con su medio. En una línea diferente pero igualmente importante para nuestro propósito está la advertencia de Kurt Vonnegut en *Payasadas* (1976) y *Galápagos* (1986) sobre el Apocalipsis en caso de que el hombre continúe con su actitud actual.<sup>16</sup>

Otro novelista contemporáneo, Saul Bellow, centra su ficción en "las necesidades y preocupaciones reales del hombre en nuestro mundo urbanizado, adorador de la tecnología y pleno de comodidades"<sup>17</sup>. No satisfecho con reflejar simplemente la sociedad actual, él trabaja desde el interior de la naturaleza del problema llegando hasta sus manifestaciones morales, espirituales y sociales. Cree en la redención de la historia de la humanidad a través de la poesía, "quizás", afirma en *The Dean's December*, "solamente la poesía tenga la fuerza como para rivalizar las atracciones de los narcóticos, el magnetismo de la televisión, la excitación del sexo, o el éxtasis de la destrucción"<sup>18</sup>. Por la riqueza temática de la obra Belloviana, el análisis puede llevarse a cabo en torno a centros de interés:

12. Silko, *ibid.*, p. 135/36.

13. Silko, Leslie Marmon, 1981, *Storyteller*, Little, Brown and Co., New York, p. 121.

14. En el original "Rainbow is your sister/she loves you".

15. Silko, Leslie Marmon, 1981, *Lullaby* in *The Heath Anthology of American Literature*, Vol. II, Paul Lanter (General Editor), 1994, D. C. Heath and Co., Lexington p. 2383-2390.

16. Celi, Ana y De Angelo, M. Cristina, "Science and Fiction in Kurt Vonnegut's Works", trabajo presentado en el Tercer Congreso de Ometeca Institute, San Ramon, Costa Rica, 1994.

17. Cronin, Gloria L. and L. H. Goldman, 1989, *Bellow in the 1980s*, Michigan: Michigan State University Press.

18. Saul Bellow, *The Dean's December*, 1982, New York: Harper & Row, p. 187; las siguientes referencias aparecerán

## 1. Bellow y el medio ambiente

*“Dejemos que la vida continúe –podemos no merecerla, pero dejemos que continúe”*  
(H,57).

Las voces narrativas de Bellow comienzan a re-examinar la cultura occidental con más énfasis desde Herzog (1964) aunque su preocupación por las relaciones humanas con Dios y la naturaleza puede observarse en toda su producción. La naturaleza es, según el protagonista de *Humboldt's Gift* como una fuerza poderosa que ayuda a desentrañar la naturaleza humana: “Hay un mundo estelar dentro de nosotros... En la vida y en la muerte la firma del cosmos está en nuestro interior” y concluye “La naturaleza es mi ser inconsciente”.

Aunque la ciudad es el habitat “natural” de sus protagonistas –a excepción de Henderson, the Rain King– ellos buscan quitarse el peso de la fealdad urbana mediante el retiro a un medio más simple, más natural en donde puedan comunicarse con las “estrellas, próximas como cuerpos espirituales” (H,70) o encontrar un renacer espiritual en el sol que “fue en parte nuestro creador” (HG, 242). Ante la necesidad de encontrar “una conexión personal con el mundo externo”, sus personajes buscan la verdad subyacente de la realidad que conduce al descubrimiento de la verdad subyacente del alma. Un fugaz relámpago de esa verdad es revelada a Herzog en una magnífica visión de sí mismo como “una criatura infantil pero lejos de ser inocente, con un sombrero de paja en su cabeza, y un corazón en su pecho, en parte puro, en parte perverso” (H, 54) participando en “esta magnífica trama” del universo.

El estado de los personajes urbanos de Bellow, representa no obstante, el resultado de complejas interacciones entre la naturaleza urbana y la anarquía de la vida en las grandes urbes. Las alteraciones sociales y psicológicas examinadas por Bellow, se deben a factores de stress ambiental tales como ruidos, aglomeración, tránsito, aburrimiento, y principalmente a la separación del medio natural a partir del cual evolucionó el hombre como organismo biológico.<sup>19</sup>

El concepto de Tierra como “un ser que ha dado origen a la vida” (DD, 141) implica que debemos nuestra existencia a los otros elementos de la biosfera. En este sentido hemos firmado un contrato natural por el cual tenemos cláusulas que cumplir, “las cláusulas que todo hombre conoce en los más íntimo de su corazón” (SP, 313). En *Mr. Sammler's Planet*, Bellow presenta el problema de la solidaridad ecológica como una obligación de enfrentar los problemas reales de nuestro mundo en lugar de pensar en colonizar la Luna como alternativa de escape. Más que un derecho, tenemos el deber de purgar nuestro acuerdo.

Es en este punto en el que el papel de la educación se torna supremo al impulsar al hombre a ejercitar su talento para realizaciones más profundas. Como nunca antes, tenemos la capacidad de producir un medio saludable, estimulante y placentero que mejore la calidad de vida de las generaciones presentes y futuras. Por largo tiempo “el homo sapiens fue capaz de escuchar la poesía de la tierra, o, en este momento, su ruego”, si la situación no se revierte”, el hombre podría degradarse a la condición de un homínido inferior (DD,141).

## 2. Bellow y la ciencia

*“Lo que significa ser un hombre... transformado por la ciencia... en una condición causada por la mecanización”*  
(H, 208)

entre paréntesis (DD). Las referencias a *Mr. Sammler's Planet* serán (MSP); referencias a Herzog serán (H); referencias a *Humboldt's Gift* serán (HG).

19. Los estudios sobre los efectos psicológicos de stress ambiental revelan una mayor frecuencia de alteraciones men-

El desarrollo científico y tecnológico y la super abundancia material han alterado la morada natural del hombre convirtiéndola en un frágil sistema que amenaza con derrumbarse en cualquier momento. En sus primeras novelas Bellow argumenta que “la tecnología de la destrucción ha adquirido un carácter metafísico” (H,172). Presenta su profunda preocupación por las implicancias éticas de la ciencia y de la tecnología que “no tienen el mínimo interés por la definición de la naturaleza humana, que se ocupan solamente de la actividad de investigación... que reconocen solamente el brillante funcionamiento del intelecto...” (H, 135). Contra esta mentalidad científicista, el alma necesita protección. No obstante, lejos de negar la importancia de la ciencia, Bellow está convencido de que “el reino de los hechos y el de los valores no están externamente separados” (H, 112) de modo que “la misma materia tal vez debería ser estudiada como conciencia en evolución” (H,166).

El progreso moral no avanza al mismo paso que el progreso técnico.<sup>20</sup> Por ello, aunque Bellow reconoce la deuda que la humanidad tiene con la ciencia ya que gracias a ella muchas aflicciones han sido superadas, al mismo tiempo lamenta el vacío moral en el cual se dan los avances tecnológicos. Se pregunta si la cultura occidental sobrevivirá los impulsos suicidas de la civilización dado que “la vida en los países civilizados está edificada sobre cimientos de riesgo” (H, 56). A través de la voz de Sammler, Bellow cuestiona la idea de que “la ciencia es la mente de la raza”. Por el contrario, él considera que la humanidad está malgastando la energía que podría elevarla por encima del vacío actual y como resultado nos estamos hundiendo a un ritmo demasiado rápido. Una visión retrospectiva le revela que “los talentos, impresiones, y... visiones acumulados desde los orígenes de la conciencia humana, estaban cargados de egoísmo” (SP, 92).

Las consecuencias de la indiferencia y la mala administración de los productos elaborados por la mano del hombre están agudamente presentadas en *The Dean's December*, novela en la que un científico, El Dr. Beech, que es a la vez un “visionario moral”, asume una postura apocalíptica acerca del envenenamiento del planeta. “Pero”, afirma, “no hay que culpar a la ciencia, sino a los tecnócratas y políticos. Ellos han usado mal a la ciencia” (DD,273).

El tema en cuestión es que el peligro presentado por la presencia de plomo en niveles peligrosamente altos en el aire, agua y suelo no ha sido nunca tenido en cuenta: “Se nos ha ‘asegurado con autoridad’ que los niveles de plomo eran normales y tolerables” (DD,138)<sup>21</sup>. Corte, el protagonista, queda impresionado por las revelaciones de Beech. El nunca se había cuestionado antes sobre los beneficios de los pesticidas y herbicidas a pesar de tener conocimiento de la saturación química del suelo. Pero repentinamente toma conciencia de los efectos a largo plazo del plomo residual”.

“La conclusión: El insulto de la intoxicación crónica por plomo afecta ahora a toda la humanidad... Las alteraciones mentales que resultan del envenenamiento por plomo se reflejan en el terrorismo, la barbarie, el delito, la degradación cultural. En todas partes están visibles la irritabilidad, la inestabilidad emocional, el malestar general... No podíamos observar la obnubilación de la conciencia puesto que todos éramos sus víctimas...” (DD,139-40).

---

tales entre los habitantes de las ciudades que entre aquellos que viven en zonas rurales”, (Purdum, P. Walton, 1971, *Environmental Health*, New York: Academic Press, pág. 18).

20. Apel, p. 107.

21. En 1971, Wholers escribió: “El efecto del plomo como veneno ambiental en el aire ha sido cuestionado desde principios de la década del 20. Aunque el plomo es un constituyente natural del suelo, agua, vida vegetal y animal, el uso anual de casi 200.000 toneladas para aditivos antidetonantes de la gasolina acentúa la preocupación ambiental. La disputa en lo referente a un nivel seguro en la concentración de plomo para las comunidades urbanas continúa, a pesar de que no se ha informado de casos conocidos con características de envenenamiento de plomo debido a exposiciones en la comunidad (California State Department of public Health, 1967). Purdom, Walton P. (ed.), 1971, *Environmental Health*, Academic Press, New York.

A pesar de su desencanto con los científicos puros que no perciben la moralidad y poesía implícitas en las leyes científicas, Bellow considera que los Humanistas también “han equivocado el camino” ya que su ignorancia científica es causa de su debilidad; ellos “cedieron al gran vacío”. El desafío a los Humanistas entonces, es “el desafío de producir nuevos modelos... construir excelsos especímenes humanos de la comunidad comercial, de los ingenieros, de los políticos y de los científicos” (DD,302).

Una pregunta que cabe hacerse después del análisis de la posición de Bellow respecto al curso actual de la civilización es: ¿Qué control tiene la moral sobre la insensibilidad política? El aborda este problema con Herzog:

“En todas las comunidades hay una clase de personas profundamente peligrosas para el resto... Me refiero a los líderes. Invariablemente la gente más peligrosa busca el poder... el asunto es que hubiese gente que pudiese destruir a la humanidad y que fuesen tontos, arrogantes, locos y a los que hubiese que rogarles que no lo hicieran...” (H,57)

En *Mr. Sammler's Planet* reafirma su idea de que los líderes mundiales deciden por nosotros acerca de la vida o de la muerte, al punto en que “la gente se siente abrumada por fuerzas gigantes de control organizado” (SP,134). El hombre actúa ahora en el drama de la muerte universal aunque tiene la obligación de “elegir la vida” (SP,220). Hay una moralidad implícita en el deseo de vivir, por ello el caos político no debe determinar el destino humano. La gente debe reconocer su responsabilidad tanto individual como colectiva en el manejo de las acciones humanas a fin de asegurar la supervivencia de nuestro hogar planetario.

### 3. Bellow y la pérdida de relaciones

*“Tuve la extraña sensación de que la naturaleza misma no estaba allí afuera, como un mundo de objetos externamente separado de los sujetos, sino que todo lo externo se correspondía vívidamente con algo interno, que los dos reinos eran intercambiables”*  
(HG,356-57)

La necesidad de recuperar los valores espirituales en una sociedad post-industrial es un tema recurrente en la ficción Beloviana. Como artista él apela al instrumento que mejor maneja –la escritura– no solamente para denunciar el vacío moral y estético de nuestra Era Tecnológica sino para declarar su compromiso moral de hacer extensiva la esperanza frente a plazos reales e imaginarios:

“Uno puede arribar a la conclusión de que el aburrimiento de tantos convenios humanos (la familia de clase media, por ejemplo) tiene el propósito histórico de liberar el intelecto de las nuevas generaciones, de dirigir las hacia la ciencia... El alma requiere intensidad. Al mismo tiempo la virtud aburre a la humanidad” (H,45).

Se resiste, sin embargo, a aceptar el argumento de que el pensamiento científico ha destruido todas las consideraciones basadas en los valores y está convencido de que la vida puede ser vivida renovando las conexiones universales. En respuesta a la creciente necesidad de lograr una sensibilidad interdisciplinaria real para ayudar al hombre contemporáneo a llegar a un acuerdo consigo mismo y con su medio, Bellow asume la tarea de interrelacionar las ciencias empíricas con la poesía a fin de demostrar que el mundo necesita de ambas. Así como la ciencia puede develar su poesía. La articulación de alma e intelecto, de conocimiento objetivo y conocimiento existencial es un asunto moral urgente. La responsabilidad de artistas y educadores

es afirmar la primacía de lo ético sobre los factores externos destructivos. Afortunadamente, "la razón existe! La razón... Y la creencia basada en la razón. Sin la cual el desorden del mundo nunca será controlado por la mera organización". (H172/3).

En nuestra era tecnológica, marcada por el temor y la histeria, aún quedan cualidades humanas que garantizan nuestra supervivencia: "Los deberes son observados. Los compromisos son mantenidos. Hay un trabajo. La gente se presenta para los empleos. Para un animal tan volátil e inquieto... un simio sujeto a tantas enfermedades, a angustia, aburrimiento... tal toma de responsabilidad, tal desvelo por el orden (aún en el desorden) es un gran misterio." (SP,146-47). Esta evidencia esperanzada del potencial místico de la humanidad resume la fe de Bellow en la posibilidad de un gran cambio de corazón.

### III

*"Dejemos ahora que cada hombre examine su corazón"*  
(H,57)

En la unidad y armonía de las creaciones literarias, la presencia activa del hombre en universo aparece ante nuestros ojos en toda su complejidad. Como imitación de la vida, la literatura mejora nuestra percepción de la realidad y provee un medio adecuado para la discusión racional de posibles soluciones para restablecer el equilibrio entre el hombre y su cosmos. La lista de autores puede ser interminable pero lo importante es que los textos escogidos inciten a los estudiantes a tomar parte activa en la discusión y que provean motivación de modo que conduzcan a cada estudiante a acercarse un poco más al ideal ecocéntrico.

A fin de lograr una percepción más completa sugerimos también un enfoque interdisciplinario en los estudios literarios.<sup>22</sup> Consideramos que la exploración de un texto a través de más de un camino se hace necesaria para superar la división de los elementos constituyentes de la realidad y para reintegrar procesos que estuvieron polarizados por siglos. De este modo confirmamos nuestra propuesta de emplear textos literarios para ayudar a los estudiantes a adoptar una actitud más comprensiva hacia el mundo.

## BIBLIOGRAFIA

- Apel, Karl. O. 1986 *Estudios Eticos* Barcelona: Editorial Alfa.  
 Bellow, Saul 1982 *The Dean's December* New York: Harper & Row.  
 1964 *Herzog* New York: Penguin Books.  
 1975 *Humboldt's Figt* New Yor: Penguin Books.  
 1976 *Mr Sammler's Planet* New York: Penguin Books.  
 Cronin, Gloria L and L. H. Goldman 1989 *Bellow in the 1980s*, Michigan: Michigan State University Press.  
 Gorden, Morton and Marsha Gorden 1972 *Environmental management: Science and Politics*, Boston, Allyn and Bacon, Inc.

22. Cf. Celi, Ana and De Angelo, Cristina "El enfoque Interdisciplinario en la Investigación Literaria" trabajo presentado en las Jornadas de Investigación - Facultad de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Río Cuarto, Junio 1995.

Celi, Ana and De Angelo, Cristina "La Interdisciplinariedad en la Enseñanza de la Literatura" trabajo presentado en el Cuarto Congreso Internacional de Profesores de Inglés, Universidad de Tarapacá, Arica, Chile, Octubre 1995.

- 
- Fetscher, I. 1988 *Condiciones de Supervivencia de la humanidad. ¿Es posible salvar el progreso?* Barcelona. Ed. Alfa.
  - Homestead, William "Toward a Critical Ecocentrism: Liberating the Sensuous Imagination", trabajo presentado en la Tercera Sesión de Trabajo de Ometeca Institute, San Ramón, Costa Rica, 1994.
  - Lanter, P. (General Editor) 1994 *The Heath Anthology of American Literature*, Vol. II. D.C. Heath and Col. Lexington.
  - MacIntyre, A. 1987 *Tras la Virtud*, Crítica, Barcelona
  - Michelini, D. J. "Ética del Discurso y Responsabilidad Solidaria" trabajo presentado en IV Congreso Nacional de Filosofía, Río Cuarto, Noviembre 1994.
  - Purdom, P. Walton 1971 *Environmental health*. New York: Academic Press
  - Silko, L. M. 1977 *Ceremony*, Penguin, New York.
  - 1981 *Storyteller*, Little, Brown and Co., New York.
  - Schmeling, M 1984 *Teoría y Praxis de la Literatura Contemporánea*. Barcelona: Ed. Alfa.
  - Whitman, W. 1855 *Leaves of Grass*, Brooklyn, New York.





## **LA ETICA DE LO IMPREDECIBLE: HACIA UNA NUEVA INTERPRETACION DE LOS SISTEMAS VIVOS**

*Teresa Kwiatkowska*

Universidad Autónoma Metropolitana - Unidad Iztapalapa, Departamento de Filosofía  
División de Ciencias Sociales y Humanidades, México. 09340, D. F. Mexico

### **ABSTRACT**

In order to solve today's dilemma, ethical reorientation is necessary. The consequences of recent ecological crisis question the philosophical and ethical basis of our relationship with the natural world. To initiate a new dialogue between man and nature, a clear comprehension of the unpredictability is necessary. Heisenberg uncertainty principle, quantum physics and chaos theory show a different world of chance, creativity and imagination which calls for the unity of morals and facts. Chaotic states of certain natural dynamic systems which must ascertain unpredictability, pose new epistemological and axiological questions. The complexity of nature suggest distinct normative perspective for a dialogue wherein nature and humankind are immersed.

### **RESUMEN**

La reorientación ética es necesaria para resolver los dilemas actuales. Las consecuencias derivadas de algunas crisis ecológicas recientes ponen en tela de juicio las bases filosóficas y éticas de nuestra relación con el mundo natural. Es necesaria una clara comprensión de la impredecibilidad a fin de iniciar un nuevo tipo de diálogo entre el hombre y la naturaleza. El principio de incertidumbre de Heisenberg, la física cuántica y la teoría de caos muestran un mundo diferente de azar, creatividad e imaginación, el cual demanda de la unidad de los hechos y los valores morales. Los estados caóticos de ciertos sistemas dinámicos naturales que deben sujetarse al carácter de impredecibilidad, ponen en evidencia nuevas cuestiones epistemológicas y axiológicas. La complejidad de la naturaleza sugiere una perspectiva normativa diferente para establecer un diálogo en el que la naturaleza y la humanidad se encuentran inmersos.

## INTRODUCCION

La historia de la ciencia nos enseña que la búsqueda de un orden y una estructura, de regularidades y leyes naturales, ha tenido bastante éxito. Los logros de la ciencia, en particular de la Física, desde los tiempos de Galileo y Newton a Laplace y Maxwell, parecían dar sustento a la hipótesis de que, si se conocen las condiciones iniciales y las leyes de la naturaleza, se puede inferir cuál será el efecto. El curso del mundo parecía totalmente ordenado por armónicas leyes matemáticas que le asignaban a cada suceso una consecuencia necesaria.

La causalidad fuerte (causas semejantes tienen efectos semejantes)<sup>1</sup>, presupuesta implícitamente por la Física clásica, consideraba sólo efectos insignificantes de los pequeños cambios que se daban en las condiciones iniciales, con lo cual el estado del sistema, en el largo plazo, prácticamente podía determinarse. El hombre atribuía todos los fenómenos, incluso aquéllos ininteligibles, a un comportamiento regular de la naturaleza más que a uno anómalo, haciendo posible el antiguo sueño de anticipar su curso.

Todos los acontecimientos de la naturaleza, la totalidad del orden físico y moral, se reducían a materia en movimiento y eran completamente explicables en términos de estos dos conceptos. Esto satisfacía la expectativa humana de describir, explicar y organizar el universo, proporcionándonos una sensación de transparencia cósmica. La estabilidad global de un sistema armónicamente ordenado garantizaba el regreso de éste a su estado o trayectoria original, a pesar de la magnitud o el carácter del desorden. Hasta tiempos recientes, las teorías predominantes en Ecología trabajaron con un concepto muy estricto de un sistema ecológico de estado estable altamente estructurado, ordenado y regulado.

El determinismo clásico se convirtió en el sello de una visión racional del mundo, junto con la orientación axiológica de nuestras acciones en la sociedad. En el curso determinista de los acontecimientos, al cual también los seres humanos estaban sujetos, no había lugar para las decisiones libres. "En el nivel ecológico humano —escribió Marcelo Buiatti—, la consecuencia obvia es que, dado que la variabilidad no sólo es necesaria sino peligrosa así como difícil de controlar, la humanidad misma debería ser inducida a organizarse de acuerdo con un modelo "racional" único, y por lo tanto, óptimo, impuesto de algún modo sobre todos; y en el nivel biosférico, la vida en general estaría modelada con arreglo a nuestras necesidades humanas."<sup>2</sup>

Tres desarrollos en la ciencia moderna pusieron en tela de juicio el determinismo clásico y la búsqueda tradicional de orden: la Física cuántica, la teoría de los algoritmos y la teoría del caos.

En tanto que el progreso científico elimina la necesidad lógica y metafísica de los dominios que explora críticamente, introduce una incertidumbre, una contingencia mayor, al mismo tiempo que la necesidad de imprimir un grado más alto de responsabilidad a las acciones racionales decididas conscientemente. En todo caso, aún cuando los jugadores estuviesen dotados de la memoria del demonio laplaciano, no podría saber qué *movimiento* hacer inicialmente cuando hay varios sistemas ecológicos en juego. Aunque el conocimiento inicial es insuficiente, una de las principales tareas de la humanidad podría ser cambiar sus actitudes en una dirección que implicara tratar a la naturaleza de igual a igual en el juego que todos jugamos con el mundo que nos rodea.

*Este artículo se preocupa por las implicaciones morales de la lógica ecológica de la contingencia.* Blaise Pascal escribió alguna vez que cuando actuamos en un contexto de incertidumbre, actuamos razonablemente. Hay buenas razones para creer que, de modos muy diversos, las consecuencias no intencionales ni previsibles de los cambios que produce el hombre en su entorno natural podrían sobrepasar todos los límites de nuestra imaginación y de nuestra capacidad mental. Parecería que estamos jugando un juego competitivo, de suma no igual a cero, para el cual la racionalidad individual egoísta no ofrece ninguna solución razonable. La teoría de juegos muestra que, "cuando los beneficios que se derivan de la cooperación se acercan a los

que se derivan de la explotación, y la probabilidad de la cooperación exitosa rebasa la de la explotación, puede ser racional cooperar”<sup>3</sup>.

*La tesis que se sostendrá aquí es que la incertidumbre de Heisenberg podría ser un principio heurístico de utilidad.* En otras palabras, tiene que sustituirse el principio de razón suficiente por el de razón insuficiente, cuando todos los estados son igualmente probables. Esto no sólo plantea serias preguntas acerca de la naturaleza de la racionalidad en nuestra relación con el entorno natural, sino que sugiere también significativas implicaciones morales. Todo esto se explicará en los capítulos siguientes.

## EL PAPEL DE LA CONTINGENCIA

*La naturaleza, tal como la perciben las cosas vivas,  
es naturaleza de la contingencia.*

D. Botkin

Aunque se pueden predecir los eclipses con muchos años de anticipación, una caída de agua, los cambios en el clima, una espiral de humo y el lanzamiento de una moneda tienen aspectos azarosos. La aleatoriedad que una vez se descubrió en los sistemas simples ha ido alcanzando lentamente a nuestra idea de una estructura predecible de la naturaleza. El descubrimiento por parte de Maxwell de la existencia de ondas electromagnéticas ha puesto en tela de juicio la concepción humana de la naturaleza en su expresión mecánica. “La promoción del conocimiento natural –declaró lleno de esperanza– podría tender a eliminar el prejuicio en favor del determinismo que parece surgir de la suposición de que la ciencia física del futuro no es más que una imagen magnificada de la del pasado”.

Con la aparición en escena de la teoría de la probabilidad, cuyas raíces se encuentran ya sea en las limitaciones del intelecto humano para reconocer las relaciones de causa-efecto que se producen efectivamente en el mundo, o bien en una auténtica indeterminación de la naturaleza, el concepto de contingencia había asegurado para sí un papel crucial para la ciencia. “La naturaleza desafía a la razón en lo fundamental; ella sigue su propio y errático camino (...) *Y en medio de este juego universal de la contingencia, el hombre es una criatura que se esfuerza con éxito por hacerlo mejor, apostando con base en las probabilidades*” –concluía Morgentau–<sup>4</sup>.

La geometría no euclidiana, que involucra la suposición de que el espacio debe representarse como un espacio curvo en un espacio con mayor número de dimensiones, hizo añicos los logros de la aparente autosuficiencia humana y de la razón todopoderosa. Los rasgos irregulares y aún caóticos de los sistemas naturales fueron encontrando poco a poco su lugar en las descripciones físicas del universo. Uno de los fascinantes descubrimientos de la Física del siglo XIX introduce la así llamada “flecha del tiempo”, que determina la dirección de todos los procesos macroscópicos que ocurren en la naturaleza. El crecimiento de cierta función llamada entropía es el que fija esta dirección. La ley de entropía establece la inevitable degradación de todas las formas de energía útiles a los seres humanos. Más aún, el *principio de incertidumbre* de Heisenberg ha sacudido totalmente el concepto de objetividad y ha traído consigo una responsabilidad esencial del hombre en la naturaleza, no sólo a través del conocimiento, sino también a través de sus acciones. Este principio minó el principio fuerte de causalidad en razón de sus erróneas suposiciones. Más tarde Lorenz demostraría que las conclusiones son, además, incorrectas<sup>5</sup>. La mecánica cuántica reflejaba una vez más el escape del paraíso lógico de la determinación estricta. La convicción de que las leyes científicas afirman el comportamiento necesario, uniforme y universal de la naturaleza cedió ante una visión estadística de la naturaleza, y la creencia determinista de que el estado actual de las cosas es, por un lado, simplemente consecuencia de su estado anterior y, por otro lado, la causa de su estado futuro, dio paso a los enun-

ciados de probabilidad. “La realidad se presentaba desprovista totalmente de propósito, como ‘una historia contada por un idiota, llena de sonido y de furia, que no significaba nada’. El hombre en particular no era más que un accidente en el curso ciego y fortuito de los acontecimientos” –escribió M. Kline–.

A la vuelta del siglo, el celebrado matemático francés Henry Poincaré señaló que podrían ocurrir fenómenos azarosos en sistemas muy deterministas. Escribió lo siguiente: “una causa minúscula que no advertimos determina un efecto considerable que no podemos dejar de ver, y entonces decimos que el efecto se debe a la contingencia (...) La predicción se vuelve imposible y lo que tenemos es un fenómeno fortuito”<sup>6</sup>.

En la búsqueda humana de orden, el caos se vio desplazado hacia una posición antagónica caracterizada por la falta de determinación y de forma, y por la invalidez de cualquier ley. En otras palabras, se vio al caos como el lado oscuro de la naturaleza, “como una situación en la cual la naturaleza deja de obedecer leyes”<sup>7</sup>. La palabra “caos”, que Maxwell usó por vez primera, irrumpió de pronto en la vida con el descubrimiento de sistemas en los que la impredecibilidad se derivaba de sus características internas. El descubrimiento del caos, definido como “el comportamiento irregular e impredecible de los sistemas deterministas no lineales”, revelaba la aleatoriedad fundamental del sistema. El que la información sea completa no hará que desaparezca. Hay una aparente paradoja en la idea de que el caos es determinista y está generado por reglas fijas que en sí mismas no involucran ningún elemento de azar. En principio, el futuro se halla complementamente determinado por el pasado, pero en la práctica se ven amplificadas las pequeñas incertidumbres, de modo que aún cuando el comportamiento del sistema es predecible en el corto plazo, resulta impredecible en el largo plazo<sup>8</sup>.

La inestabilidad del mundo no es una idea nueva. Un presentimiento anterior de tal percepción del *modus operandi* de la naturaleza se le puede atribuir a Heráclito, el filósofo presocrático que vivió y escribió alrededor del año 500 a.c. Su teoría de que todo fluye (*panta rei*) siempre y continuamente, o por lo menos en etapas indetectables, transitando hacia otro estado de comportamiento, se refiere al principio básico de la existencia. Sin embargo, no fue hasta 1963 cuando Edward Lorenz, investigador del MIT, registró los primeros resultados que se conocen sobre el caos<sup>9</sup>. Al estudiar la interrelación entre la temperatura, la presión y la velocidad del viento, descubrió que incluso los cambios arbitrariamente pequeños que se dan en las condiciones iniciales pueden llevar a desviaciones incalculables en estados posteriores. En estos sistemas, a pesar de su estructura determinista, no es posible hacer ninguna predicción confiable a largo plazo.

Resultó aún más fascinante el descubrimiento de que los sistemas naturales pueden transitar con facilidad de un estado a otro, de los cambios predecibles en el agua de un río cuando su movimiento es estable y, por tanto, laminar, a la impredecibilidad de la repentina turbulencia. El comportamiento de los fluidos turbulentos (la atmósfera puede considerarse como un fluido) ha desafiado a la predecibilidad con resultados desastrosos ya conocidos (los huracanes). Se ha demostrado que el movimiento caótico manifiesta una propiedad llamada “sensibilidad a la situación inicial” o efecto mariposa, merced a lo cual el error en la estimación del estado inicial del sistema sufre una continua ampliación exponencial. Por consiguiente, no es posible predecir el comportamiento a largo plazo de un sistema (como el clima) a partir del conocimiento de las condiciones iniciales, ya que un pequeño error o una mínima incertidumbre en las condiciones iniciales “dan lugar a cambios evolutivos (time evolutions) por completo diferentes”. Quizás podría decirse que si los modelos no lineales (que describen, en este caso, la evolución de la población biológica o el flujo turbulento de los fluidos) exhibieran un comportamiento caótico, entonces no podríamos predecir el comportamiento de estos sistemas ni su reacción a ninguna fuerza externa, pues cualquier error o perturbación que halla crecerá exponencialmente.

La emergencia de la teoría del caos, un concepto enteramente nuevo para la ciencia, arroja una luz totalmente nueva sobre los fenómenos naturales. Ofrece ideas importantes para expli-

car el mundo. La ciencia contemporánea ya no ve el universo como una colección de puntos materiales que tienen entre sí relaciones externas instantáneas; el mundo es una totalidad espaciotemporal unitaria e interdependiente. La vida se interpreta como una unidad holista y creativa organizada en diferentes niveles (moléculas, células, organismos, poblaciones, ecosistemas, biosfera), de tal manera que la modificación de un elemento puede afectar a la larga al sistema entero. Hay cada vez más pruebas de que la idea de la naturaleza alcanzando un equilibrio armónico puede ser seriamente errónea. La investigación en análisis no lineal sugiere, más bien, que las perturbaciones caóticas son normales. Los estudios históricos de bosques y otros ecosistemas sugieren que las especies y el contexto ambiental fluctúan caóticamente y que una especie no alcanza simplemente una adaptación ideal permanente, o siquiera a largo plazo, a su entorno<sup>10</sup>. “En particular —escribió W. M. Schaffer—, ya no tendría sentido pensar en tal sistema en términos, por un lado, de un equilibrio entre sus fuerzas intrínsecas buscando siempre algún mítico punto de atracción, y por otro lado, de caprichos ambientales que lo alejan del mismo”<sup>11</sup>. Los resultados de las investigaciones emprendidas hasta ahora dan pruebas de un bajo caos dimensional en Ecología; aún así, esos resultados necesitan matizarse, pues en todos los casos las series temporales son desafortunadamente cortas. Una vez detectado, el concepto de caos podría transformar nuestra visión del mundo natural. En esencia, su dinámica subyacente será determinista; no obstante, las propiedades del sistema parecerán involucrar una variable aleatoria en grados diversos. Dada la naturaleza reticular de los sistemas vivos y el hecho de que pequeños cambios pueden ocasionar la elección de nuevos equilibrios, se puede ver toda acción humana como una cadena de reacciones que se multiplican. La comprensión del nexo estricto entre el comportamiento humano y el estado del ambiente puede llevarnos a evaluar nuestro enfoque de la naturaleza y a elaborar en consecuencia pautas axiológicas en vista de los efectos a largo plazo y de las posibles consecuencias.

## MODELANDO LA NATURALEZA

Los modelos matemáticos de los sistemas ecológicos son, en su mayoría, deterministas y la estabilidad es su rasgo fundamental, si bien no es la característica esencial de un sistema. La simplicidad de un modelo necesita muchas variables y requiere que queden fuera las complicaciones de “la vida real”, aunque en los ecosistemas del planeta desempeñen un papel importante. Por ende, al margen de su utilidad para propósitos teóricos (ofrecen nuevos conceptos e hipótesis, estimulan el trabajo experimental riguroso, etc.), su poder predictivo es bastante limitado. Sin embargo, los problemas surgen cuando estos modelos adquieren vida propia, cuando comenzamos a creer que los sistemas ecológicos funcionan de acuerdo con los modelos logísticos clásicos. Un vistazo a los supuestos de las ecuaciones de Lotka-Volterra sobre una población es suficiente para darse cuenta de que no reflejan los sistemas naturales: pasan por alto, por ejemplo, factores como la estructura de las edades de una población, los cambios periódicos de los parámetros, sus fluctuaciones estocásticas, etc., para no mencionar el impacto humano o las alteraciones climáticas. La visión de la aleatoriedad inherente a la naturaleza se ve apoyada por la circunstancia de que se han descubierto de hecho comportamientos caóticos en una amplia variedad de sistemas biológicos que van de las interacciones huésped-parásito en el nivel poblacional, al ritmo cardíaco, la percepción olfativa, etc. Además, aparecen nuevas cualidades (e.g., el caos) que destruyen el orden de la visión establecida incuestionablemente y construida de hecho sobre la base de una ecuación logística en su versión diferencial. Es incuestionable que los ecólogos, al igual que muchos otros investigadores, acostumbraban reducir complejos problemas no lineales a aproximaciones lineales más simples, y no veían los cambios poblacionales en períodos de tiempo lo bastante largos como para que se manifestara su compleja dinámica.<sup>12</sup>

La multitud de los detalles biológicos, las complicaciones sociales y económicas, y otros factores imprevisibles hacen inviable el uso de los modelos clásicos para realizar predicciones, especialmente en el caso de las especies en extinción. En tiempos recientes los científicos han estimado la cantidad de especies entre 30 y 50 millones, aunque sólo se han clasificado 1.4 millones de ellas y se ha estudiado seriamente un porcentaje muy pequeño. Estas estimaciones involucran cálculos matemáticos, modelos computacionales, la genética y... la intervención del azar. A pesar de la extinción provocada por las acciones que se hallan dentro del control humano, existen otros factores que resuenan con el inevitable azar de lo desconocido. El componente probabilístico (tal como la incertidumbre genética), junto con las acciones humanas, podría ser causa de una rápida extinción, en especial cuando quedan pocos ejemplares de una especie. Aquí la frase crucial es "acontecimientos aleatorios", para ponerla en los términos de los ecólogos<sup>13</sup>.

Pese a que las computadoras simulan modelos que superan las debilidades de los clásicos, sus capacidades predictivas también dan lugar a muchas dudas. Incluso la simulación de un sistema simple, cuyos parámetros han sido bien evaluados, puede acarrear fácilmente algunas sorpresas a causa, por ejemplo, de las diferentes escalas temporales de los fenómenos en cuestión. Por encima de todo, la incorporación de características ecológicamente realistas de los modelos poblacionales conduce a menudo a una compleja dinámica que, a su vez, virtualmente disminuye sus capacidades predictivas.

## EL JUEGO DE LOS PERDEDORES

Tal como los humanos y sus irreflexivos esquemas de desarrollo se mantienen en crecimiento, así crece la incertidumbre relativa a los cambios climáticos inducidos por los humanos. Como podría esperarse, determinar el alcance y las variables de las posibles alteraciones del clima no es una tarea fácil. Los resultados de contrastar la hipótesis de que el aumento en el nivel de bióxido de carbono se encuentra relacionado con cambios en el clima global confirman que "la temperatura y el dióxido de carbono de la atmósfera están correlacionados significativamente"<sup>14</sup>. La observación de los núcleos de hielo del Antártico, de los bosques de lluvia del Amazonas y de los arrecifes de coral del Caribe sugieren que los efectos biológicos de los cambios climáticos podrían ser más severos que lo predicho por los modelos climáticos. No obstante, otros datos sugieren que el actual calentamiento global inducido por los gases de invernadero (dióxido de carbono, metano, óxido nitroso) se ha visto compensado por una especie de proceso de enfriamiento del cual son responsables la variación natural del clima o bien algunos factores internos. Aunque las pruebas circunstanciales indican claramente una fuerte influencia de los aerosoles del sulfato en las fluctuaciones climáticas, la incertidumbre en la comprensión de la física fundamental del clima global (como el flujo y la fusión del hielo polar, la dinámica de las nubes, las proporciones metabólicas biosféricas, las corrientes de los vientos y los océanos, y las actividades humanas presentes y futuras) limitan nuestra capacidad predictiva.

En tiempos recientes, algunos cálculos muestran menores proporciones de CO<sub>2</sub> en la atmósfera; aun así, los científicos consideran que el descenso en la acumulación de bióxido de carbono sólo es una prueba más de que "realmente no sabemos qué ocurre con el más importante de los gases de invernadero creados por el hombre"<sup>15</sup>. Todas esas predicciones se basan en las mejores suposiciones. Los modelos siguen siendo burdos y se apoyan en información que no sólo cambia constantemente, sino que a menudo es inconsistente e incompleta. Mucha depende de conjeturas sobre climas antiguos basadas en núcleos de hielo y en el análisis superficial de sedimentos. Pese al hecho de que el conocimiento del ciclo de carbono es clave para comprender la biosfera, este ciclo no se ha entendido lo suficiente ni se ha cuantificado globalmente. El pa-

pel de los océanos en la absorción y en la liberación de bióxido de carbono apenas se conoce y son pocos los modelos que dan cuenta de su capacidad crucial de retener  $\text{CO}_2$  por largos períodos de tiempo. Tenemos que esperar mucho más para contar con alguna estimación confiable de la naturaleza y los efectos de los cambios climáticos.

A los clorofluorocarbonos (CFC), que destruyen el frágil escudo atmosférico que protege a todas las cosas vivas de los peligros de los rayos solares ultravioletas, se les considera poderosos agentes de calentamiento global. Después los científicos descubrieron que enfriaban el aire en la misma medida en que lo calentaban. Con todo, aún queda por descubrirse el efecto potencial del agotamiento de ozono en el sistema climático de la Tierra. Cosa bastante interesante, la primera lectura del ataque del cloro fue descartada como poco realista. Los modelos físicoquímicos tampoco predijeron en modo alguno la formación del hoyo de ozono.

Algunos datos sugieren la expansión de los glaciares de Groenlandia y el proceso de enfriamiento de la atmósfera. Durante largo tiempo, el clima se ha autorregulado notablemente; empero, la naturaleza, teóricamente benévola, podría tener de repente un gran impacto en la humanidad, al añadir siete mil millones de toneladas de dióxido de carbono o veinte mil millones de toneladas métricas de CFC a lo depositado anualmente en el aire por causa de fenómenos naturales (erupciones volcánicas, variaciones de la actividad solar, cambios súbitos y abruptos en el modo como los océanos y la atmósfera responden a las alteraciones del clima, etc.) en formas inesperadas. Los modelos climáticos no pueden predecir esas sorpresas ni descartar la posibilidad de que se den. "Actuando como un cómico impredecible, la naturaleza podría realizar trucos de prestidigitación con nuestra opinión del mundo físico"<sup>16</sup>.

Es posible que el calentamiento global, después de todo, no sea una amenaza real y, como sugiere una teoría, el efecto invernadero provocado por la elevación de la concentración de ciertos gases (dióxido de carbono, CFC, metano, óxido nitroso) en la atmósfera propicie un cambio brusco y aún más acelerado en el clima, trayendo consigo el regreso de los glaciares. A pesar de todo, el contenido de dióxido de carbono del aire ascenderá a más del doble en el momento en que se agoten nuestras reservas de combustibles fósiles. Para los biólogos, según escribió Paul A. Colinvaux, "la preocupación principal debe ser que tenemos una idea muy limitada de las consecuencias a largo plazo que tendrá para los seres vivos una atmósfera enriquecida con dióxido de carbono"<sup>17</sup>. Algunos científicos han planteado que la duplicación del bióxido de carbono atmosférico incrementará la temperatura en  $2.5\text{ }^\circ\text{C}$ <sup>18</sup>. Otros confían en que la resistencia autorreguladora a las alteraciones atmosféricas, propia de la Tierra, moderará en gran medida los efectos devastadores del calentamiento global (una mayor fotosintetización, un incremento en la absorción de  $\text{CO}_2$  por una explosión de la población de fitoplancton de algas, la llegada de nubes blancas que reflejen el calor solar y lo devuelvan al espacio, etc.).

Después de alimentarlo con todos los datos conocidos acerca del clima (interacciones entre elementos químicos de la estratósfera, componentes naturales como el lugar, la extensión y la masa de la tierra opuesta a los océanos, y muchos otros elementos diversos tales como el patrón de las capas de hielo, el intercambio de calor entre los océanos y el aire, el metabolismo del plancton marino y las plantas de los bosques, el incremento demográfico humano proyectado y la industrialización futura, e incluso algunas posibles perturbaciones del clima), todo lo que puede hacer el Modelo de Circulación Global es elaborar alguna hipótesis sobre la atmósfera y presentarla en una impresión de computadora. Más aún como lo muestra el experimento de Lorenz, no importa cuán pequeña sea la desviación en los valores iniciales, los errores se acumulan con tanta rapidez que, luego de relativamente pocos pasos, la predicción de la computadora se vuelve inútil<sup>19</sup>. "La preocupación de cualquier hombre inteligente debería consistir en que no sabemos cuáles podrían ser todos los efectos. Estamos embarcados en el experimento ecológico más colosal de todos los tiempos: duplicar la concentración de uno de los gases más importantes en la atmósfera de todo un planeta; y tenemos en realidad una mínima idea de lo que podría ocurrir" –afirmó Colinvaux–<sup>20</sup>. En la actualidad, los modelos químicos globales son in-



capaces de predecir la profundidad o los límites del hoyo de ozono en caso de que el cloro aumente a 5 ppb (partes por cada  $10^9$  moléculas de aire). Los modelos no predijeron el hoyo de ozono en el Antártico ni la posibilidad de una pérdida semejante en la atmósfera inferior del Ártico. Los cálculos de modelos atmosféricos más refinados involucran muchos elementos de incertidumbre, tales como la vida atmosférica de las sustancias químicas o la dificultad de estimular el retraso entre su producción y su emisión.

“El incremento en el contenido de cloro en la atmósfera desde los niveles preindustriales hasta la identificación del hoyo de ozono no fue observado ni predicho de modo que diera por resultado una disminución en la columna de ozono superior a un mínimo porcentaje”<sup>21</sup>. Dada la química gaseosa y poco conocida de la atmósfera superior, nadie es capaz de predecir con exactitud cuán severo puede ser el agotamiento del ozono. Es claro que la comprensión y la construcción de modelos del funcionamiento del clima requieren un conjunto singularmente complicado de conexiones y retroalimentaciones biológicas, químicas y físicas que funcionan dentro de grandes parámetros que van de las macromoléculas bioquímicas a las formaciones de nubes, y de las reacciones celulares bioquímicas a las formaciones de nubes, y de las reacciones celulares bioquímicas al impacto solar. Por consiguiente, los modelos son todavía demasiado burdos para darnos una representación completamente precisa del futuro.

Es difícil calcular los efectos de la cantidad de nitrógeno y fósforo asociados con fertilizantes y otras sustancias químicas que se usan en la economía mexicana en gran escala, o del uso continuo de clorofluorocarbonos junto con cantidades masivas de bióxido de carbono y otros gases de invernadero; muchos factores no lineales importantes en el sistema tierra-océano-atmósfera hacen imposible cualquier pronóstico a este respecto. Por lo tanto, en condiciones caóticas, el uso de CFC, pesticidas u otros componentes químicos ajenos a la composición natural de la atmósfera podría tener repercusiones indeseadas o incluso acarrear desastres. Los resultados de la manipulación ambiental, aunados a la complejidad potencial del comportamiento dinámico, podría producir cambios inesperados como la fluctuación temporal de grandes series de variables a distintas escalas temporales y espaciales, volviendo así casi imposible la predicción detallada.

## EL RETO DEL FUTURO

El adelgazamiento de la capa de ozono, los gases de invernadero, las florestas que se hacen humo junto con innumerables especies de flora y fauna, la erosión en todo el mundo, la contaminación del aire y del agua, la acidificación, todos estos fenómenos plantean cuestiones fundamentales de Ética y Filosofía. En el pasado, todo tuvo su nombre y su lugar en el mundo de la gran precisión, pues la gente tenía un prejuicio a favor de la perfecta regularidad de la máquina creada según un diseño matemático. Sin embargo, el confortable universo concebido de acuerdo con la imagen de una máquina determinista no existe más. Habiéndolo objetado todo, entramos a la época de la angustia y la incertidumbre. Ya no es posible pasar por alto las consecuencias humanas de la manipulación del mundo natural. Aún si existe la esperanza de restaurar el determinismo, tenemos que asumir la incertidumbre de las consecuencias de nuestras acciones en el estado actual de nuestro conocimiento.

En medio de nuestro eterno “diálogo” con el mundo natural, probablemente todos concordemos en que o bien la naturaleza es reacia o incapaz de revelar la realidad sobre su universo, o bien la mente humana es tan frágil que no puede comprenderlo. Si bien fue el ser humano el que inició el juego de buscar la verdad absoluta sobre el mundo para explicarlo y, al mismo tiempo, someterlo como su amo y poseedor, el hecho es que sólo hemos conseguido un conocimiento muy aproximado de la naturaleza. Lo que es más, esto debe ser suficiente. Como dijo Einstein, la naturaleza no da respuestas del tipo “sí” o “no” a nuestras preguntas. Sus únicas res-



puestas son un "no" o bien un enigmático "quizás". Por consiguiente, todo lo que podemos esperar es obtener secuencias que gradualmente mejoren nuestra aproximaciones.

La existencia de sistemas caóticos, en los cuales ni a la ignorancia temporal ni a la limitaciones cognoscitivas les cabe responsabilidad por la contingencia de la naturaleza, produce un cambio profundo en las perspectivas epistemológica y axiológica. La comprensión de la complejidad del orden natural implica la existencia de otro punto de vista normativo sobre las acciones humanas. Aunque quizás nunca dispongamos de un diseño global de algunos sistemas naturales, y las repercusiones de nuestra relación con la naturaleza jamás puedan predecirse a largo plazo, tenemos que estar conscientes de la incertidumbre que rodea a las consecuencias de los juegos que nos complacen en los complejos sistemas monolineales.

Muchas teorías contemporáneas que arrojan nueva luz sobre los diversos fenómenos físicos y naturales requieren una reconstrucción radical de grandes áreas de nuestro conocimiento y nuestros valores. Las nuevas teorías introducen un nuevo orden en el dominio de los fenómenos que describen y que fueron ordenadas de otro modo por sus predecesoras. Por lo general, se necesita mirar el problema desde una perspectiva por completo distinta. Pero aún cambios aparentemente pequeños podrían acarrerar el rechazo de una cosmología que se considera sagrada y la reconstrucción desde la base de toda la visión del mundo que se asienta en esa cosmología. Si bien la reinterpretación teórica es compleja en extremo y resulta difícil de discernir para cualquiera que no sea un especialista, es todavía más difícil modificar los conceptos que forman parte del lenguaje cotidiano y justificar nuestra acciones "racionales" como parte del sistema de valores.

El reconocimiento de la novedad del futuro significa que uno debe resistirse a describir el futuro: no se puede describir lo que no existe, pero sí se puede crear. Por consiguiente, más importante que la cuestión de la corrección de las predicciones es la dimensión ética contenida en la vida científica de la naturaleza. La asimilación de la impredecibilidad es la única manera de reconocer la posibilidad de influir en el futuro. La situación de la elección da expresión a un conjunto de valores. No hay, por supuesto, un acontecimiento perfecto entre la Ética y las implicaciones de la Física del siglo XX; pero al menos se puede esperar que haya un vínculo entre nuestros valores y cierto rasgo de ésta última, a saber: la impredecibilidad. La mecánica cuántica y la teoría del caos, entre otras, podrían proporcionar un fundamento apropiado para las ideas éticas acerca de un desarrollo responsable y para un nuevo diálogo con la naturaleza, diálogo que el hombre debería emprender. El azar puede formar parte, no sólo del proceso creativo, sino también de sus resultados.

La aleatoriedad es un principio que influye en el cosmos humano al generar cosas inesperadas sin formar parte ella misma del sistema. Pese a ello, puede enriquecer nuestra relación con la naturaleza dotándola de un nuevo sentido, trastornando el orden y creando nuevas formas de orden. Además, las nuevas teorías de la autoorganización establecen puentes que atraviesan la esfera completa de lo viviente, incluyendo sus actividades mentales y sociales. Los seres humanos, en vez de vagar por el universo de la incidentalidad absoluta, han de considerarse, más bien, como expresión del alto poder creativo capaz de construir un orden cultural nuevo y complejo.

El caos permite encontrar armonía en sistemas que son, como la atmósfera, aparentemente aleatorios. Muestra que las interacciones de un componente del sistema en una dimensión pueden conducir a un comportamiento global complejo en una dimensión mayor que no es posible deducir estudiando cada pieza del sistema. Por ende, una de las conclusiones más atractivas de este enfoque es el reconocimiento de la pluralidad de las respuestas legítimas dentro de los sistemas complejos y caóticos que nos rodean en el mundo natural. Y la creación de orden no representa automáticamente una superioridad de nuestra parte frente a la naturaleza; la ciencia nos enseña a ponderar a los seres humanos en sus relaciones correctas con el universo. Aunque acaso sea demasiado prematuro sacar conclusiones filosófi-

cas finales de la "Física de la incertidumbre", se pueden delinear algunas implicaciones normativas importantes.

## EPILOGO

El hombre, en su búsqueda de comodidad, altera el mundo natural para ajustar su percepción. El cambio puede traer consigo incertidumbre, incomodidad e incluso angustia, todas alimentadas por un sentimiento de que, si las cosas cambian, fácilmente podrían empeorar en vez de mejorar. Empero, el cambio puede traer consigo una sensación de nuevas posibilidades, de nuevos retos y soluciones innovadoras. Pese a toda la incertidumbre, hay un amplio acuerdo acerca de que el impacto antropogénico en la biósfera puede desencadenar horrores climáticos, sociales y económicos. La posibilidad de un cambio así debería indicar que se ha llegado al final del sueño feliz del progreso rectilíneo medido en términos de victorias tecnológicas sobre el mundo físico. Las serias perturbaciones planetarias obligarán a la humanidad a examinar una vez más prioridades como el uso de la energía, el consumo, la industrialización y el desarrollo social. Sin duda, al hombre le llevará mucho tiempo avenirse a aquellas consecuencias teóricas de la ciencia moderna que parecen violentar el sentido común, atar los cabos sueltos de una nueva visión de la naturaleza, y comenzar una nueva relación entre el hombre y el universo. De repente, se ha tornado parte activa en el drama de la existencia.

Nuestra comprensión actual de las cuestiones claves relativas a la coevolución de los diversos componentes del sistema Tierra, incluyendo la vida y los asuntos ambientales más urgentes de nuestros tiempos, es muy incompleta. Hace más de 20 años, Barry Comonner advirtió que la perturbación de los delicados sistemas naturales casi siempre los daña. En consecuencia, el intento de entender las respuestas de la naturaleza a las alteraciones antropogénicas no debería limitarse a lo que se sabe en la actualidad, sino que tendría que incluir también una ponderación de los cambios futuros y el estudio de sus consecuencias. De este modo, la conciencia de la complejidad de nuestro orden natural sugiere otras perspectivas normativas para nuestra acción en la naturaleza. Desde luego, la conexión con el nivel normativo no debería interpretarse en el sentido deductivo: una cosa no se puede derivar lógicamente de la otra. Sin embargo, en un mundo en el que no todo es calculable o está determinado, hay lugar para la creatividad, la originalidad y la imaginación. La "teoría del caos", que se opone a la permanencia, la durabilidad y el equilibrio, en general implica renunciar a la idea de derrotar a la naturaleza o controlarla totalmente. Las concepciones individualistas de la Ética no bastan para atacar estos problemas, ya que se concentran casi exclusivamente en las acciones individuales, en las cuales los beneficios económicos son mayores que las pérdidas ecológicas. La globalidad de las consecuencias de nuestras acciones pone en entredicho la moralidad de la sociedad atomista. El dilema del prisionero indica con claridad que la racionalidad individual conduce al autodaño y a la irracionalidad colectiva. El concepto de *hubris*, de arrogancia y sobreestimación de la propia fuerza, tiene que dar paso a la nueva Ética de la creación.

Con todo, los viejos sueños difícilmente mueren. Estamos perfectamente conscientes del sentimiento de crisis que caracteriza el fin de una tradición intelectual que nos es familiar y con la que hemos estado comprometidos por lo menos durante tres siglos, crisis del sueño de toda teoría comprensiva nacida de la observación imparcial que abarca al hombre y la naturaleza. Una y otra vez, durante varios siglos, ha surgido la necesidad de confiar en un sistema coherente de teorías universales acerca de la vida, tanto natural como social. Esta inamovible racionalidad de una estructura regulada por un conjunto de principios fijos tenía que eliminar todas las disonancias y disfunciones del caos. Por una asombrosa paradoja, la ciencia moderna cambia el énfasis hacia lo que es elemental y caótico. Ahora vivimos en un mundo heterogéneo en el que se han perdido todos los principios universalmente obligatorios y el conocimiento es frágil. Te-

nemos que aprender, todavía, que no existe un tribunal último de criterios ontológicos, ya sea éticos o cognitivos, de alcance universal. Vivimos rodeados del azar bajo la presión de opciones inestables. Tomando parte en el diálogo hombre-naturaleza en condiciones de igualdad, esta ruptura nos enfrenta a la necesidad de modificar el estilo y el tipo del discurso, las preguntas que queremos hacer y las respuestas que queremos recibir. Las nuevas formas de comprender el mundo requieren en verdad un razonamiento moral prudente en un momento en que nuestro futuro está en juego. Tenemos que prever las consecuencias impredecibles de nuestras acciones para determinar sus posibles efectos en nuestros futuros intereses. No obstante, es difícil hacer predicciones precisas. Y las dificultades en las predicciones a menudo se incrementan en proporción directa al tiempo que abarcan. Los problemas predictivos dan lugar a barreras epistémicas que dificultan nuestra capacidad de anticipar la secuencia de nuestras actividades. No nos queda más remedio que estar menos confiados en las consecuencias de nuestro dominio sobre la naturaleza y los cambios que provocamos en ella. Por otra parte, hacer caso omiso del futuro en el sentido de desestimar las consecuencias que la incertidumbre tiene para la razón no es ni puede ser un enfoque legítimo, ya que puede dificultar seriamente las condiciones de nuestra sobrevivencia en el planeta Tierra.

Cuando las viejas categorías se convierten en viejas llaves que no entran en las nuevas cerraduras, y tenemos que aceptar la nebulosidad insoluble de nuestro futuro, el diálogo se vuelve un elemento fundamental en relación con el *ethos* de la responsabilidad para la humanidad de hoy y de mañana. Tenemos que ver a la Ética, no en su sentido moderno y más estrecho como una teoría de la obligación moral, sino como una reflexión socrática acerca de cómo ha de vivirse la vida en su totalidad. La comprensión de los aspectos morales de aquellos asuntos que ya no son meras cuestiones "técnicas" de nuestra relación con el mundo natural enriquecerá el diálogo que abre nuevos espacios para el pensamiento ético acerca de cómo hemos de comportarnos dentro del mundo y de si nuestra tarea principal en relación con la naturaleza; por tanto, no es suficiente llevar una vida sin restricciones haciendo crecer nuestro jardín sin vernos perturbados por decisiones que van más allá de los límites del mismo. Enfrentados a la posibilidad de tener pérdidas ecológicas potencialmente peligrosas, los seres humanos podrían elegir lo mejor de lo peor, en la perspectiva de obtener grandes beneficios sociales. No podemos esperar pasivamente que el juego estadístico de los acontecimientos decida por nosotros qué camino debe seguir el mundo del mañana. La humanidad debe tomar realmente la iniciativa. De modo que podría ser una responsabilidad fundamental de la especie humana modificar sus actitudes en una dirección que asegurará que la naturaleza será tratada como una parte integral en un diálogo delineado y conducido por la ciencia moderna.

## REFERENCIAS

1. Gerhard Vollmer, "Order into Chaos", *Universitas*, 4, vol. 34, 1992, 256-267, p. 262.
2. Marcelo Buatti, "Complexity Concepts and Environmental Education", in *History of European Ideas*, vol. 21, núm. 1, enero de 1995, p. 33.
3. Michael D. Resnik, *Choices an Introduction to Decision Theory*, University of Minnesota Press, Minneapolis, 1987, p. 158.
4. Henry Morgentau, *Physics and Philosophy: Selected Essays*, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht: Holanda/Boston: USA/Londres: Inglaterra, 1978, p. 271.
5. Heinz-Otto Peitgen, Hartmut Jurgens, Dietmar Saupe, *Chaos and Fractals, New Frontiers of Science*, Springer-Verlag, New York Inc., 1992, pp. 44-48.
6. Citado en: J. P. Crutchfield, J. Doyne Farmer, Norman H. Packard y Robert S. Schow,

- "Chaos". en Hao Bailin, *Chaos II*, World Scientific Publishing Co., Singapur, Nueva York, Londres, Hong Kong, 1990, p. 81.
7. Aristóteles, *Animal Parts I*, 5 en *Great Books of the Western World*, (comp.) Robert M. Hutchins, Enciclopedia Británica, vol. *Plato: Critias, Aristotle: Animal Parts*.
  8. J. P. Crutchfield, J. Dooyne Farmer, N. H. Packard y Robert S. Show, *op. cit.* p. 79.
  9. E. Lorenz, "Deterministic nonperiodical flow", *Journal of Atmospheric Science*, 20, 1963, pp. 130-141.
  10. Y. Prigogine and I. Stengers, *Order out of Chaos: Man's New Dialogue with Nature*, Bantam Books, Nueva York, 1984; W. Shaffer, "Order and Chaos in Ecological Systems", *Ecology*, 66 (febrero), pp. 93-106.
  11. W. M. Schaffer, "Can Nonlinear Dynamics Elucidate Mechanism in Ecology and Epidemiology?", en Hao Bai-Lin, *Chaos II, op. cit.*, p. 575.
  12. Stuart L. Pimm, *The Balance of Nature?*, Ecological Issues in the Conservation of Species and Communities, The University of Chicago Press, Chicago y Londres, 1991, pp. 131-132.
  13. D. Quammen, "A murder in Madagascar", *Audobon*, enero de 1991, p. 55.
  14. C. Kuo, C. Lindenberg y D. J. Thompson, "Coherence Established between Atmospheric Carbon Dioxide and Global temperature", *Nature*, 1990, p. 343.
  15. K. Leutwyler, "No Global Warming?", *Scientific American*, febrero de 1994, pp. 12-13.
  16. Ingela M. B. Wiman, "Expecting the Unexpected: Some Ancient Roots to Current Perceptions of Nature", *Ambio*, vol. 19, núm. 2, abril de 1990.
  17. Paul Colinvaux, *Introduction to Ecology*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1973, p. 220.
  18. "Effects on New Protocol", *Nature*, vol. 346, 5 de julio de 1990.
  19. Véase Heinz-Otto Peitgen, Hartmut Jurgens, Dietmar Saupe, *Chaos and Fractals, New Frontiers of Science*, Springer-Verlag, New York Inc., 1992, pp. 44-48.
  20. Colinvaux, *op. cit.*, p. 229.
  21. M. J. Prather y R. T. Watson, "Stratospheric Ozone Depletion and Future Levels of Atmospheric Chlorine and Bromine", *Nature*, vol. 344, 19 de abril de 1990.

## CIENCIA POSTMODERNA, SISTEMAS COMPLEJOS Y CUESTIONES MULTICULTURALES Y TRANSCULTURALES

*Juan José Zoreda-Lozano*

Dpto. de Tecnología y Producción  
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco  
México. Apartado postal 74-255. 09081 Iztapalapa, D. F.

*Margaret Lee Zoreda*

Dpto. de Filosofía  
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa  
México, D. F.  
mlmz@xanum.uam.mx

### ABSTRACT

Assuming that science, technology, and culture are interconnected and interdependent, this paper attempts to show how certain tendencies in postmodern science, theories of complex systems, and current multicultural and transcultural issues in society share many affinities, and thus, can be mutually illuminating. Especially notable in these three domains are the characteristics of continual fluctuations, fluid boundaries, unpredictability, and synergy.

### RESUMEN

Asumiendo que la ciencia, la tecnología y la cultura son interdependientes y conexas, pretendemos mostrar cómo ciertas tendencias en la ciencia posmoderna, en la teoría de los sistemas complejos y cuestiones multiculturales y transculturales en la sociedad pueden iluminarse recíprocamente. Especialmente notable en estos campos son la presencia de fluctuaciones continuas, límites cambiantes, impredecibilidad y sinergia.

Las desconcertantes nuevas realidades de la interdependencia humana global exigen

una nueva consciencia crítica y pensamiento renovado acerca de la educación. No es ya suficiente que los estudiantes nada más se enteren quiénes "son ellos", sino más bien sus propias identidades debieran ser emplazadas dentro del espacio sobreimpuesto y variado de otras identidades, pueblos, géneros y culturas. Cualquier suerte de pensar monolítico ha sido siempre imprudente, y mirar hoy al mundo en términos blanco y negro es particularmente pernicioso. (Voestz 1994:11) [Nuestra traducción y las siguientes]

Observamos que, cuando es perfecto, el orden perenne se destruye, el medio efectivamente sufre una transformación de un estado rígido a uno más flexible, que da acceso a una variedad de nuevos modos en su organización... [Un] requisito esencial para la operación plena de sistemas vivientes puede también ser la presencia de algunas fuentes internas de ruido. Debido a la generación de ruido, un sistema puede adquirir la propiedad de creatividad que lo faculta a responder apropiadamente a cambios en su medio. (Mikhailov y Loskutov 1991:7).

Los tres previos congresos del Instituto Ometeca han sido reuniones internacionales muy fructíferas ocurriendo en el *intersticio*, un "tercer espacio" (Bhabba 1995:209) de encuentros diálogos entre disciplinas académicas. En su mayoría, los participantes han mostrado curiosidad y apertura a las otras áreas de estudio y culturales marcadamente diferentes. Celebramos este esfuerzo para encontrar goce, juego y enriquecimiento en las diferencias, especialmente en una época cuando la mera palabra "multiculturalismo" desquebraja departamentos enteros de humanidades, y a la vez, el solo pensamiento de "transculturación" o "transnacionalismo" intimida la auto-imagen de pueblos y países tanto industrializados como en desarrollo. Convencidos que la ciencia y la tecnología son manifestaciones culturales (ver Prigogine 1985; Hayles 1990), consideramos este trabajo un primer empeño en el análisis de las perspectivas que la ciencia posmoderna ofrece, y especialmente como la noción de complejidad y auto-organización en sistemas pudiera ilustrar metafóricamente la naturaleza de las ideas de multiculturalismo y transculturación en la sociedad. Antes de proseguir, sería útil bosquejar nuestra terminología. La complejidad y la auto-organización surgen en sistemas compuestos de redes de elementos no-lineales estructurados jerárquicamente que, como un todo a cada nivel de la jerarquía, exhiben continuamente la emergencia espontánea de nuevas formas, estructuras y funciones como resultado de estar constantemente abiertos a intercambios variados de energía, materia e información, con su medio circundante. El carácter evolutivo del comportamiento complejo en sistemas se da por medio de alternaciones entre secuencias de estados estables, bifurcantes y caóticos, que conducen eventualmente a la auto-organización de todos los niveles (Feistel y Ebelin 1989:10; Mikhailov 1990: 1-2). El multiculturalismo es visto hoy día como un término nodriza que a menudo se refiere al derecho a la voz para que minorías étnicas o raciales, y grupos históricamente subyugados, se expresen plenamente dentro de una nación en un ambiente de tolerancia plural. Esto ha inspirado el temor que al reconocer y dar espacio a muchos grupos divergentes, la identidad común (aquí la identidad tradicional de un ciudadano de una nación) se obliterada. Por otro lado, la transculturación se define en el *American Heritage Dictionary* como "el cambio cultural inducido al introducir elementos de una cultura ajena". En países en desarrollo, esto se percibe en algunos círculos como un peligro a la preservación de la identidad cultural tradicional bajo el embate de las redes globales de comunicación y mercadeo de la cultura americana "pop-consumerista". De forma similar, hay grupos conservadores delirantes en los países industrializados que proyectan una xenofobia genuina hacia sus propias crecientes minorías multi-étnicas. Frecuentemente los términos "multicultural" y "transcultural" se usan intercambiamente.

Descemos explorar estas ideas, observando como pueden iluminarse recíprocamente, en la medida que comparten un origen cultura común. Primero, como prelude necesario a la noción de complejidad, consideraremos el desplazamiento posmoderno en las ciencias. Después, describiremos sucintamente algunas perspectivas sobre complejidad y auto-organización en sistemas. Finalmente, reflexionaremos sobre la pertinencia de estos enfoques para resaltar cuestiones de multiculturalismo y transculturación.

## PERSPECTIVAS POSMODERNAS EN LAS CIENCIAS

Como una reflexión sobre la pretensión de la modernidad a constituir metanarrativas de conocimiento, el punto de vista mecanicista en la ciencia asume que el universo es reducible a un conjunto básico de elementos, que son externos e independientes entre ellos, y simplemente ligados:

Cada partícula posee justamente su propia naturaleza; puede ser levemente afectada al ser influida por otras, pero eso es todo. Los elementos no crecen orgánicamente como partes de un todo, sino más bien como partes de una máquina cuyas formas son determinadas exteriormente a la estructura de la máquina de la que son partes operativas. (Bohm 1988:60-61).

La metáfora de la máquina exuda atributos de aislamiento, separabilidad e individualidad; separabilidad de las partes y aislamiento entre ellas; intercambiabilidad de las partes; y separabilidad del todo de sus partes y su propio contexto. Es revelador que la perspectiva mecanicista en la ciencia estuviera vigente en la época moderna a la par del nacimiento del nacionalismo-estados individuales. El punto de vista del mundo moderno “ve a la realidad compuesta de entidades individuales auto-contenidas y mutuamente externas. La sociedad es, por tanto, una cuestión de asociación entre tales individuos” (Cobb, Jr. 1988:101-102).

Sin embargo, durante este siglo han surgido serios retos a la ideología atomista de la máquina, particularmente en las ciencias. De acuerdo a Bohm, el descubrimiento de la relatividad trajo consigo una perspectiva de “*integridad intacta o totalidad fluyente... [una] plenitud continua*” (1988:63). Este mismo autor también opina que trabajos en la teoría cuántica han enfatizado que: a) las características de cualquier objeto de análisis dependen de su contexto; b) pueden darse interconexiones no-locales; y c) el todo organiza las partes a pesar que la relatividad y la física cuántica presentan diferencias fundamentales, cada una de ellas afirma como premisa que “el mundo es una totalidad inseparable”<sup>64</sup>. Como físico posmoderno, Bohm nos propone una perspectiva ecológica y organicista de la vida como *una totalidad inseparable* utilizando la idea del holografo como metáfora:

Por lo tanto, el holografo sugiere un nuevo tipo de conocimiento y un nuevo entendimiento del universo donde información sobre el todo se desdobra en cada parte y donde los varios objetos del mundo son el resultado del desdoblamiento de esta información.<sup>66</sup>

El se refiere a esos “movimientos inseparables de doblamiento y desdoblamiento” como *holomovimientos*, con el “universo entero... activamente replegándose en alguna medida en cada una de sus partes”<sup>66</sup>. Su deseo de una visión universal, infragmentada y armónica, lo lleva a concluir que también para la sociedad humana, “la idea de un orden implícito significa que estamos replegados en el mundo... no sólo en otras gentes sino además dentro de la naturaleza como un todo”<sup>67</sup>.

Asimismo, el biólogo posmoderno Charles Birch reconoce que además de causas externas que operan sobre los organismos vivientes, existen relaciones internas que son causales. La noción de relaciones internas significa que

un ser humano... no es la misma persona independiente de su entorno. El ser humano es un sujeto y no simplemente un objeto asediado por relaciones externas. Ser sujeto significa también ser capaz de responder, de constituirse uno mismo volitivamente en respuesta a su propio entorno. (Birch 1988:70-71).

Por tanto, en vez de una biología sustancialista tenemos una de corte ecológico. Durante el proceso de evolución de un nivel a otro, "las partes se redefinen y recrean ellas mismas"<sup>71</sup>, donde la evolución concierne no a "sustancias sino a sujetos"<sup>72</sup>. Birch concluye afirmando que "ambos, azar y propósito [auto-determinación], nos proporcionan una base más sustanciosa para pensar acerca de la evolución"<sup>73</sup>.

En otra postura provocativa, Keller critica el paradigma mecanista de la ciencia y asocia el surgimiento de uno orgánico con la similaridad que tiene con la teoría feminista. El yo se define así en términos de interacción. Al observar la naturaleza, cultura, sociedad o géneros debemos oponernos al dualismo con un sentido de "permeabilidad" y nosotros mismos como seres relacionales con límites fluidos" (1988:73). Como consecuencia, la idea de relación "es más que una preocupación femenina o feminista; es la mejor metáfora de la naturaleza del universo":

Las cosas son procesos de conexión. La transformación es fundamental en tal interrelación; esto es, las cosas no son fundamentales entidades separadas que entran en interacciones y sufren en el proceso cambios superficiales mientras permanecen esencialmente las mismas cosas auto-idénticas. Más bien, en virtud que todas las entidades disfruten de "relaciones internas" con otras en su mundo, las otras son tomadas en su mera constitución propia. Las cosas entran entre ellas mismas, se interpenetran, como influencias que rehusan tener límites fijos... nada permanece igual<sup>75</sup>.

Las perspicacias de Weller son muy similares, entonces, a la noción de una *plenitud fluyente* y ecológica que avanza con todas las cosas y seres entramado en una transformación mutua y continua.

Quizás debiéramos hacer una pausa y discutir aquí brevemente la naturaleza de la metáfora, ya que parece ser un instrumento básico en las labores teóricas de científicos, tanto clásicos como posmodernos. En este sentido (si no estamos equivocados) no fue el físico anglo-americano W. Thompson (Lord Kelvin) quien en una de sus conferencias americanas afirmó que para él ningún fenómeno físico podría entenderse sin contar al menos con una imagen mecánica (metafórica) o modelo del mismo. Similarmente J. P. Aubin, un sobresaliente matemático francés contemporáneo, comparte la opinión que la historia de la ciencia nos llama a no ignorar el hecho que la investigación científica raramente está motivada por aplicaciones prácticas, sino que más bien, está impelida por una curiosidad insaciable de explorar el entorno, buscando siempre una mejor *interpretación* (aunque sea parcial) por medio de la elaboración de *metáforas*. Las metáforas nos permiten explicar un fenómeno dado asociándole otro que es más familiar, o considerado como tal. Este sentimiento de familiaridad individual y colectivo, innato o adquirido por medio de la educación, nos dota precisamente de la íntima convicción de haber entendido un fenómeno (1992:xvii). Esto no debiera sorprender, como declara un teórico de la metáfora, George Lakoff:

El pensamiento es imaginativo, en tanto que aquellos conceptos que no son directa-



mente fundamentados en la experiencia emplean metáforas, metonimia e imagen mental... todo lo que trasciende la reflexión literal, o representación, de la realidad exterior. Esta es la capacidad imaginativa que hace posible el pensamiento "abstracto" y transporta la mente más allá de lo que podemos ver y sentir (1987:xiv).

Si la metáfora nos ayuda a darle sentido a nuestro mundo más allá de nuestra experiencia inmediata, también sentimos, como Kamminga (1990), que ciertas precauciones debieran ejercerse con la terminología metafórica al referirnos a ciertas cuestiones tales como ciencia postmoderna, caos y complejidad o bien el caso de los estudios culturales. Lo que debiera enfatizarse son las "interrelaciones mutuas entre los componentes de una metáfora, no los mismos componentes [disparatados]" (Kincheloe y Steinberg 1993:307). Otra vez, como en la ciencia postmoderna, son los patrones de relación e interconectividad lo que es menester tener en nuestro foco de atención y no los objetos separados. En otras palabras, evitemos tomar ciertos términos literalmente y ¡ver un "atractor extraño" atrás de cada arbusto o en cada político! La naturaleza de la *relación* en el uso de metáforas es lo que nos auxilia en concebir y crear la realidad.

## COMPLEJIDAD Y AUTO-ORGANIZACION

El estudio de la complejidad y auto-organización de sistemas, también conocidos como sinérgica, es una disciplina en plena evolución que de acuerdo a posturas postmodernas, busca interpretar ciertas *tendencias de tipo evolutivo* que son comunes en muchos fenómenos en la física y la biología, y en las diversas ingenierías, y las disciplinas socioeconómicas y del comportamiento. Los enfoques mecanicistas canónicos no han podido a la fecha explicar tales fenómenos o convenientemente han elegido ignorarlos (Mainzer 1994:cap. 1, 2, 3).

Como toda idea, tiene ya detractores vehementes y puede también generar pronto resplandecientes hierofantes. Pero el hecho es que después de reflexionar sobre sus contenidos y alcances, uno queda convencido de estar ante una forma seria, sutil y fascinantemente holística, de encarar fenómenos aparentemente inconexos, preservando su naturaleza separada y distinta en términos de

...principios generales que gobiernan la formación auto-organizada de estructuras y/o funciones tanto en el mundo animado como el inanimado. (Haken 1983:xii)

Durante los últimos años del siglo pasado, se dieron crecientes inconsistencias teóricas y experimentales prácticamente a lo largo de todas las ciencias, a su interior así como entre ellas. Al principio del siglo veinte tales cuestiones adquirieron mucho mayor relevancia con el surgimiento de la relatividad y mecánica cuántica en física, y debates intensos sobre morfogénesis, vitalismo, y termodinámica en la teoría de la evolución. Más aún, comportamientos inestables observados en ciertos dispositivos electrónicos y electromecánicos, así como en experimentos físicos (eventos térmicos y la aparición de turbulencia en fluidos, inesperadas fluctuaciones químicas y de estado en la materia, etcétera), resistieron tercamente su explicación basada en los enfoques tradicionales de las teorías canónicas (Prigogine y Stengers 1984). Como respuesta inicial, pronto en este siglo se manifiesta en varias disciplinas gran variedad de esquemas teóricos y de observación diseñados para resolver las disparidades sobresalientes y también para interpretar apropiadamente datos aún inexplicados. Cuestiones importantes relacionadas con estos desarrollos parecen haber sido encarados adecuadamente, desde el principio del siglo hasta los sesentas, por algunos pensadores imaginativos dotados de puntos de vista más bien transdisciplinarios, no-cartesianos y anti-mecanicistas, que ayudaron a fincar la teoría contem-

poránea de la auto-organización y complejidad en sistemas. En esta perspectiva, algunas áreas de actividad pueden resaltarse pertinentemente como ilustraciones de estas tendencias no-reduccionistas.

- Investigación sobre morfogénesis, teoría de la evolución, ciclos biológicos y vitalismo.
- Tratamiento de analogías, metáforas, y heurística en razonamientos holísticos en la teoría de sistemas y cibernética, relacionados con transferencias de información y realimentación en estructuras jerárquicas.
- Materialización de la computación electrónica, digital y analógica, y desarrollo subsecuente de tecnología asociada con gran impacto en matemáticas, sistémica e inteligencia artificial.
- Trabajos en mecánica clásica no-lineal y geometría aclarando la antinomia entre determinismo y comportamiento azaroso, que la plagó por mucho tiempo.
- Estudios matemáticos de las relaciones espacio-temporales entre formación de patrones en la materia viviente, y sus subyacentes interacciones de naturaleza físico-química y biológica.
- Formación de la llamada termodinámica irreversible para lograr descripciones matemáticas adecuadas de sistemas abiertos en estados alejados de condiciones de equilibrio.

Ante estos desarrollos como trasfondo, los últimos veinte años se han caracterizado por el amplio reconocimiento de la existencia de fenómenos cuasi-evolucionarios, mutacionalmente abruptos, adaptivos y cambiantes drásticamente, que afectan por igual a casi todas las ciencias e ingenierías. Probablemente, la preocupación por dar sentido a estas perplejidades ha intensificado el ascenso y consolidación de una disciplina de la complejidad y auto-organización, cuyo propósito sería tratar sensatamente una gran variedad de *sistemas naturales y artificiales* que parecen exhibir o de hecho poseen, *carácter evolutivo en sentido biológico* (Mainzer 1994:cap.1,2,3). Por otro lado, todos los campos de interés antes mencionados han seguido cada uno su propio desarrollo independiente generando a la vez una gran variedad de otros más con intereses extensos tales como: teoría de sistemas no-lineales, ecología sistémica, teoría del control y simulación de sistemas, formación de patrones y modelación de procesos de difusión-reacción, etcétera. Sin embargo, las inquietudes transdisciplinarias y holísticas iniciales parecen haber encontrado nuevos ímpetus en una teoría de sistemas complejos auto-organizantes, conocido también como sinérgica, que concurrentemente absorbe segmentos de otras disciplinas existentes en la medida que ofrezcan complementación instrumental y conceptual.

En su estado actual, esta teoría nos proporciona un marco epistemológico distinto y flexible, más bien híbrido, que permite integrar orgánica y consistentemente partes de otras disciplinas con el propósito de *investigar holísticamente el comportamiento espacio-temporal, transitorio y estacionario*, de sistemas naturales y artificiales jerárquicamente estructurados que, sin importar su composición material, exhiben carácter auto-organizante, evolutivo y colaborativo (Haken 1983:cap. 1; Nicolis y Prigogine 1989:cap. 1, 2, 5, 6). En pos de entender una situación dada en sus propios términos, se adopta una postura decididamente anti-reduccionista y fenomenológica, al tiempo que se promueve el uso intensivo de *modelos matemáticos, metáforas y simulaciones computacionales...* que pueden ser únicas del caso o quizás adaptadas de otros contextos que son considerados análogos.

Brevemente, la sinérgica define sus objetos de estudio como *sistemas activos distribuidos (o sistemas complejos)*, por ejemplo, sistemas constituidos de elementos simples activos comprometidos en interacciones mutuas de tipo colaborativo y no-lineal. El término activo se aplica a cada elemento, subsistema o sistema, que posea un cierto grado de autonomía con respecto a su entorno, de suerte que puede desempeñar ciertas transiciones o movimientos independientemente de ese entorno. Asimismo, *simple* se refiere al hecho que al interactuar entre ellos, los elementos mismos actúan como si sus complejidades internas fueran irrelevantes, lo que permite describirlos por un conjunto pequeño de variables (Mikhailov 1990: cap.1).

Ahora elaboremos algunos aspectos de la noción de *linealidad*. Este término generalmente se refiere a la siguiente situación: considérese un objeto que sufre, separadamente, estímulos  $S1$  y  $S2$ , generando respectivamente respuestas separadas  $R1$  y  $R2$ . Después, si el mismo objeto, al sufrir el estímulo combinado  $a(S1) + b(S2)$  genera una respuesta  $a(R1) + b(R2)$ , cuando  $a$  y  $b$  son números arbitrarios, entonces se dice que *el objeto es lineal* y que *el principio de superposición se aplica*. Desde un punto de vista más amplio, esto es análogo a la afirmación que *el todo es la suma de sus partes*. Si la situación descrita arriba no es válida para algún objeto, entonces el objeto es *no-lineal*, esto es, el todo no es la suma de sus partes. Sin embargo, en sentido sinérgico, más bien diríamos que “el todo es mayor que la suma de sus partes”, en virtud de la naturaleza jerárquica y colaborativa de los sistemas auto-organizantes en evolución, que siempre muestran *propiedades emergentes holísticas* no-compartidas con ninguno de sus subsistemas o componentes activos, como más adelante veremos. Por extensión, hablaremos acerca del *comportamiento lineal y no-lineal* de un objeto, según sea el caso. También se dice que dos o más objetos interactuantes se comportan linealmente o no-linealmente dependiendo de cuando todos ellos se comportan linealmente o no-linealmente, lo que sea el caso. La interacción misma sería en este caso llamada lineal o no-lineal, lo que corresponda. En la sinérgica la no-linealidad se considera siempre como una condición necesaria de la existencia de auto-organización colaborativa en sistemas complejos activos y distribuidos.

Otra noción implícita es que la auto-organización va siempre asociada con *arreglos jerárquicos colaborativos* de elementos activos, o subsistemas compuestos por ellos. Mikhailov (1990:cap.1) explica que en cada nivel de la jerarquía, existe un sistema de unidades suficientemente autónomas que interactúan no-linealmente entre ellas de una manera simple, pero que *estas interacciones crean un patrón coherente* que a su vez juega el papel de un elemento en el siguiente nivel jerárquico (las propiedades emergentes a las que nos referimos anteriormente). En general las unidades de niveles mayores ejercitan influencias débiles en el control de los subsistemas en los niveles inferiores:

...el fenómeno de auto-organización que se observa en algunos sistemas inorgánicos (físicos o químicos), difiere de la auto-organización biológica no en términos de los tipos de patrones individuales, sino más bien en la mucho menor complejidad de las estructuras jerárquicas emergentes. (Mikhailov 1990:2).

Sin importar su naturaleza, los sistemas activos distribuidos se consideran desde el punto de vista termodinámico como sistemas abiertos disipativos. Para entrar en proceso de auto-organización estos sistemas deben *recibir flujos permanentes de energía* provenientes de fuentes externas, que ellos se encargan de *disipar* más aún hacia su entorno; en tanto ellos mismos se mantienen en actividad incesante, esto es, lejos de estados de equilibrio. La disipación o degeneración de energía tiene lugar a lo largo de cadenas más o menos extensas de transferencia de energía, finalmente abandonando el sistema en la forma de energía de bajo grado... todo de acuerdo a la ley de la entropía en termodinámica. Estos flujos de energía a través del sistema deben ser lo suficientemente intensos para vencer las fuerzas internas de inercia (fricciones, etcétera) y activar los bucles “latentes” de realimentación (“no-linealidades”).

En todo caso, estamos ante (ver Haken 1983:17-18; Feistel y Ebeling 1989:10) sistemas complejos activos y distribuidos que consisten de un gran número de subsistemas tales que, cuando ciertas condiciones cambian, aún de forma general, son capaces de desarrollar nuevos tipos de patrones a escalas macroscópicas a resultas de estar inmersos en procesos evolutivos y colaborativos. Esto es, después de un cambio de condiciones este proceso traslada el sistema a través de etapas auto-organizativas entre dos estados metaestables (patrones estables observables a escalas macroscópicas), activadas por fluctuaciones críticas que son amplificadas dentro del sistema gracias a bucles de realimentación. Existe mínimamente dos escalas temporales in-

dependientes: la etapa auto-organizante es rápida mientras que el proceso que genera las fluctuaciones críticas es comparativamente mucho más lenta. Por tanto, la auto-organización evolutiva se caracteriza por el constante y espontáneo surgimiento de nuevas formas, estructuras y funciones en el sistema. Un sistema puede moverse de un estado homogéneo indiferenciado e inactivo a uno heterogéneo, pero bien ordenado, o aún posiblemente a un estado ordenado de entre otros también disponibles. Adicionalmente, oscilaciones de varios tipos pueden ocurrir con una o varias frecuencias mientras el sistema se encuentre en un estado ordenado; aunque el sistema también puede sufrir movimientos azarosos (caos). Asimismo, ciertos patrones espaciales y/o temporales pueden generarse, esto es, estructuras en la forma de panal, ondas o espirales, etcétera, aisladas o combinadas en series temporales de varios tipos. En "sistemas" sociales, económicos o culturales nuevos patrones de relaciones espacio-temporales pueden también gestarse, involucrando cambios de estructura, componentes y funciones.

## COMPLEJIDAD, MULTICULTURALISMO Y TRANSCULTURACION

Observamos en la ciencia posmoderna la perspectiva ecológica de una plenitud vital inmersa en una fluidez de despliegues y repliegues entre entidades en continuo cambio. En particular, en las nociones de complejidad y auto-organización algunos aspectos sobresalen. Uno se refiere a la condición de *apertura* interactiva hacia el entorno u "otredad". La otra tiene que ver con la idea que a través de esta apertura, pueden surgir inesperadamente formas creativas, desconocidas e inéditas. También en complejidad y auto-organización, la plenitud cambiante es más que la suma de sus partes: nuevos estados de plenitud se desarrollan constantemente que son indescrnibles e impredecibles al observar sus partes constituyentes. Un sistema abierto se encuentra en un estado de evolución y *flujo* constante, o movimiento, tanto interna como externamente, cruzando períodos transitorios de estabilidad. Por tanto, los sistemas abiertos y auto-organizantes están marcados por el *cambio*, *heterogeneidad* y *multiplicidad*. Es en los sistemas aislados que se observa la tendencia hacia la homogeneidad e indiferenciación en su marcha hacia la entropía máxima, esto es, la muerte. Es curioso recordar que Hesiodo expresa la idea griega de caos en términos de *indiferenciación o uniformidad* (Hayles 1990:19). Ahora bien, ¿qué perspicacias de todo esto nos ofrece para iluminar los fenómenos multiculturales y transculturales?

En un muy perceptivo artículo<sup>1</sup> escrito en las postrimerías de la guerra de Vietnam pero antes de que la palabra "posmodernidad" fuera pronunciada por hordas de académicos en las ciencias sociales y humanidades, Peter Adler describe lo que para él será más frecuentemente un nuevo tipo de personalidad: la persona multicultural ("internacional", "transcultural" o "intercultural"). "cuyos horizontes se extienden significantemente más allá de su propia cultura" (1974:24). La identidad multicultural es

fluida y móvil, más susceptible al cambio y abierta a las variaciones... capaz de negociar a todo momento nuevas formaciones de la realidad. El no es totalmente una parte, ni tampoco se encuentra totalmente aparte, de su propia cultura; él vive, más bien, en los linderos... en tensión y movimiento<sup>25</sup>.

Además, Adler sostiene que tales personas muestran tres características que las distinguen de otras que tienen identidades culturales tradicionales. Para principiar, ellas son psicoculturalmente adaptativas, esto es, "situacionales en cuanto a [sus] relaciones con otros y sus conexio-

1. Agradecemos a la Profesora Patricia Andrew por allegarnos este artículo.

nes a la cultura”, con valores y creencias sujetos a desplazamientos *contextuales*<sup>29</sup>. En segundo lugar, las personas multiculturales están siempre “en flujo”, “llegando y cesando a ser algo diferente”, en el proceso de remodelar su propia identidad<sup>29</sup>. Finalmente, el individuo multicultural está marcado por “líderos indefinidos del sujeto” y una “mente sin techo”; tal persona tiene “una perspectiva de extranjero” sobre su propia cultura<sup>29</sup>; (ver Bakhtin 1986:7). Por tanto, una persona multicultural experimenta siempre “desplazamientos en su postura psicocultural total” ...en tanto nuestro sujeto “entero” se reconfigura<sup>30</sup>. Al sufrir tales cambios constantes o “puntos de fractura”, es posible que la persona multicultural “viva muchas vidas diferentes, en secuencia o simultáneamente”, a pesar de los “esfuerzos y desplazamientos” únicos que estas transformaciones provocan<sup>34</sup>.

Sin abusar demasiado de la relación entre complejidad y auto-organización y personas multiculturales y transculturales, podemos reconocer ciertas afinidades en sus patrones de manifestación y despliegue, que nos permitirán delinear como la persona o sociedad multicultural y transcultural pudiera considerarse metafóricamente en situaciones de complejidad y auto-organización.

De lo que hemos observado, la persona multicultural y transcultural yace en una apertura dialógica con el Otro u “otredad” (por ejemplo, el entorno –otras personas, grupos étnicos, culturas, naciones, etcétera), cada uno transformado y siendo transformado por el otro. El individuo o sociedad multicultural y transcultural será plural, múltiple, flexible y ciertamente impredecible como Roberto Calasso astutamente expresa

Necesidad y azar son máscaras recíprocas. Aceptar totalmente esta máscara significa coincidir con el movimiento del mundo y al mismo tiempo abdicar a la necesidad ficticia de una auto-identidad [permanente]. (1994:49).

Tales personas o sociedades abiertas estarán siempre en continuo desarrollo, reinventando y realineando previos sujetos o identidades, creencias y visiones del mundo en *relación* al Otro. En virtud de que nuestra discusión ha utilizado metáforas, es imposible omitir la que quizás sea una de las metáforas más poderosas en la reciente teoría posmoderna, y que está íntimamente relacionada con nuestro tema: el ciborg de Donna Haraway. Para ella el ciborg representa una figura que podemos emplear para reconstruir creativamente una imagen de nosotros mismos a fin de escapar de identidades preconcebidas y opresivas. El ciborg es oposicional, una “subjetividad potente sintetizada de la fusión de otras identidades exteriores” (1985:93) que “no busca identidad unitaria”. Al tiempo que Haraway enfatiza el goce que resultará en la confusión entre los límites de los sujetos, ella se manifiesta vigorosamente acerca de la *responsabilidad* que uno debe mantener en la construcción y reconstrucción de límites o identidades. Esto constituirá también una preocupación de la persona o sociedad multicultural y transcultural: si nos encontramos incesantemente rehaciéndonos a nosotros mismos a lo largo de senderos impredecibles, ¿podremos evitar que nuestras identidades o sociedades “nuevas, momentáneas”, “ciborg”, se conviertan a veces en Golems o Frankensteins? Ello quizás puede esquivarse si la persona multicultural y transcultural se mantiene siempre *consciente* que cualquier placer o poder que él o ella obtuviese a través de la fluidez de sujetos, ese cambio, depende de *la relación mutua* con el Otro.

Esta noción de identidades dúctiles, complejas y múltiples, abiertas al cambio no es meramente otro ejemplo de ingenua teorización de país industrializado sin relevancia para los países del Sur. De hecho, en los estudios poscoloniales es la metáfora del *híbrido* que ya se percibe como una imagen prometedora para reconceptualizar a los pueblos subyugados por “colonialización” política o por los medios masivos de comunicación internacionales. Probablemente debiéramos librarnos de la connotación peyorativa asociada con la idea de hibridismo implícita en la imagen del mestizaje. Para algunos, el hibridismo resulta benéfico y necesario en pos de la

sobrevivencia, tal es el caso del ciborg y los sistemas auto-organizantes, a quienes ello ofrece un espacio de reinención en tanto que significa, en cierta medida, oposición al sometimiento completo a comportamientos globalizantes y reduccionista.

García Canclini valora los pros y los contras de las identidades híbridas en Latinoamérica: esas "comunidades interpretativas de consumidores" que siempre se encuentran permutando y en evolución (1995:1996). Además el mismo autor describe el nuevo tipo de artista híbrido latinoamericano:

Artistas y artesanos reconvierten sus saberes en ceremonias que buscan nuevos significados para las intersecciones de lo culto y lo popular, lo nacional y lo extranjero. Son oficiantes posmodernos, "personae liminales", "gentes de umbral". (1990:343).

Las características de movimiento, fluidez, permeabilidad y la creación de nuevas formas concernientes a la otredad son indicaciones de las actuales "culturas híbridas" en Latinoamérica, que como pueblos "fronterizos" entran y salen de la modernidad en la era "pos-intra-moderna" (1990:334).

Otra perspectiva sobre el hibrismo cultural como liberación en lugar de debilidad lo concibe como "fertilización cruzada": un "proceso dialógico de recuperación y reinscripción" que asume que "el entrelazamiento de prácticas generará nuevas formas a pesar de que viejas formas aún tengan vigencia" (Ashcroft, Griffiths y Tiffin 1995:183-184). Por tanto, al conceptualizar al sujeto híbrido poscolonial, Petersen y Rutherford postulan que

la verdadera permanencia nunca es estática, es un proceso eterno de transformación, susceptible al diálogo con la otredad... [De hecho] la identidad es parte de un movimiento infinito, donde sólo uno puede establecer diálogo con el pasado y futuro, diálogo que es necesario si uno deja de apostar a una identidad unitaria [y, por tanto, latentemente totalitaria]. Al afianzarse a la identidad uno se encierra en un horizonte inmóvil: la identidad totalitaria fue la función extrema de los nazis. (1995:188-189).

Aunque no pretendemos ser prescriptivos, a la luz de los conceptos de complejidad y auto-organización, es difícil negar que la persona multicultural y transcultural "híbrida" yace en una posición más ventajosa para florecer, enriqueciendo su entorno en nuestra era de globalización. Es una persona que literalmente será capaz de moverse a través, alrededor y dentro de fronteras de todo tipo, así como en el "tercer espacio" entre ellas; quizás la imagen de Falk del "ciudadano peregrino" llegará a ser una realidad (Falk 1988:91). En sistemas abiertos, la diversidad es *sustento vital*; es sólo en sistemas cerrados, o sociedades totalitarias donde "todos como uno y uno como todos", que surge el genuino deseo de muerte en tanto que se persigue la uniformidad.

En el ámbito ilimitado y de identidades co-relativamente envolventes de la persona o sociedad multicultural y transcultural, muy a nuestro pesar debiéramos esperar regocijo, conflicto y dolor. Una de las áreas naturales para examinar encuentros multiculturales y transculturales es en el aprendizaje de lenguas y culturas extranjeras. Sobre esto, Mills Edgerton, Jr. afirma que en su propia experiencia (como docente de una lengua extranjera, que además aprende él mismo otros idiomas), ello es una espada de dos filos. Uno es más libre en la medida que percibe las restricciones que la propia sociedad establece sobre uno mismo. Entonces, uno es más tolerante con otros que provienen de otras culturas al percatarse de cómo ellos mismos también son afectados por sus propias culturas. El prosigue describiendo el "sufrimiento" implícito en el auto-conocimiento crítico:

enajenado de mi propia gente... un forastero en mi propia tierra... y también en los la-

res de otros. No hay lugar sobre el planeta donde me sienta plenamente en casa con aquel dejo cómodo y relajado característico de aquéllos que aceptan como dada la cultura que les vio nacer y crecer. (Edgerton 1989:227).

Esta pérdida de inocencia que resulta al percibirse uno mismo relacionado con (y no separado de) otros, tiene paralelo con lo que Adler arriba designa como la “mente sin casa ni hogar”. Asimismo, estas vivencias reverberan en un pasaje medioeval citado a menudo:

La persona que encuentra dulzura en su propia tierra es un tierno novato todavía; aquél para quien todo suelo es el propio pose: ya fortaleza; pero el perfecto es aquél para quien el mundo entero luce como un lugar ajeno. El tierno novato ha concentrado su amor en un solo punto en el mundo; el fuerte lo ha extendido a todo lugar; el perfecto lo ha totalmente extinguido. (Hugo de San Victor, monje sajón del siglo XII citado en Said 1993:335).

Para nosotros ambas citas muestran que la persona multicultural y transcultural no tendrá una identidad monolítica fácil, fija e inconsciente, sino que siempre estará negociando una transformación contingente sobre su relación con el entorno.

Este trabajo constituye solamente nuestro primer esfuerzo para exhibir ciertas similitudes que los conceptos científicos de complejidad y auto-organización tienen en común con aspectos de los fenómenos multiculturales y transeulturales, a la luz de las ciencias sociales y humanidades. Creemos que el uso *metafórico* de estas nociones científicas enriquece y profundiza la discusión del comportamiento cultural, y más aún nos proporciona otra instancia de la plenitud sin rupturas de nuestra vida. Sin embargo, deseamos precaver sobre cualquier intento de establecer una confluencia literal y biunívoca entre modelos científicos y nociones culturales. Para concluir, citaremos a un ejemplo connotado del intelectual multicultural, Edward Said - profesor de literatura comparada en la Universidad Columbia, crítico musical erudito y activista político. Al finalizar uno de sus libros recientes, *Culture and Imperialism*, él recalca las ideas que aquí hemos expuesto sobre la plenitud fluyente de la vida y la naturaleza relacional y contingente, y la inseparabilidad de gentes y sociedades:

En la actualidad nadie es sólo *una* cosa. Etiquetas como indio, mujer, musulmán o americano no son más que puntos de entrada... Nadie puede negar las continuidades persistentes de las viejas tradiciones, asentamientos sostenidos, lenguas nacionales y geografías culturales, pero no existe razón alguna excepto temor y prejuicio para seguir insistiendo sobre su separación y diferencia, como si ello fuera lo más importante en la vida humana. De hecho, la sobrevivencia se refiere a las conexiones entre cosas; en frase de Eliot, la realidad no puede ser despojada de los “otros ecos que pueblan el jardín”. Es más gratificante –y más difícil– pensar concretamente y con simpatía, en contrapunto, acerca de otros en vez de acerca de “nosotros”. Esto significa evitar el controlar a otros, rehusar a clasificarlos o exhibirlos en jerarquías, y sobre todo, declinar la reiteración constante de que “nuestra” cultura o país es el primero (o, lo que es lo mismo, *no* el primero). (1994:336).

## BIBLIOGRAFIA

1. Adler, Peter. 1974. “Beyond Cultural identity: Reflections on Cultural and Multicultural Man.” *Topics in Cultural Learning*. Ed. R. W. Brislin. Vol. 2. Honolulu: East-West Center: 23-40.



2. Ashcroft, Bill, Griffiths, Gareth, and Tiffin, Pamela, eds. 1995. *The Post-Colonial Studies Reader*. London: Routledge.
3. Aubin, J. P. 1992. *Initiation à l'analyse appliquée*. Paris: Masson.
4. Bakhtin, M. 1986. "Response to a Question from the *Novy Mir* Staff". *Speech Genres and Other Late Essays*. Emerson, Caryl and Holoquist, Michael, eds. Trans. Vern W. MacGee. Austin: U of Texas P.
5. Bhabha, Homi. 1995. "Cultural Diversity and Cultural Differences". *The Post-Colonial Studies Reader*. Ashcroft, B., Griffiths, G. and Tiffin, P. eds. London: Routledge.
6. Birch, Charles. 1988. "The Postmodern Challenge to Biology." *The Reenchantment of Science*, Griffin, David Ray, ed. Albany: State U of New York P: 69-78.
7. Bohm, David. 1988. "Postmodern Science and a Postmodern World." *The Reenchantment of Science*. Griffin, David Ray, ed. Albany: State U of New York P: 57-68.
8. Calasso, Roberto. 1994. *Los cuarenta y nueve escalones*. Trans. Joaquín Jordá. Barcelona: Editorial Anagrama.
9. Cobb, Jr., John. 1988. "Postmodern Social Policy". *Spirituality and Society*. Griffin, David Ray, ed. Albany: State U of New York P:99-106.
10. Edgerton, Mills, Jr. 1980. "On Knowing a Foreign Language". *Modern Language Journal* 64, 2:222-227.
11. Falk, Richard. 1988. "In Pursuit of the Postmodern." *Spirituality and Society*. Griffin, David Ray, ed. Albany: State U of New York P:81-98.
12. Feistel, Rainer and Ebelin, Werner. 1989. *Evolution of Complex Systems*. Boston: Kluwer.
13. García Canclini, Néstor. 1990. *Culturas híbridas*. México: Grijalbo/CONACULTA.
14. García Canclini, Néstor. 1995. *Consumidores y ciudadanos*. México: Grijalbo.
15. Haken, Hermann. 1983. *Advanced Synergetics*. Berlin: Springer-Verlag.
16. Haraway, Donna. 1985. "A manifesto for Cyborgs: Science, Technology, and Socialist Feminism in the 1980s." *Socialist Review* 15, 2: 65-107.
17. Hayles, N. Katherine. 1990. *Chaos Bound*. Ithaca: Cornell UP.
18. Kamminga, Harmke. 1990. "What Is This Thing Called Chaos?" *New Left Review* 181: 49-59.
19. Keller, Catherine. 1988. "Toward a Postpatriarchal Postmodernity". *Spirituality and Society*. Griffin, David Ray, ed. Albany: State U of New York P:63-80.
20. Kincheloe, Joe and Steinberg, Shirley. 1993. "A Tentative Description of Post-Formal Thinking: The Critical Confrontation with Cognitive Theory". *Harvard Educational Review* 63, 3:296-320.
21. Lakoff, George. 1987. *Women, Fire, and Dangerous Things*. Chicago: U of Chicago P.
22. Mainzer, Klaus. 1994. *Thinking in Complexity*. New York: Springer-Verlag.
23. Mikhailov, A. S. 1990. *Foundations of Synergetics I*. Berlin: Springer-Verlag.
24. Mikhailov, A. S. and Loskutov, A. Yu. 1991. *Foundations of Synergetics II*. Berlin: Springer-Verlag.
25. Nicolis, G. and Prigogine, I. 1989. *Exploring Complexity*. New York: W. H. Freeman.
26. Petersen, Kirsten Holst and Rutherford, Anna. 1995. "Fossil and Psyche". *The Post-Colonial Studies Reader*. Ashcroft, Bill, Griffiths, Gareth, and Tiffin, Pamela, eds. London: Routledge.
27. Prigogine, I. 1985. "Time and Human Knowledge". *Environment and Planning B: Planning and Design* 12, 1:5-19.
28. Prigogine, I. and Stengers, I. 1984. *Order out of chaos*. New York: Bantam.
29. Said, Edward. 1994. *Culture and Imperialism*. New York: Vintage.
30. Voeltz, Richard. 1994. "Twisting in the Multicultural Whirlwind: Edward Said's *Culture and Imperialism*". *Interdisciplinary Humanities* XI, 3:11-18.



## ON LOCAL PROBABILITY OF FRACTURE IN RECTANGULAR AND ROUND BEAM BENDING

*G. Díaz*

Departamento de Ingeniería de los Materiales, IDIEM,  
Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Chile,  
Casilla 1420, Santiago, Chile.

*V. Martínez*

Departamento de Ingeniería Mecánica,  
Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Chile,  
Casilla 2777, Santiago, Chile

*P. Kittl*

Departamento de Ingeniería Mecánica,  
Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Chile,  
Casilla 2777, Santiago, Chile

### ABSTRACT

The present work studies two deductions used to determine the local probability of fracture and whose final expressions coincide only in the case of a two-parameter Weibullian specific risk of fracture function. As a result thereof the inconsistency of one of these two deductions is shown. The integral equation linking local probability of fracture and specific risk of fracture function is formulated and solved, proving its existence by means of a constructive algorithm, and its unicity. This method aims at determining the specific risk of fracture function upon ascertaining the local probability of fracture experimentally. The three-point bending test applied to a rectangular and to a round beam is studied by resorting to the two and three-parameter specific risk function of Weibull, and by resorting also to the integral equations method in order to get this last function without adopting for the same some analytical expression known a priori. At last the mean-value method for obtaining said specific risk function is expounded as a new approach.

## INTRODUCTION

The local probability of fracture function—that is, the percentage of fractures started at a given point in some material—has been studied from the viewpoint of Probabilistic Strength of Materials using the method of defined functions [1-15]. Most authors use the two-parameter Weibullian specific risk function in this last method. Now, Probabilistic Strength of Materials supplies a second approach to the probabilistic characterisation of fracture, namely: the method of integral equations [14]. This method does not presuppose a known analytical expression for Weibull's specific risk function and considers instead this function as being unknown, in which instance the general equation given by Probabilistic Strength of Materials becomes an integral equation. Sundry stress states have been treated using this methodology and determining then the solutions to the integral equations thus formulated [14].

The present work shows which of the two approaches now being used is the correct one for determining the local probability of fracture function. In addition this work introduces the method of integral equations to the end of getting Weibull's specific risk function for some particular instances of rectangular and round beams bending.

## THE TWO APPROACHES TO THE FUNDAMENTAL EQUATION OF LOCAL PROBABILITY

The first relationship between local probability of fracture and specific risk of fracture function given by Oh and Finnie in 1970 [1] was:

$$(1) \quad \frac{1}{n} \frac{dn(r)}{dV} = \int_0^{\infty} \exp \left\{ -\frac{1}{V_0} \int_V \phi[\sigma f(r)] dV \right\} \frac{\partial}{\partial \sigma} \left\{ \frac{\phi[\sigma f(r)]}{V_0} \right\} d\sigma$$

where  $(1/n)dn(r)dV$  is the percentage of fractures started in volumen  $dV$  located at  $r$ ,  $n$  is the total number of fractures,  $V_0$  is the unit volume,  $V$  is the overall volume of the material,  $(\sigma r) = \sigma f(r) \leq \sigma$  is the stress field,  $\sigma$  is the maximum stress at fracture,  $f(r)$  is a function obtained from Elasticity Theory, the stress increasing from  $\sigma$  to  $\sigma + d\sigma$ , and  $\phi(\sigma)$  is the specific risk of fracture function, also termed Weibull's specific risk function. In general the expression of this function is:

$$(2) \quad \phi(\sigma) = \begin{cases} \left( \frac{\sigma - \sigma_L}{\sigma_0} \right)^m & \sigma_L < \sigma < \infty \\ 0 & 0 \leq \sigma \leq \sigma_L \end{cases}$$

where  $m$  and  $\sigma_0$  are parameters that depend on the manufacturing process of the material while  $\sigma_L$  is the stress below which no fracture occurs.

Equation (1) is defined for a volume  $dV$  when wishing to extend it to some volume  $V' \leq V$ , which is the procedure used to ascertain the local probability of fracture. Then equation (1) becomes, according to Oh and Finnie's approach:

$$(3) \quad \frac{n(V')}{n} = \int_{V'} \left\{ \int_0^{\infty} \exp \left\{ -\frac{1}{V_0} \int_{V'} \phi[\sigma f(r)] dV \right\} \frac{\partial}{\partial \sigma} \left\{ \frac{\phi[\sigma f(r)]}{V_0} \right\} d\sigma \right\} dV'$$

Here it is worth observing that the integration is to be carried out first with respect to  $\sigma$  and thereafter in volumen  $V' \leq V$ .

Equation (1) has been used by Schultrich and Fährmann afterwards [6] for determining the relationship between local probability of fracture and variance in the three-point bending test of rectangular beams. Then Trustrum [11] used equation (1) in order to assess Weibull's parameter  $m$  employing the local probability of fracture and the fracture stress in the three-point bending test. Both works [6, 11] used the method of defined functions with a two-parameters specific risk of fracture function, that is to say, equation (2) with  $\sigma_L = 0$ .

The other approach was proposed by Kittl and Camilo in 1981 [3], then obtaining the following expression for the local probability of fracture:

$$(4) \quad \frac{1}{n} \frac{dn(r, \sigma)}{dV} = \frac{\phi[\sigma f(r)]}{\int_V \phi[\sigma f(r)] dV}$$

where  $(1/n)dn(r, \sigma)/dV$  is the percentage of fracture initiated at point  $r$  in volumen  $dV$  subjected to any stress less than or equal to  $\sigma$ .

As in equation (1), equation (4) is defined for a certain volume  $dV$  and when wishing to extend it to some volumen  $V' \leq V$  then Kittl and Camilo's equation (4) is transformed into:

$$(5) \quad \frac{n(r, \sigma)}{n} = \frac{\int_{V'} \phi[\sigma f(r)] dV'}{\int_V \phi[\sigma f(r)] dV}$$

When considering the case of a potential function for the specific risk of fracture function, then equations (1) and (4) coincide. In effect if  $\phi[\sigma(r)] = \phi[\sigma f(r)] = \phi(\sigma)\phi[f(r)]$  equation (1) gives:

$$(6) \quad \begin{aligned} \frac{dn(r)}{n} &= dV \int_0^{\infty} \exp\left\{-\frac{\phi(\sigma)}{V_0} \int_V \phi[\sigma f(r)] dV\right\} \frac{1}{V_0} \phi[f(r)] \phi'(\sigma) d\sigma \\ &= \frac{\phi[f(r)] dV}{\int_V \phi[f(r)] dV} \end{aligned}$$

The same result is obtained employing equation (4). Consequently, in the case of some two-parameter Weibullian specific risk function, namely when  $\sigma_L = 0$  equation (2), both expressions yield the same result and moreover they are independent of stress.

Now the instance of  $\sigma_L \neq 0$ —that is to say a three-parameter function— will be considered. Hence, consider a rectangular beam  $L$  long,  $h$  high and  $b$  wide, subjected to the three-point bending test. Then the stress field is:

$$(7) \quad \begin{aligned} 0 \leq \sigma(x, y, z) &= \frac{4xy}{Lh} \sigma \leq \sigma = \frac{3}{2} \frac{PL}{bh^2} \\ 0 \leq x &\leq \frac{L}{2}; \quad 0 \leq y \leq \frac{h}{2}; \quad -\frac{b}{2} \leq z \leq \frac{b}{2} \end{aligned}$$

If  $\sigma_L=0$  in equation (2) then equation (1) and (4) give:

$$(8) \quad \frac{n(x)}{n} = \left( \frac{2x}{L} \right)^{m+1}$$

which result is independent of  $\sigma$  and takes obviously the value 1 when  $x=L/2$ . If considering equation (7) and equation (2) with  $\sigma_L \neq 0$  then equation (1), without taking into account that exponential is function of  $\sigma$ , becomes:

$$(9) \quad \frac{n(x)}{n} = \frac{bhL}{2V_0(m+1)} \left( \frac{\sigma_L}{\sigma_0} \right)^m \sigma_L \int_{\sigma_L}^{\infty} \exp \left\{ -\frac{bhL}{2V_0(m+1)} \left( \frac{\sigma_L}{\sigma} \right)^m \right. \\ \left. \times \frac{1}{\sigma/\sigma_L} \int_1^{\sigma/\sigma_L} \frac{(\eta-1)^{m+1}}{\eta} d\eta \right\} \frac{1}{\sigma^2} \left[ \frac{m}{m+1} \left( \frac{2x}{L} \frac{\sigma}{\sigma_L} - 1 \right)^{m+1} + \int_1^{\frac{2x}{L} \frac{\sigma}{\sigma_L}} \frac{(\eta-1)^m}{\eta} d\eta \right] d\sigma$$

This equation (9) supplies the percentage of fractures for any position  $x$  and it is equal to 1 when  $x=L/2$ .

The inconsistency of equation (1) derives from the fact that the integration volume for obtaining the local probability of fracture is dependent on stress  $\sigma$ , owing to which the order adopted for carrying out the derivations and integrations is not interchangeable. This volume depending on  $\sigma$  is defined by:

$$(10) \quad \frac{L}{2} \frac{\sigma_L}{\sigma} \leq x \leq x \\ \frac{Lh}{4x} \frac{\sigma_L}{\sigma} \leq y \leq \frac{h}{2} \\ -\frac{b}{2} \leq z \leq \frac{b}{2}$$

There is no inconsistency in equation (1) when using a two-parameter specific risk of fracture function, namely when  $\sigma_L=0$  equation (2), inasmuch as the integration volume is dependent of stress. If  $V=V(\sigma)$  then:

$$(11) \quad \frac{\partial}{\partial \sigma} \int_{V(\sigma)} \phi[\sigma(r)] dV \neq \int_{V(\sigma)} \frac{\partial}{\partial \sigma} \{ \phi[\sigma(r)] \} dV$$

When considering this situation the following transformation of equation (1) is obtained:

$$(12) \quad \frac{n(x)}{n} = \int_{V(\sigma)} dV \int_0^{\infty} \exp \left\{ -\frac{1}{V_0} \int_{V(\sigma)} \phi[\sigma(r)] dV \right\} \frac{\partial}{\partial \sigma} \left\{ \frac{\phi[\sigma(r)]}{V_0} \right\} d\sigma = \frac{n(x, \sigma)}{n}$$

and this equation (2) is meaningless because the result remains depending on stress  $\sigma$ , which fact cannot occur in view definition of equation (1). The order adopted for differentiation and integration operators is not interchangeable then. Consequently, in order that equation (1) be consistent and produces formula (9), it has to be reformulated as follows:

$$(13) \quad \frac{dn(V')}{n} = \int_0^{\infty} \exp \left\{ -\frac{1}{V_0} \int_V \phi[\sigma(r)] dV \right\} \frac{\partial}{\partial \sigma} \left\{ \frac{1}{V_0} \int_V \phi[\sigma(r)] dV \right\} d\sigma$$

$$V' \leq V$$

Obviously this reformulation leaves unchanged the result for a two-parameter specific risk of fracture function: in other words, equation (8) is obtained and equation (9) can be written now considering equation (13). In this way the inconsistency pointed out is overcome. Both formulas, (1) and (5), coincide for  $x=0$  and  $x=L/2$  in the three-point bending test. However, on reformulating equation (1) the reasoning that validate it is now meaningless inasmuch as according to Oh and Finnie's foundation [1] the term

$$(14) \quad \frac{\partial}{\partial \sigma} \left\{ \frac{1}{V_0} \phi[\sigma(r)] \right\} d\sigma dV$$

represents the probability of fracture occurrence within volume  $dV$  when the maximum stress has been increased from  $\sigma$  to  $\sigma+d\sigma$ . At last, neither equation (1) nor equation (13) can be used to determine the local probability of fracture [16].

As will be seen hereinafter the formulation proposed by Kittl and Camilo [3] is consistent and it is the one that will be adopted below.

## INTEGRAL EQUATION OF LOCAL PROBABILITY OF FRACTURE

The fundamental equation (4) of local probability of fracture can be expressed as follows in the form of an integral equation whose unknown is the specific risk of fracture function:

$$(15) \quad \int_V \phi[\sigma(r)] dV = \phi[\sigma(r)] \frac{1}{\frac{1}{n} \frac{dn(r,\sigma)}{dV}}$$

where  $(1/n) (dn(r,\sigma)/dV)$  is known experimentally while  $\sigma(r)$  is obtained through the Theory of Elasticity. The following considerations will show, by means of an algorithm, the existence of the solution of the integral equation.

Equation (15) can be reformulated in a finite form by carrying out a division into  $N$  isotensional volumes, which transforms it as follows:

$$(16) \quad \sum_{i=1}^N \phi(\sigma_i) \Delta V(\sigma_i) = \phi(\sigma_j) \Delta V(\sigma_j) \frac{1}{\frac{\Delta n(r_j, \sigma_j)}{n}} \quad (j = 1, \dots, N)$$

$$\Delta V(\sigma_i) \equiv \{r_j \in \Delta V(\sigma_i)\}; \quad \sigma_i \leq \sigma(r_j) \leq \sigma_{i+1}$$

This is an infinite system of functional equations,  $N \rightarrow \infty$ , that can be rewritten:

$$\phi(\sigma_1) \Delta V(\sigma_1) \left[ 1 - \frac{1}{\Delta n(r_1, \sigma_1)/n} \right] + \phi(\sigma_2) \Delta V(\sigma_2) + \dots + \phi(\sigma_N) \Delta V(\sigma_N) = 0$$

$$\phi(\sigma_1)\Delta V(\sigma_1) + \phi(\sigma_2)\Delta V(\sigma_2) \left[ 1 - \frac{1}{\Delta n(r_2, \sigma_2)/n} \right] + \dots + \phi(\sigma_N)\Delta V(\sigma_N) = 0$$

(17)

$$\phi(\sigma_1)\Delta V(\sigma_1) + \phi(\sigma_2)\Delta V(\sigma_2) + \dots + \phi(\sigma_N)\Delta V(\sigma_N) \left[ 1 - \frac{1}{\Delta n(r_N, \sigma_N)/n} \right] = 0$$

Subtracting the first equation of the system defined by equations (17) with the second one yields:

$$\frac{\phi(\sigma_1)\Delta V(\sigma_1)}{\frac{\Delta n(r_1, \sigma_1)}{n}} = \frac{\phi(\sigma_2)\Delta V(\sigma_2)}{\frac{\Delta n(r_2, \sigma_2)}{n}}$$

(18)

Now carrying out a like procedure with the following equations and ordering the stresses thereafter gives:

$$\begin{aligned} \phi(\sigma_2) &= \phi(\sigma_1) \frac{\Delta n(r_2, \sigma_2)}{\Delta n(r_1, \sigma_1)} \\ \phi(\sigma_3) &= \phi(\sigma_2) \frac{\Delta n(r_3, \sigma_3)}{\Delta n(r_2, \sigma_2)} = \phi(\sigma_1) \frac{\Delta n(r_2, \sigma_2)}{\Delta n(r_1, \sigma_1)} \frac{\Delta n(r_3, \sigma_3)}{\Delta n(r_2, \sigma_2)} = \phi(\sigma_1) \frac{\Delta n(r_3, \sigma_3)}{\Delta n(r_1, \sigma_1)} \end{aligned}$$

(19)

$$\phi(\sigma_N) = \phi(\sigma_1) \frac{\Delta n(r_N, \sigma_N)}{\Delta n(r_1, \sigma_1)}$$

Hence the writing of integral equation (15) in the finite form the equation system (16) shows the existence of its solution and it also supplies a constructive method that converges upon the required solution: in other words, this is a proof, through construction, of said existence. Consequently the solution to integral equation (15) exists.

Now the following explanations will show the unicity of this solution to integral equation (15). Rewriting equation (15) produces:

$$\frac{1}{n} \frac{dn(r, \sigma)}{dV} \int_V \phi[\sigma(r)] dV = \phi(\sigma)$$

(20)

Now assume that  $\phi_1(\sigma)$  and  $\phi_2(\sigma)$  are two solutions to equation (20), and inasmuch as  $(1/n)dn(r, \sigma)/dV$  is the same for both solutions and is known experimentally the following relationships apply:

$$\begin{aligned} \frac{1}{n} \frac{dn(r, \sigma)}{dV} \int_V \phi_1[\sigma(r)] dV &= \phi_1(\sigma) \\ \frac{1}{n} \frac{dn(r, \sigma)}{dV} \int_V \phi_2[\sigma(r)] dV &= \phi_2(\sigma) \end{aligned}$$

(21)

Subtracting the second relationship from the first one yields:

$$(22) \quad \frac{1}{n} \frac{dn(r, \sigma)}{dV} \int_V \{ \phi_1[\sigma(r)] - \phi_2[\sigma(r)] \} dV = \phi_1(\sigma) - \phi_2(\sigma)$$

Now considering the integral version of the mean-value theorem allows transforming equation (2) into:

$$(23) \quad \frac{1}{n} \frac{dn(r, \sigma)}{dV} \{ \phi_1[\sigma(\bar{r})] - \phi_2[\sigma(\bar{r})] \} V = \phi_1(\sigma) - \phi_2(\sigma)$$

As  $(1/n)dn(r, \sigma)/dV \neq 0$  and  $r$  is arbitrary because the form of  $V$  is arbitrary, the equality expressed by equation (23) requires that the difference between the two functions appearing in the second member must be identically null or constant. Hence  $\phi_1 = \phi_2 = \phi$  and consequently the solutions to the integral equation of local probability of fracture differ only from a constant. Thus the existence and the unicity, except a constant, of this solution to integral equation (15) have been proved.

## THREE-POINT BENDING OF BEAMS

### I. Rectangular Beam

First, the following discussion will cover the case of the beam of rectangular cross-section and whose stress field was defined in equation (7). The method of defined functions will be used here. If  $\sigma_L = 0$  in equation (2) then employing equation (4) the local probability of fracture is given by equation (8) as already pointed out. On the other hand, if  $\sigma_L \neq 0$ —that is to say, if using a three-parameter function for the specific risk of fracture— then equation (4) becomes:

$$(24) \quad \frac{n(x, \sigma)}{n} = \int_0^x \frac{dn(x, \sigma)}{n} = \frac{\int_1^{\frac{2x \sigma}{L \sigma_L}} \frac{(\eta - 1)^{m+1}}{\eta} d\eta}{\int_1^{\frac{\sigma}{\sigma_L}} \frac{(\eta - 1)^{m+1}}{\eta} d\eta}$$

$$\frac{2x \sigma}{L \sigma_L} \geq 1$$

Here it should be noticed that when  $\sigma \rightarrow \infty$  in equation (24) equation (8) is obtained as a particular case, that is to say:

$$(25) \quad \lim_{\sigma \rightarrow \infty} \frac{n(x, \sigma)}{n} = \frac{n(x)}{n} = \left( \frac{2x}{L} \right)^{m+1}$$

If  $x = L/2$  in equations (24) and (25) then  $n(x=L/2)/n = 1$  and the theory is consistent. Here the local probability is defined in equation (24) by means of a surface in the space  $(x, \sigma, n(x, \sigma)/n)$ .

Now the integral equations method will be used to consider the instance of three-point bending of the rectangular beam. Equation (4) allows to write the integral equation as follows:

$$(26) \quad \frac{n(x, \sigma)}{n} \int_0^{L/2} dx \int_0^{h/2} dy \int_{-b/2}^{b/2} \phi\left(\frac{4xy}{Lh}\sigma\right) dz = \int_0^x dx \int_0^{h/2} dy \int_{-b/2}^{b/2} \phi\left(\frac{4xy}{Lh}\sigma\right) dz$$

The integration of equation (26) with respect to  $z$  produces:

$$(27) \quad \frac{n(x, \sigma)}{n} \int_0^{L/2} dx \int_0^{h/2} \phi\left(\frac{4xy}{Lh}\sigma\right) dy = \int_0^x dx \int_0^{h/2} \phi\left(\frac{4xy}{Lh}\sigma\right) dy$$

and now applying the change of variable  $\eta=(4xy/Lh)\sigma$  yields the following expression for equation (27):

$$(28) \quad \frac{n(x, \sigma)}{n} \int_0^{L/2} \frac{dx}{x} \int_0^{\frac{2x}{L}\sigma} \phi(\eta) d\eta = \int_0^x \frac{dx}{x} \int_0^{\frac{2x}{L}\sigma} \phi(\eta) d\eta$$

Here the following integral equation is defined:

$$(29) \quad \Phi\left(\frac{2x}{L}\sigma\right) = \int_0^{\frac{2x}{L}\sigma} \phi(\eta) d\eta$$

which allows to get  $\phi(\sigma)$  by mere derivation:

$$(30) \quad \phi(\sigma) = \frac{d}{d\sigma} [\Phi(\sigma)]$$

and thus equation (28) becomes:

$$(31) \quad \frac{n(x, \sigma)}{n} \int_0^{L/2} \Phi\left(\frac{2x}{L}\sigma\right) \frac{dx}{x} = \int_0^x \Phi\left(\frac{2x}{L}\sigma\right) \frac{dx}{x}$$

This is an integral equation whose unknown function is  $\phi$ . Deriving equation (31) with respect to  $x$  yields:

$$(32) \quad \frac{\partial}{\partial x} \left[ \frac{n(x, \sigma)}{n} \right] \int_0^{L/2} \Phi\left(\frac{2x}{L}\sigma\right) \frac{dx}{x} = \Phi\left(\frac{2x}{L}\sigma\right) \frac{1}{x}$$

Equation (32) subjected to the change of variable  $\eta=(2x/L)\sigma$  in its integral becomes:

$$(33) \quad \frac{\partial}{\partial x} \left[ \frac{n(x, \sigma)}{n} \right] \int_0^\sigma \Phi(\eta) \frac{d\eta}{\eta} = \Phi\left(\frac{2x}{L}\sigma\right) \frac{1}{x}$$

and putting  $x=L/2$  in equation (33) gives:

$$(34) \quad \frac{L}{2} \frac{\partial}{\partial x} \left\{ \frac{n(x, \sigma)}{n} \right\}_{x=L/2} \int_0^\sigma \Phi(\eta) \frac{d\eta}{\eta} = \Phi(\sigma)$$



Derivation of equation (34) with respect to  $\sigma$  produces:

$$(35) \quad \frac{L}{2} \frac{\partial^2}{\partial \sigma \partial x} \left\{ \frac{n(x, \sigma)}{n} \right\}_{x=L/2} \int_0^\sigma \Phi(\eta) \frac{d\eta}{\eta} + \frac{L}{2} \frac{\partial}{\partial x} \left\{ \frac{n(x, \sigma)}{n} \right\}_{x=L/2} \frac{\Phi(\sigma)}{\sigma} = \frac{d}{d\sigma} [\Phi(\sigma)]$$

Now the following integral equation:

$$(36) \quad \chi(\sigma) = \int_0^\sigma \Phi(\eta) \frac{d\eta}{\eta}$$

Allows to obtain  $\Phi(\sigma)$  by mere derivation:

$$(37) \quad \Phi(\sigma) = \sigma \frac{d}{d\sigma} [\chi(\sigma)]$$

Hence equation (29) becomes:

$$(38) \quad \frac{L}{2} \frac{\partial^2}{\partial \sigma \partial x} \left\{ \frac{n(x, \sigma)}{n} \right\}_{x=L/2} \chi(\sigma) + \frac{L}{2} \frac{\partial}{\partial x} \left\{ \frac{n(x, \sigma)}{n} \right\}_{x=L/2} \frac{\partial}{\partial \sigma} [\chi(\sigma)] = \frac{d}{d\sigma} \left\{ \sigma \frac{d}{d\sigma} [\chi(\sigma)] \right\}$$

This equation (38) can be rewritten as follows and is an ordinary differential equation of the second order with variable coefficients and that permits to obtain the function  $\chi(\sigma)$ :

$$(39) \quad \chi''(\sigma) + \frac{1}{\sigma} \left[ 1 - \frac{L}{2} \frac{\partial}{\partial x} \left\{ \frac{n(x, \sigma)}{n} \right\}_{x=L/2} \right] \chi'(\sigma) - \frac{1}{\sigma} \frac{L}{2} \frac{\partial^2}{\partial \sigma \partial x} \left\{ \frac{n(x, \sigma)}{n} \right\}_{x=L/2} \chi(\sigma) = 0$$

Upon getting  $\chi(\sigma)$  from equation (39) it is introduced in equation (37) to thus obtain the function  $\Phi(\sigma)$  and that put in equation (30) allows to obtain finally the following specific risk of fracture function:

$$(40) \quad \phi(\sigma) = \frac{d}{d\sigma} \left\{ \sigma \frac{d}{d\sigma} [\chi(\sigma)] \right\}$$

Equation (39) is of the type:

$$(41) \quad \chi''(\sigma) + R(\sigma)\chi'(\sigma) + Q(\sigma)\chi(\sigma) = 0$$

and when the local probability of fracture is independent of stress as in equation (25), then the coefficient  $Q(\sigma)=0$  and equation (41) is transformed into:

$$(42) \quad \chi''(\sigma) - \frac{m}{\sigma} \chi'(\sigma) = 0$$

and its solution becomes:

$$(43) \quad \chi(\sigma) = \frac{C_1}{m+1} \sigma^{m+1} + C_2$$

where  $C_1$  and  $C_2$  are constants of integration. Introducing this solution of  $\chi(\sigma)$  into equation (40) produces the following function:

$$(44) \quad \phi(\sigma) = C_1(m+1)\sigma^m$$

This equation (44) can be transformed as follows into a two-parameter Weibullian specific risk of fracture function including the parameters  $m$  and  $\sigma_0$ :

$$(45) \quad \phi(\sigma) = C_1(m+1)\sigma^m = \left\{ \frac{\sigma}{[C_1(m+1)]^{-1/m}} \right\}^m = \left( \frac{\sigma}{\sigma_0} \right)^m$$

When  $\sigma_1 \neq 0$  in the instance of three-point bending of the rectangular beam, the coefficients  $R(\sigma)$  and  $Q(\sigma)$  in equation (39) are:

$$(46) \quad R(\sigma) = \frac{1}{\sigma} \left\{ 1 - \left( \frac{\sigma}{\sigma_L} - 1 \right)^{m+1} \left[ \int_1^{\sigma/\sigma_L} \frac{(\eta-1)^{m+1}}{\eta} d\eta \right]^{-1} \right\}$$

$$Q(\sigma) = \frac{\frac{1}{\sigma} \left( \frac{\sigma}{\sigma_L} - 1 \right)^m}{\left[ \int_1^{\sigma/\sigma_L} \frac{(\eta-1)^{m+1}}{\eta} d\eta \right]^2} \left\{ \frac{1}{\sigma} \left( \frac{\sigma}{\sigma_L} - 1 \right)^{m+2} - \frac{m+1}{\sigma_L} \int_1^{\sigma/\sigma_L} \frac{(\eta-1)^{m+1}}{\eta} d\eta \right\}$$

If  $\sigma_1 \rightarrow 0$  the coefficient  $Q(\sigma) \rightarrow 0$  and equation (41) is transformed into equation (42), that is to say into the case of a two-parameter specific risk of fracture function  $\chi(\sigma)$ . In accordance with equation (40) the function can be written as follows:

$$(47) \quad \chi(\sigma) = \int_0^{\sigma} \frac{d\eta}{\eta} \int_0^{\eta} \phi(\xi) d\xi$$

Therefore, if  $\phi(\sigma)$  is given by equation (2) with  $\sigma_1 \neq 0$ , then its introduction in equation (47) gives:

$$(48) \quad \chi(\sigma) = \int_{\sigma_L}^{\sigma} \frac{d\eta}{\eta} \int_0^{\eta} \phi(\xi) d\xi = \frac{1}{m+1} \left( \frac{\sigma_L}{\sigma_0} \right)^m \sigma_L \int_1^{\sigma/\sigma_L} \frac{(\eta-1)^{m+1}}{\eta} d\eta$$

Introducing  $\chi(\sigma)$  of equation (48), along with  $\chi'(\sigma)$  and  $\chi''(\sigma)$ , in equation (41) including coefficients  $R(\sigma)$  and  $Q(\sigma)$  given by equation (46), verifies the identity in equation (41). Moreover, introducing equation (48) into equation (40) yields obviously the reobtention of the three-parameter function of the specific risk of fracture.

Consequently, the ordinary differential equation, of second order with variable coefficients,

defined in equation (39) allows to solve the integral equation (26) and includes the particular instances of the two –and three– parameter function of specific risk of fracture.

## II. Round Beam

Now there will be discussed the case of the beam having a round cross-section, of radius  $r$  and length  $L$ , subjected to three-point bending test and whose stress field is:

$$(49) \quad 0 \leq \sigma(x, y, z) = \frac{2xy}{Lr} \sigma \leq \sigma = \frac{PL}{\pi r^3}$$

$$0 \leq x \leq \frac{L}{2}; \quad 0 \leq z = \sqrt{r^2 - y^2} \leq r; \quad 0 \leq y \leq r$$

According to the method of defined functions, with  $\sigma_L \neq 0$  and considering equation (49) the equation (4) of local probability of fracture becomes:

$$(50) \quad \frac{n(x, \sigma)}{n} = \frac{1}{\int_1^{\sigma/\sigma_L} \frac{(\eta-1)^{m+1}}{\eta} \sqrt{1 - \left(\frac{\sigma_L}{\sigma}\right)^2 \eta^2} d\eta}$$

$$\times \int_{2x/L}^{\frac{2x}{L} \frac{\sigma}{\sigma_L}} \frac{(\eta-1)^{m+1}}{\eta} \sqrt{1 - \left[ \eta \left( \frac{2x}{L} \frac{\sigma}{\sigma_L} \right)^{-1} \right]^2} d\eta$$

When  $\sigma \rightarrow \infty$  in equation (50) this produces equation (8) as a particular instance, that is to say the same result expressed in equation (25), in both types of round and rectangular beams, when the specific risk of fracture function comprises two parameters.

Now it will be seen how the method of integral equations permits to obtain the function of specific risk of fracture when there is no presumption of some analytical expression for this function. In this instance, taking into account equations (4) and (49), the general integral equations becomes:

$$(51) \quad \frac{n(x, \sigma)}{n} \int_0^{L/2} dx \int_0^r dy \int_0^{\sqrt{r^2 - y^2}} \phi\left(\frac{2xy}{Lr} \sigma\right) dz = \int_0^x dx \int_0^r dy \int_0^{\sqrt{r^2 - y^2}} \phi\left(\frac{2xy}{Lr} \sigma\right) dz$$

The integration of equation (51) with respect to  $z$  produces:

$$(52) \quad \frac{n(x, \sigma)}{n} \int_0^{L/2} dx \int_0^r \phi\left(\frac{2xy}{Lr} \sigma\right) \sqrt{1 - \left(\frac{y}{r}\right)^2} dy = \int_0^x dx \int_0^r \phi\left(\frac{2xy}{Lr} \sigma\right) \sqrt{1 - \left(\frac{y}{r}\right)^2} dy$$

and carrying out the change of variable  $\eta = (2xy/Lr)\sigma$  in equation (52) yields:

$$(53) \quad \frac{n(x, \sigma)}{n} \int_0^{L/2} \frac{dx}{x} \int_0^{\frac{2x}{L}\sigma} \phi(\eta) \sqrt{1 - \frac{\eta^2}{\left(\frac{2x}{L}\sigma\right)^2}} d\eta = \int_0^x \frac{dx}{x} \int_0^{\frac{2x}{L}\sigma} \phi(\eta) \sqrt{1 - \frac{\eta^2}{\left(\frac{2x}{L}\sigma\right)^2}} d\eta$$

Now consider the following function:

$$(54) \quad \psi\left(\frac{2x}{L}\sigma\right) = \int_0^{\frac{2x}{L}\sigma} \phi(\eta) \sqrt{1 - \frac{\eta^2}{\left(\frac{2x}{L}\sigma\right)^2}} d\eta$$

which is an integral equation that can be reduced to an Abelian on [14] and whose solution allows to obtain  $\phi(\sigma)$ . Equation (54) is of the type:

$$(55) \quad x\psi(x) = \int_0^x \phi(\eta) \sqrt{x^2 - \eta^2} d\eta$$

and its solution is

$$(56) \quad \phi(\sigma) = \frac{2\sigma}{\pi} \int_0^\sigma \frac{d}{d\eta} \left\{ \frac{1}{\eta} \frac{d}{d\eta} [\eta\psi(\eta)] \right\} \frac{d\eta}{\sqrt{\sigma^2 - \eta^2}}$$

Hence equation (53) becomes:

$$(57) \quad \frac{n(x, \sigma)}{n} \int_0^{L/2} \psi\left(\frac{2x}{L}\sigma\right) \frac{dx}{x} = \int_0^x \psi\left(\frac{2x}{L}\sigma\right) \frac{dx}{x}$$

which is the same equation (31) obtained for the case of the beam with a rectangular cross-section. Consequently, there applies the same ordinary differential equation (39) of second order with variable coefficients that are now those corresponding to the present instance of the round beam. Thus, considering equation (37) the solution to integral equation (51) is:

$$(58) \quad \phi(\sigma) = \frac{2\sigma}{\pi} \int_0^\sigma \frac{d}{d\eta} \left\{ \frac{1}{\eta} \frac{d}{d\eta} \left[ \eta^2 \frac{d}{d\eta} [\chi(\eta)] \right] \right\} \frac{d\eta}{\sqrt{\sigma^2 - \eta^2}}$$

where  $\chi(\sigma)$  is obtained from equation (39). When coefficient  $Q(\sigma)$  in equation (41) is null—that is to say when local probability of fracture is independent of stress  $\sigma$ —then differential equation (42) whose solution is expression (43) is obtained. Introducing this solution in equation (58) yields:

$$(59) \quad \phi(\sigma) = \left\{ \sigma \left[ \frac{\sqrt{\pi} \Gamma\left(\frac{m+1}{2}\right)}{4C_1 \Gamma\left(\frac{m+4}{2}\right)} \right]^{-1/m} \right\}^m = \left( \frac{\sigma}{\sigma_0} \right)^m$$

where  $\Gamma(m)$  is the Euler gamma-function. This equation (59) can be transformed as follows into the two-parameter Weibullian specific risk of fracture function comprising the parameters  $m$  and  $\sigma_0$

$$(60) \quad \phi(\sigma) = \left\{ \sigma \left[ \frac{\sqrt{\pi} \Gamma\left(\frac{m+1}{2}\right)}{4C_1 \Gamma\left(\frac{m+4}{2}\right)} \right]^{-1/m} \right\}^m = \left( \frac{\sigma}{\sigma_0} \right)^m$$

When  $\sigma_L \neq 0$  in the case of three-point bending of the round beam the coefficients  $R(\sigma)$  and  $Q(\sigma)$  in equation (39) are:

$$(61) \quad R(\sigma) = \frac{1}{\sigma} \left\{ 1 - \left( \frac{\sigma_L}{\sigma} \right)^2 \frac{l(\sigma)}{g(\sigma)} \right\}$$

$$Q(\sigma) = -(m+1) \frac{1}{\sigma^2} \left( \frac{\sigma_L}{\sigma} \right)^2 \frac{v(\sigma)}{g(\sigma)} \left\{ 1 - \frac{1}{m+1} \left( \frac{\sigma_L}{\sigma} \right)^2 \frac{l^2(\sigma)}{v(\sigma)g(\sigma)} \right\}$$

where the functions  $v(\sigma)$ ,  $l(\sigma)$  and  $g(\sigma)$  are:

$$(62) \quad v(\sigma) = \int_1^{\sigma/\sigma_L} \frac{\eta^2 (\eta-1)^{m+1} d\eta}{\sqrt{1 - \frac{\eta^2}{(\sigma/\sigma_L)^2}}}$$

$$l(\sigma) = \int_1^{\sigma/\sigma_L} \frac{\eta (\eta-1)^{m+1} d\eta}{\sqrt{1 - \frac{\eta^2}{(\sigma/\sigma_L)^2}}}$$

$$g(\sigma) = \int_1^{\sigma/\sigma_L} \frac{(\eta-1)^{m+1}}{\eta} \sqrt{1 - \frac{\eta^2}{(\sigma/\sigma_L)^2}} d\eta$$

In the present instance of the round beam the respective function can be written as follows taking into account equation (58):

$$(63) \quad \chi(\sigma) = \int_0^{\sigma} \frac{d\eta}{\eta^2} \int_0^{\eta} \phi(\xi) \sqrt{\eta^2 - \xi^2} d\xi$$

Hence, if  $\phi(\sigma)$  is given by equation (2), with  $\sigma_L \neq 0$  its introduction in equation (63) produces:

$$(64) \quad \chi(\sigma) = \int_{\sigma_L}^{\sigma} \frac{d\eta}{\eta^2} \int_{\sigma_L}^{\eta} \phi(\xi) \sqrt{\eta^2 - \xi^2} d\xi$$

$$= \left( \frac{\sigma_L}{\sigma_0} \right)^m \sigma_L \int_1^{\sigma/\sigma_L} \frac{d\eta}{\eta^2} \int_1^{\eta} (\xi - 1)^m \sqrt{\eta^2 - \xi^2} d\xi$$

which corresponds to the solution to the differential equation of second order with variable coefficients, given by equation (39) in the instance of a three-parameter specific risk of fracture function. In such case the coefficients of the differential equation are given by equations (61) and (62).

At last, in the present case of a round beam the solving the integral equation (51) can be carried out by previously solving the ordinary differential equation (39) of second order with variable coefficients.

### MEAN-VALUE METHOD

This section describes a different procedure for obtaining the specific risk of fracture function, namely the mean-value method wherein the local probability of fracture function is multiplied by the density function of cumulative probability of fracture and then the whole space of stresses is covered. The expression thus defined is:

$$(65) \quad \frac{n(x)}{n} = \int_0^{\infty} \frac{n(x, \sigma)}{n} \frac{dF(\sigma)}{d\sigma} d\sigma$$

where  $F(\sigma)$  is the function of total cumulative probability of fracture, that is to say fracture in the whole volume of the body. This function is:

$$(66) \quad F(\sigma) = 1 - \exp \left\{ -\frac{1}{V_0} \int_V \phi[\sigma(r)] dV \right\}$$

Therefore equation (65) is transformed into:

$$(67) \quad \frac{n(x)}{n} = \int_0^{\infty} \frac{n(x, \sigma)}{n} \exp \left\{ -\frac{1}{V_0} \int_V \phi[\sigma(r)] dV \right\} \frac{d}{d\sigma} \left\{ \frac{1}{V_0} \int_V \phi[\sigma(r)] dV \right\} d\sigma$$

where  $n(x, \sigma)/n$  is given by the integration of equation (4) covering a volume  $V' < V$ .

This method for obtaining the specific risk of fracture function requires solving the integral equation set forth in equation (67). In view of the complexity of said expression it is necessary to resort to numerical methods in order to solve it and to undertake a comparison between the curve fitting of the experimental data obtained through the same and the result obtained by means of equation (4) for every test in particular. For instance, in the case of some rectangular beam subjected to the three-point test, equation (67) becomes:

$$(68) \quad \frac{n(x)}{n} = \frac{bhL}{2V_0} \int_0^{\infty} \frac{1}{\sigma^2} \frac{\int_0^x \Phi\left(\frac{2x}{L}\sigma\right) dx}{\int_0^{L/2} \Phi\left(\frac{2x}{L}\sigma\right) dx} \exp \left\{ -\int_0^{\sigma} \Phi(\eta) \frac{d\eta}{\eta} \right\} \left[ \Phi(\sigma) - \int_0^{\sigma} \Phi(\eta) \frac{d\eta}{\eta} \right] d\sigma$$

where  $\phi$  is given by integral equation (29).

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to express their thanks to the Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico, FONDECYT, for Grant N° 1961105.

## REFERENCES

1. Oh, H. L. and Finnie, I., On the location of fracture in brittle solids. I. Due to Static Loading. *Int. J. Fract. Mech.*, 6 (1970) 287-300.
2. Oh, H. L. and Finnie, I., On the location of fracture in brittle solids. II. Due To Wave Propagation in a Slender Rod. *Int. J. Fract. Mech.*, 6 (1970) 333-339.
3. Kittl, P. and Camilo, G. M., Local probability of failure in statistical theory of brittle fracture. *Res Mech. Lett.* 1 (1981) 115-118.
4. Kittl, P., Isofract three points beam in the Weibull's statistical theory of failure. *Latin Am. J. Metall. Mater.*, 1 (1981) 82-83.
5. Kittl, P. and Camilo, G. M., Local and cumulative probability of failure in an anisotropic porcelain. *Res Mech.* 6 (1983) 127-130.
6. Schultrich, B. and Fähmann, M., Relation between defect position in the bending test and the strength variance. *J. Mater. Sci. Lett.*, 3 (1984) 597-599.
7. Wells, J. K. and Beaumont, P. W. R., Debonding and pull-out processes in fibrous composites. *J. Mater. Sci. Lett.*, 20 (1985) 1275-1284.
8. Kittl, P., Relation between defect position in the bending test and the strength variance. *J. Mater. Sci. Lett.*, 4 (1985) 597-599.
9. Díaz, G., Kittl, P. and Galleguillos, E., Statistical mechanics of fracture and fatigue of compacted copper fibre cement composites. *Int. J. Cem. Compos. Lightw. Concr.*, 8 (1986) 101-107.
10. Kittl, P. and Díaz, G., Fracture statistics and low thermal-shock fatigue of asbestos-cement composite. *Cem. Concr. Res.*, 17 (1987) 31-36.
11. Trustum, K., Estimation of the Weibull modulus from bending test using both the fracture position and the failure stress. *J. Mater. Sci. Lett.*, 6 (1987) 1351-1352.
12. Kittl, P. and Díaz, G., Comment on "Debonding and pull-out processes in fibrous composites". *J. Mater. Sci. Lett.*, 7 (1988) 1018-1019.
13. Kittl, P., Perret, R., Alvarez, N. and Díaz, G., On durability and mechanical properties improvement of a compacted copper-fibre cement composite subjected to general corrosion. *Cem. Concr. Res.*, 18 (1988) 539-544.
14. Kittl, P. and Díaz, G., Weibull's fracture statistics, or probabilistic strength of materials: State of the Art. *Res Mech.*, 24 (1988) 99-207.
15. Suteu, M., Statistical fibre failure and single crack behaviour in uniaxially reinforced ceramic composites. *J. Mater. Sci.*, 23 (1988) 928-933.
16. Díaz, G., Martínez, V. and Kittl, P., Contradictory formulas of local probability of fracture. *Appl. Mech. Rev.*, 48, N° 11, Part II (1996) S68-S75.





**CONTRIBUCIONES DE CAFADE  
(1958-1962)  
PARA EL DESARROLLO INDUSTRIAL  
DE LA REPUBLICA ARGENTINA**

*Roberto Risso Patrón*  
E. de Luca 262-1686 Hurlingham

**RESUMEN**

Este capítulo se refiere a la transferencia de tecnologías para el sector industrial, implementándose en primer término estudios básicos sobre estímulo a las inversiones extranjeras y a las fuentes de fondos locales de inversión. Se estudiaron las políticas de promoción industrial en el orden nacional y algunas provincias, haciéndose resaltar las medidas que facilitan y estimulan como también aquellas que obstaculizan el crecimiento y desarrollo. Sobre política energética se preconiza que los estudios y la planificación sobre petróleo, gas, carbón, energía eléctrica y otras formas de energía sean efectuados de manera integral y coordinada dado el alto grado de interrelaciones entre las mismas. Fueron analizados criterios económicos como guías en el proceso de selección de industrias y en base a ellos se determinaron prioridades para la expansión industrial, identificándose a ocho que podrían hacer una mayor contribución.

Como el desarrollo traería una creciente demanda de mano de obra calificada era necesario conocer esos niveles y las necesidades conformándose un primer informe referido a las proyecciones en algunas carreras universitarias y técnicas para el quinquenio 1961-65.

En una serie de 39 mapas y copiosas estadísticas, quedaron recopilados para su publicación los datos e informaciones disponibles sobre la infraestructura nacional y recursos naturales para uso industrial.

Se efectuaron estudios para materializar un parque industrial en Córdoba, entregándose a la autoridad provincial todos los elementos para su organización y construcción. Un proyecto de agro-industria en procura de un préstamo del gobierno de EE.UU para instalar 29 frigoríficos exportadores en las zonas de producción de ganado vacuno, fue elaborado para ser presentado ante la "Alianza para el Progreso".

Los logros y las publicaciones de CAFADE fueron el punto de partida del salto tecnológico de la poderosa agro-industria del pollo parrillero.

## ABSTRACT

In this chapter references are made about the transfer of technologies for the industrial sector. Basic studies and researches were made including stimulus to foreign investment and also about local sources of capital investment. Promotion policies about industries in national and provincial legislation were analysed, the ones that facilitate and stimulate and also those that are obstacles to growth and development. About energy policy it is recommended that the studies and plans concerning oil, gas, electric power and other forms of energy be performed in an integral and coordinated way respecting the high degree of interrelationship between them. Economical criterion were utilised as a guide in the process of industrial selection which were subsequently used to determine the priorities for the expansion of eight industries that could make a mayor contribution.

Due to the fact that development would bring an increased demand for qualified labor it became necessary to recognise these levels and needs thus, a preliminary report identifying this projection in universities and technical groups was made for the quinquennial 1961-65.

A series of 39 maps with ample statistical tables were compiled for publication to make available information about the national infrastructure and natural resources for industrial uses.

Research was completed on an industrial park in Córdoba which included the required elements for its organization and construction. An agri-business project to procure a loan from the U.S. Government to install 29 exporting meat packing plants in the cattle producing areas was designed to be presented to the "Alliance for Progress".

The accomplishments and publications of CAFADE were the starting point for the technological jump of the powerful broiler chicken agri-industry in the country.

En una comunicación anterior aparecida en Anales (1) sobre la "Operación Carnes" de la Comisión Nacional de Administración del Fondo de Apoyo al Desarrollo Económico -CAFADÉ- nos referimos al origen y estructura del organismo y a los recursos financieros empleados para llevar a cabo sus cuatro programas originales -Operación Carnes- Ayuda a las Universidades -Contribución a la Comisión Nacional de Energía Atómica y Contribución al Programa Bilateral y Multilateral de Becas, como así también a las razones que pesaron para optar por lo que en los medios científicos y técnicos se entiende por "transferencia de tecnologías y, en nuestro caso en particular, dentro del marco de la cooperación internacional.

Era obvio que había una gran necesidad y demanda por investigaciones industriales, tanto en lo técnico como en lo económico, ya fuera en instituciones oficiales como en organismos industriales y naturalmente en firmas privadas. Con denodado esfuerzo se logró hacer funcionar un nuevo programa de transferencias que se referiría a estudios e investigaciones sobre desarrollo industrial, que si bien era un tema que no figuró en el Acuerdo Complementario con EE.UU -corrientemente denominada AID/Punto IV- la iniciación de los nuevos proyectos sobre temas industriales, al disponer CAFADÉ de un aporte de la Tesorería Nacional para cubrir los gastos locales para un estudio de zonas industriales en el interior del país. El aporte de AID se materializó con la venida al país de un selecto grupo de expertos del Stanford Research Institute -SRI- de California, que fue incorporado temporariamente al organismo y que contó con el apoyo del cuerpo de economistas e ingenieros argentinos que habría de colaborar y continuar los trabajos como Grupo de Estudios Especiales; por supuesto que estos tuvieron sus propias iniciativas en otros temas e investigaciones, todo con el fin de transferir la aplicación de conceptos económicos y técnicos modernos para el desarrollo industrial de la Argentina.

Al igual que en la "Operación Carnes", estos programas de desarrollo industrial gozaron de

una amplia información periodística que contribuyó a que la opinión pública y los sectores interesados comenzaron a conocer esta otra faceta de las actividades desarrollistas de CAFADE. Fue tarea del Servicio de Prensa y Relaciones Públicas, dirigido por Juan Esteban Ezeurra que aportó su profundo conocimiento del medio, dar a conocer lo que se hacía y el porqué se hacía.

En el presente capítulo se hace referencia, en primer término, a temas generales atingentes al desarrollo industrial en sus aspectos financieros, económicos, técnicos, de política, mano de obra calificado y recursos básicos, para proseguir presentando dos proyectos que en su oportunidad despertaron mucho interés pero que desafortunadamente no llegaron a concretarse, quedando sin embargo como apropiada fuente de informaciones acerca de los temas tratados.

**Estímulo a las Inversiones Extranjeras y Factores que Afectan esas Inversiones.** Por invitación de CAFADE vinieron a la Argentina a mediados de 1959 E. Prentice, un director de Stanford Research Institute –SRI– y el Dr. William Dale, Director de Programas Internacionales de SRI con asiento en Washington, D.C., quienes, conjuntamente con directivos y técnicos de CAFADE, examinaron la necesidad y la posibilidad de incorporar a la entidad en programas de estudios e investigaciones en el campo del desarrollo industrial. Esto dio lugar al contacto inicial con SRI, una entidad privada sin interés de lucro, afiliada a la Universidad de Stanford en California –EE.UU.– y a su incorporación, al igual que IOWA State University y el Texas Agricultural and Mechanical College en los programas de Operación Carnes como grupos extranjeros de asesoramiento en CAFADE.

La presencia de Dale y Prentice y luego la visita de Ralph Krause en 1960, también Director de SRI, dio la oportunidad de intensificar las tratativas sobre la mejor forma de ampliar el apoyo técnico a nuestros programas; así nació la idea de designar al Dr. Henry Laurant como asesor residente y se fueron asignando las prioridades a diversos proyectos acerca de los cuales se trata más adelante. Dale fue responsable de un estudio sobre los factores que afectan las inversiones privadas extranjeras que tenía dos facetas principales: a) procurar informaciones para los potenciales inversores de EE.UU y Europa acerca del mercado argentino de inversión y b) asesorar al gobierno argentino sobre las condiciones competitivas de nuestro mercado, en qué medida y en qué renglones otros países presentan condiciones más atractivas que las nuestras y qué puede hacer el gobierno argentino para estimular las inversiones privadas foráneas encausándolas, en primer término, hacia aquellos sectores de nuestro desarrollo económico que le interesa propulsar. Sus investigaciones fueron el fundamento de dos importantes informes, el primero en 1960 sobre estímulo a las inversiones (2) y el segundo, en 1962 sobre factores que afectan las inversiones extranjeras (3). Posteriormente SRI a través del International Development Center publicó en EE.UU. para su distribución internacional, "Factors affecting foreign investment in Argentina" (4) que fue un trabajo preparado por Laurant sobre la base de las investigaciones de Dale. En el interín el Dr. Dale fue designado miembro del Consejo de Asesores Económicos del Presidente de los Estados Unidos.

**Fuentes de Fondos de Inversión de Capital para el Desarrollo Industrial de la Argentina.** Los estudios e investigaciones en el campo de los recursos y desarrollo industrial revelaron las serias dificultades de las industrias para la obtención de créditos, en particular en lo referente a fondos a largo plazo por lo que, reconociendo el problema, CAFADE encomendó al SRI un estudio sobre el particular. Los objetivos perseguidos fueron suministrar un análisis de la estructura institucional financiera local y señalar los factores que distorsionaban la canalización de fondos de inversión a largo plazo a las industrias y naturalmente, sugerir medidas de acción correctivas.

El estudio que se limitó a las fuentes internas de fondos de inversión, proporcionó un amplio panorama de la estructura local de las fuentes, usos y condiciones de otorgamiento de créditos dentro del régimen de las reformas bancarias de 1957. La investigación fue concertada

dentro del marco del convenio CAFADE-SRI-AID contratándose al economista Oliver Jones, del Southern California Laboratory que contó con el apoyo en consultoría del Profesor A. R. Beckwith de la Pacific University; durante su estadía el Dr. Jones contó con el eficiente apoyo de Bernardino Kopcow del Grupo de Estudios Especiales y mantuvieron entrevistas con funcionarios de las diversas instituciones financieras públicas y privadas y con gente con actividad reconocida en ese marco institucional.

La investigación fue realizada a comienzos de 1962, en pleno período de crisis política y económica. En el informe del caso está explícitamente mencionado que la estabilidad era condición fundamental para el desarrollo de la industria nacional, por lo que el estudio se basa en el supuesto de que puede y debe alcanzarse la estabilidad política y económica<sup>5</sup>. El proyecto cubrió dos aspectos principales: 1) cómo proporcionar corrientes de fondos en cantidad suficiente para el requerimiento y expansión global del capital industrial físcio 2) métodos eficientes de asignación e incentivación para canalizar los fondos hacia industrias consideradas vitales para el crecimiento dinámico de la economía argentina.

La conclusión general del estudio fue que la Argentina disponía de capacidad para cubrir ambas necesidades, pero que esto se había hecho solo parcialmente, debido a la pobre combinación de factores cuyo análisis es parte de la misma investigación.

Consideró Jones que la estructura financiera argentina poseía la mayoría de los elementos necesarios para movilizar y ubicar fondos para el desarrollo industrial y asimismo, que el sistema financiero contaba con la mayoría de los instrumentos comunes a los de las naciones económicamente avanzadas. Sin embargo, el complejo financiero se veía obstaculizado por una serie de factores, por lo que sugirió cambios, reajustes e innovaciones estructurales en su modus operandi, comenzando con las concernientes al Banco Central como institución rectora y escrutando aspectos sobre la materia desde el Banco Industrial al campo de acción de las compañías de seguro, de los recursos de la Caja de Ahorro Postal a las importantes fuentes de capital del Mercado de Valores; de la participación de los bancos comerciales a la posible colaboración del Banco Hipotecario al igual que el Banco de la Nación en el metier industrial y finalmente sugiriendo la creación de un banco privado de desarrollo industrial.

Asimismo, señaló que aún cuando el desarrollo industrial argentino dependiera considerablemente del ahorro nacional, el atractivo de las inversiones extranjeras a largo plazo debía continuar, todo lo cual debía estar coordinado con los objetivos del desarrollo y los requerimientos de los mercados internos y externos para los productos argentinos.

**Política industrial en la Argentina.** Con el propósito de conformar un panorama general actualizado en el orden nacional y provincial en materia de fomento industrial se llevó a cabo una investigación, haciendo resaltar las medidas que facilitan y estimulan como también las que obstaculizan el establecimiento y desarrollo de las industrias. Los resultados obtenidos fueron dados a conocer en una publicación de la serie Temas de Divulgación para el Desarrollo, en setiembre de 1960<sup>6</sup>.

El trabajo incluye una reseña de las principales instituciones con jurisdicción nacional y organismos de las provincias de Santa Fe, Entre Ríos, Corrientes, Mendoza, Salta, Jujuy, Tucumán, Córdoba y Buenos Aires que actúan en el sector y analiza en forma sintética las normas constitucionales que regulan el desenvolvimiento industrial. En particular señala la necesidad de una adecuada complementación para facilitar el progreso de las industrias en el país, expresando las siguientes conclusiones: 1) la necesidad de que la política industrial tenga un sentido de coherencia, sin que ello implique la alternativa de centralización en una super estructura apoyada en los poderes de la Nación, sino en base a organismos y procedimientos en los que deben influir todos los sectores interesados para que sus esfuerzos produzcan un armónico desarrollo del país, 2) que los organismos sean estables, como ocurre en países desarrollados, evitando que el centro de influencia se desplace alternativamente según las mutaciones políticas, respondien-

do a la inspiración de funcionarios transitorios que modifican con harta ligereza lo que debe ser sólido y estable. 3) que la política industrial sea trazada con sentido de futuro, que tenga una orientación de conjunto y puntos de vista estables; que sea respetada por los distintos hombres que llegan al gobierno y por los distintos gobiernos que se sucedan y, finalmente, que tenga un sentido de continuidad, independencia e intangibilidad frente a las alternativas del poder público y de la política en general.

**Política Energética.** El tema fue tratado por Laurant y sus informes<sup>7,8</sup> señalan que, si las fuentes de energía están para ser utilizadas en forma económicamente óptima en el largo camino del desarrollo económico del país, los estudios y la planificación con relación a petróleo, gas, carbón, energía eléctrica y otras formas de energía deben ser efectuados de manera integral y coordinada y no en forma aislada, teniendo en cuenta el considerable número de aspectos técnicos y económicos interrelacionados en las diferentes formas de energía, debido a factores tales como producción conjunta, posibilidad de sustitución en sus usos e interdependencia de sus precios. Esto debería ser analizado con especial atención con respecto al sector industrial si las industrias van a ser incentivadas bajo alguna forma de política, asegurando suficiencia de combustible, energía y otros insumos, en cantidades adecuadas y a costos convenientemente accesibles.

El encuadre de la política energética y la continua puesta al día de los estudios e investigaciones sobre el sector energético, deben ser llevados al más alto nivel ejecutivo posible. Esto se justifica porque en razón del carácter básico del sector energético tendrá profundos efectos sobre el nivel al cual la Argentina puede llegar, no solo en el marco del desarrollo interno, sino también en respuesta a las demandas dentro de la ALAC y por las necesidades para incrementar y diversificar las exportaciones en general.

**Criterios Económicos y el Desarrollo Industrial en la Argentina.** El Dr. Laurant realizó una minuciosa investigación, haciendo resaltar la interdependencia entre los distintos aspectos que hacen al crecimiento nacional, sobre todo en casos como el de nuestro país en que estos problemas son en gran parte de naturaleza económica. Su aporte procuró delinear aquellos criterios económicos que pudieran ayudar para hacer racional e imparcial el proceso de selección y sobre lo que se debe hacer; es decir, criterios prácticos para la inversión que pudieran relacionarse directamente con los propósitos del desarrollo industrial de la Argentina, puntualizando que estos criterios no son más que el mecanismo o guías para ayudar en la comparación de las actividades propuestas<sup>9</sup>.

El hacer referencia a los fines y problemas de la industrialización en la Argentina tenía implícito el reconocimiento que los principales factores que venían afectando el desarrollo del país eran: el desequilibrio de la balanza de pagos, el insuficiente desarrollo de sus bases de recursos, la exagerada centralización de la actividad industrial, la producción industrial estática y poco diversificada, la falta de tecnología moderna para la producción y la preservación de las necesidades de los llamados sectores de la base social y nacional (defensa, salud y seguridad).

Entre los criterios económicos que aconsejó tener presente para lograr un proceso racional de desarrollo económico en la Argentina identificó a los siguientes: Beneficio neto, Características de integración y desarrollo, Estabilización y crecimiento, Balanza de pagos, Impacto social, Experiencia y Potencial competitivo.

En el capítulo sobre la aplicación de los criterios sugirió una primera etapa de clasificación de los mismos dentro de las categorías muy pobre, suficiente, bueno y muy bueno, indicando la conveniencia del uso de un cuadro combinando esos efectos con los criterios correspondientes para lograr una visión de conjunto de todas las posibilidades industriales en todos los criterios.

Una vez descriptos en detalle los criterios y los factores que deben ser estudiados con relación a cada uno, formula un comentario final sobre la utilización de los mismos por parte

de quienes tienen poder de decisión económica, es decir, los ejecutivos en el caso de la empresa privada y los funcionarios gubernamentales. Una evaluación sistemática y objetiva del tipo bosquejado puede resultar en una excelente guía para aclarar sus efectos y también para contribuir a colocar sobre una base más consistente la aplicación de las políticas industriales gubernamentales.

**Prioridades en la Expansión de la Industria Manufacturera Argentina.** En 1961 se concertó con SRI un proyecto de investigación sobre las factibilidades del desarrollo industrial en la Argentina. El equipo de expertos de SRI formado por los economistas industriales –Paul Athans y Stanton Smith– fue asistido por B. Kopcow, del grupo de Estudios Especiales, estableciéndose numerosos contactos para obtener información directa sobre el estado y las perspectivas para la industria en Argentina. Se efectuaron reuniones con las esferas oficiales y hombres de negocio, cámaras de comercio y de la industria y asociaciones profesionales.

El gobierno del Dr. Frondizi había expresado la necesidad de expandir las industrias y servicios para acelerar la industrialización y la tecnificación de la agricultura para elevar la productividad de la economía. Se habían efectuado intensos esfuerzos para desarrollar las industrias básicas de la Nación y se consideró que la formulación de los planes para el desarrollo industrial del país podría ser mejor impulsada a través de estudios que ayudaran a evaluar las posibilidades de expansión de las diferentes industrias.

Por lo que el enfoque de este estudio fue el de establecer guías para determinar prioridades en la expansión industrial en la Argentina identificando a las industrias que, si se expandían, podrían hacer la mayor contribución a la productividad económica. La investigación que conlleva importantes informaciones estadísticas en 40 cuadros y 7 gráficos, se había desarrollado dentro de ciertos lineamientos entre los que aparecen temas relacionados con antecedentes económicos, incluyendo el porqué del lento desarrollo económico del país, los defectos estructurales de la economía industrial, las dificultades en la balanza de pagos y la necesidad de desarrollar manufacturas substitutivas de las importadas; asimismo incluía consideraciones sobre las condiciones del país para el desarrollo económico, el efecto debilitante sobre las industrias de las inversiones públicas y, finalmente, las implicancias dentro de la ALALC.

Los criterios utilizados por Athans y Smith para asignar las prioridades de las industrias estuvieron basados en: 1) contribución al producto bruto nacional, 2) contribución potencial al intercambio externo; 3) estimulación de industrias afines; 4) posibilidades para la reducción de los costos de producción, 5) posibilidades de descentralización geográfica y 6) magnitud del requerimiento de capitales. Sobre la base de estos criterios asignaron el siguiente orden de prioridades:

- |   |                              |
|---|------------------------------|
| 1. hierro y acero.                        | 5. productos químicos.       |
| 2. automotriz.                            | 6. papel y pulpa de papel.   |
| 3. maquinaria (eléctrica y no eléctrica). | 7. cuero y sus manufacturas. |
| 4. frigorífica.                           | 8. refinerías de azúcar.     |

Los resultados obtenidos para este importante tema de desarrollo industrial argentino fueron editados por SRI en EE.UU en febrero de 1962 dejando expresamente sentado haber sido una investigación concertada para CAFADE<sup>10</sup>.

**Oferta de Mano de Obra Calificada.** Uno de los procedimientos corrientes en CAFADE fue el de actuar como agente catalizador para promover el uso y la difusión de técnicas modernas en el país para la solución de problemas económicos por lo que, cuando fue necesario, contrató la ejecución de estudios y proyectos específicos con organismos y expertos locales calificados.

Para el primer proyecto de esta índole se solicitó y obtuvo de AID apoyo para la Fundación Di Tella. Se trataba de convenir un programa de investigaciones y adiestramiento en materia económica que coincidía con el propósito de la Fundación de establecer un Centro de Estudios Avanzados en lo Económico, y, como primer paso se convino ofrecer apoyo financiero durante 3 años. Por su parte CAFADE se comprometió a contratar con el Centro una serie de estudios económicos relacionados principalmente con los recursos actuales y potenciales de la Argentina. El Punto IV costearía la contratación de economistas que habrían de participar en los estudios del Centro, y, al mismo tiempo, financiaría los viajes de estudio a EE.UU de jóvenes economistas argentinos para obtener el doctorado.

Las tres partes –la Fundación, AID y CAFADE– coincidieron en la necesidad de obtener el asesoramiento de una reconocida figura para trazar un esquema organizativo y funcional al nivel de instituciones privadas de categoría internacional. La elección recayó en Ralph Krause, director del SRI cuya venida al país concertó CAFADE. El esquema tuvo vías de ejecución a través de un convenio celebrado a mediados de 1960 entre CAFADE y el Centro de Investigaciones Económicas, que se refería específicamente a la oferta de mano de obra calificada en la Argentina, el que fue firmado por el Ing. Guido Di Tella y Risso Patrón.

Era sabido que el desarrollo industrial traería como inevitable consecuencia una creciente demanda de mano de obra calificada. Además, al llegar el desarrollo a etapas más adelantadas iría exigiendo la transferencia de puestos hasta entonces ocupados por quienes tenían solo una preparación lograda a través de la experiencia a profesionales y técnicos dotados de educación y entrenamiento formales y especializados.

Es precisamente en esas etapas que la escasez de personal profesional y técnico especializado podría llegar a constituir un factor crítico de estrangulamiento para el desarrollo racional del sector industrial y afectar la celeridad de aquel. De ahí la necesidad de conocer cuáles eran esos niveles y las necesidades que presentaría a corto plazo, para poder orientar y encauzar la política educacional argentina y la selección de becarios al exterior, de manera que la formación de egresados tendiera a cubrir esas lagunas y permitiera aprovechar más correctamente los recursos invertidos para la preparación del personal capacitado.

El trabajo contratado abarcaría el estudio de la oferta de mano de obra calificada, incluiría la recopilación de datos sobre alumnos inscriptos y egresados de universidades y escuelas de enseñanza técnica superior, con análisis regionales y su confrontación con el desarrollo de los distintos sectores del país. Se establecerían coeficientes, tales como el de deserción, lo que permitiría junto con la información sobre estructura demográfica, realizar las proyecciones de la oferta, que comprendería un período de cinco años y se discriminaría por especialidad y por regiones. En mayo de 1961 se presentó un informe preliminar<sup>11</sup> en un enjundioso trabajo sobre la mano de obra universitaria y técnica con proyecciones para algunas carreras en el quinquenio 1961-65.

**Recursos básicos de la República.** Al procurar establecer las posibilidades reales del desarrollo industrial sabíamos que era indispensable disponer de informaciones lo más completas posibles sobre las facilidades básicas, es decir sobre los recursos y la infraestructura industrial del país. Se dió comienzo entonces a un proyecto que resultó en un valioso aporte en mapas y estadísticas incluyendo población y densidad de población (1 mapa), climatología (28 mapas), topografía (1 mapa), hidrogeología (3 mapas), fitogeografía (1 mapa); sobre transporte, la red caminera (1 mapa), longitud y tipo de calzada a nivel nacional y provincial; la red ferroviaria (1 mapa), longitudes (2 mapas), tipo de trocha, tráfico anual; mapa del transporte aéreo, kilómetros recorridos, pasajeros y carga, aeropuertos comerciales y sus características; para los puertos, mapa de navegación y puertos, características; de los puertos de ultramar y de cabotaje; sobre energía eléctrica y combustibles (1 mapa), potencia instalada, producción en centrales termoeléctricas e hidroeléctricas, factores de utilización, producción por centrales eléctricas,



red de líneas eléctricas (1 mapa); sobre petróleo las cuencas sedimentarias (1 mapa), subproductos obtenidos, producción de petróleo crudo, producción de gas natural; yacimientos de carbón y asfaltita (1 mapa), reservas y clasificación, producción bruta por provincia y por yacimiento y, finalmente, 1 mapa minero y producción de minerales por provincia.

El título original de la investigación, en la que participaron eficientemente los ingenieros Ernesto Silva y Carlos Durini y el hoy profesor Osvaldo Attila en la parte gráfica, fue "Recursos básicos de la República", encontrándose en imprenta al término de las operaciones de CAFADE en julio de 1962; pocos meses después el trabajo fue editado y registrado como propiedad intelectual del CONADE<sup>12</sup>.

**Parque Industrial Piloto.** A instancias de CAFADE el SRI presentó a fines de 1959 una propuesta para la materialización de un proyecto de parques industriales con la participación del Dr. William Bredo, economista jefe del Centro Internacional de Desarrollo Industrial del SRI, quien arribó en abril de 1960 para tomar bajo su dirección un plan de 4 puntos: selección de la ciudad en cuyas cercanías se ubicaría el proyecto, determinar el tamaño que se desearía que tuviera, el tipo de industrias que posiblemente atraería y recomendaciones a las agencias gubernamentales que concretarían la materialización del proyecto.

Con la participación activa del grupo de Estudios Especiales, el experto viajó a Córdoba, Santa Fé, Mendoza, Salta, Jujuy y Tucumán manteniendo entrevistas y reuniones con funcionarios municipales y de los gobiernos provinciales, con empresas estatales y dirigentes de empresas privadas, miembros de la Bolsa de Comercio, Cámaras de las industrias, promotores de bienes raíces, etc. encontrando una actitud general de aliento y estímulo. El informe de Bredo fue traducido y publicado<sup>13</sup>; cubría generosamente aspectos de los parques como instrumento de desarrollo, analizó el carácter de la economía argentina y el estado de la infraestructura para el desarrollo industrial; señaló guías para una política de descentralización industrial regional; indicó normas sobre el diseño y costo de un parque industrial y de sus posibles fuentes de patrocinio y, finalmente, dejó un proyecto y normas para un programa de desarrollo de parques industriales en la Argentina.

Durante la permanencia del Dr. Bredo en el país el grupo de Estudios Especiales colaboró estrechamente organizando los viajes, contactos y reuniones y continuando luego con la responsabilidad del proyecto. El grupo estaba constituido por el Ing. Ernesto Silva, como asesor de parques industriales, el Dr. Carlos Montagna, economista, el Dr. Juan M. Lynch, asesor legal, el Dr. Bernardino Kopcow como economista industrial, la Est. Mat. Noemí Wade en estadísticas industriales y el Ing. Carlos Durini y Mario Goldman en temas de industria frigorífica.

Los técnicos del grupo, luego de haber recorrido las provincias y analizado la amplia documentación recolectada, llegaron a la conclusión que las localidades más recomendables eran Santa Fé y Córdoba; ésta con mayores posibilidades por los recursos en fuerza motriz, agua abundante y un incipiente desarrollo industrial.

En el interín se publicó un folleto explicando lo que era un parque industrial, tipos y tamaños e industrias que podrían radicarse; se describía el parque del pasado y del presente y se incorporaron interesantes aspectos de parques industriales operando en EE.UU, Gran Bretaña e India<sup>14</sup>.

Mientras tanto se había concertado con el Consejo Británico de Relaciones Culturales un programa de becas de perfeccionamiento. El Ing. Silva fue el primer becario de ese programa. En febrero de 1961 se lo envió a Gran Bretaña, donde se habían producido importantes adelantos en la materia de planeamiento y localización de industrias y poblaciones industriales.

El grupo de trabajo prosiguió activamente con las tareas de investigación, profundizando en el análisis de los pro y contra de la localización propuesta –Córdoba– preparando un informe preliminar que resumía y explicaba las distintas razones y circunstancias que motivaron a CAFADE y al Gobierno de Córdoba para propiciar la instalación del parque industrial en la ciudad



capital de la provincia. Este informe comprendía los siguientes puntos: panorama industrial de Córdoba, equipamiento infraestructural, consideraciones sobre una zonificación industrial como medida de orden, dimensionamiento y localización. Como apéndice llevaba un proyecto de ordenanza sobre clasificación y zonificación industrial<sup>15</sup>, que en agosto de 1961 fue el punto de partida para la acción específica que debía desarrollar la Comisión Coordinadora constituida por la autoridad local y que habría de entender en todo lo relacionado con la promoción y concreción del Parque Piloto.

Prolongadas fueron las negociaciones que culminaron con la firma de un convenio entre la Provincia de Córdoba y CAFADE en enero de 1962. Entre otras cosas, CAFADE se comprometía a proveer asesores financiados por AID. Esto se concretó con la participación, en mayo de 1962, del Dr. Kent Hallaway, experto de la Industrial Planning Association de EE.UU., con amplia experiencia como consultor a través de servicios en unos 20 proyectos en su país. Con el apoyo de miembros del Grupo de Trabajo visitó Córdoba para observar sobre el terreno las condiciones generales del medio; analizó los estudios, investigaciones y recomendaciones ya efectuadas para el establecimiento del parque. Su informe complementó todos los detalles en los aspectos físico, técnicos, organizativos y financieros del proyecto, dejando todo preparado para encarar finalmente las etapas de organización y construcción del parque en Córdoba<sup>16</sup>.

Hallawel consideró que el proyecto en Córdoba era factible en todos sus aspectos y altamente deseable; a su juicio aportaría un beneficio potencial que sobrepasaría lo que pudiera haber costado. Localmente ayudaría a resolver serios problemas de congestión industrial, de inadecuada localización y necesidades de expansión futura; en el orden nacional daría un ejemplo general de aplicación de tecnología moderna a problemas de otras ciudades y finalmente, introduciría una nueva técnica en la planificación espacial de las industrias. Ejemplares de ese trabajo fueron entregados al Interventor Federal en Córdoba en junio de 1962, lo que resultó ser la última contribución de CAFADE al proyecto.

Con esa entrega la Provincia quedó en condiciones de iniciar por sí la segunda etapa con la contratación de lo propuesto y aceptado para encarar luego la organización y construcción del Parque Industrial Piloto. Con posterioridad la provincia creó la Comisión de Parques Industriales y recibió un aporte del P. E. Nacional de \$20.000.000 con destino a la iniciación del proyecto.

El tema del parque industrial despertó inusitado interés en las fuerzas vivas provinciales y contó con el amplio apoyo de organizaciones empresariales que coincidían con la novedosa iniciativa que, esperaban, traería interés e inversiones en el ámbito local a través de la pequeña y mediana industria. Era el inicio de una nueva era, comentó una editorial. A pesar de todos esos aspectos positivos, el proyecto en Córdoba no llegó a materializarse: dificultades financieras locales paralizaron los trabajos organizativos, produciéndose la virtual cesación de actividades y la extinción de la Comisión.

**Plantas frigoríficas exportadoras en las zonas productoras de ganado vacuno.** Era cosa sabida que la ganadería constituía una de las principales fuentes de divisas para la Argentina; durante el período 1956/60 representó el 45% del total de las exportaciones del país. El aumento de la producción como objetivo básico había sido ya establecido años atrás organizándose instituciones específicas como el INTA y luego la "Operación Carnes" de CAFADE, que desarrollándose en el ámbito de la tecnología de la producción aportaron una progresiva y eficaz acción. Sin embargo, en atención al estado operativo de la industria a mediados del siglo, se veía la necesidad de una acción intensa para posibilitar su reestructuración y llevarla a los niveles técnicos y económicos en que se encontraba en otros países. La industria frigorífica exportadora había sufrido un largo proceso de estancamiento que la había conducido en forma lenta y progresiva a un estado de notoria insuficiencia. Los factores responsables fueron: plantas geográficamente mal situadas en relación a las principales zonas productoras de ganado, de tamaño

muy por encima de lo que se consideraba como más económico, con instalaciones y equipos anticuados, pérdidas en calidad y cantidad ocasionadas por el largo e inadecuado transporte de los animales, aprovechamiento no integral de los subproductos, falta de evolución en la creación de nuevos productos o nuevas formas y finalmente, la integración de los tres grandes frigoríficos en oligopolios en perjuicio de una mayor competencia dentro y fuera del país, tema este ya comentado en detalles en un trabajo anterior<sup>1</sup>.

Lo expresado indujo a que se encarara el problema desde un punto de vista integral, arribándose a conclusiones que aconsejaron modificar la estructura básica y tender a la instalación de modernas plantas exportadoras de mediano y pequeño tamaño localizadas en las principales zonas de ganado vacuno. Se fueron analizando asimismo aspectos que obstaculizaron el desarrollo armónico a través de los años, entre ellos, deficiencias en la legislación que afectaba a la industria, la falta de interés en los frigoríficos más importantes y la falta de capitales y de experiencia en las firmas pequeñas y medianas<sup>1</sup>.

Ante la situación expuesta, se dispuso ampliar el proyecto, ajustándolo a las normas de rigor para obtener un préstamo del gobierno de EE.UU a través de la "Alianza para el Progreso" para instalar 29 pequeñas y medianas plantas frigoríficas exportadoras de carnes vacunas, ovinas y porcinas. En el estudio del caso, en el que participaron el Ing. Carlos Durini y Mario Goldman fue expuesto el problema en forma clara y objetiva. Se analizó la evolución y estado actual de la industria y se propuso un programa para su reestructuración y se consideraron los aspectos excesivamente gravosos del transporte de animales en pie; señalándose las inversiones necesarias y las condiciones de los préstamos. Como apéndice fueron incorporados 10 mapas sobre la ubicación de las plantas en operación, las existencias y la densidad del ganado vacuno, ovino y porcino a lo largo del territorio nacional; las existencias vacunas en los años 1908 y en 1959; sobre la densidad del desplazamiento para la faena promedio de 450 km para el vacuno con destino a plantas en el Gran Buenos Aires y de 465 km para los ovinos y, finalmente, un mapa con las 5 grandes zonas de las provincias de Buenos Aires, La Pampa, Córdoba y Santa Fe en las cuales se aconsejaba instalar las nuevas plantas. En el proyecto a nivel de prefactibilidad<sup>17</sup> se detallan las instalaciones, equipos y maquinarias y los costos estimados para una planta tipo "chilled beef" y para otro, tipo "conserva". Se preveía la instalación de 19 plantas para las primeras y 10 para las tipo "conserva", contando con una flota de 200 camiones para el transporte refrigerado de los productos. El monto del préstamo a solicitar a la Alianza era de u\$s 43 millones a ser manejados a través del concurso del Banco Industrial de la República Argentina con la supervisión de la Junta Nacional de Carnes. Por su parte CAFADE y AID conformarían planes para la capacitación del personal y la asistencia necesaria cuando las plantas estuvieran en operación. Para el otorgamiento de los préstamos individuales además de las garantías financieras del caso, se consideraría la experiencia en el manejo del negocio, no interesando si eran firmas establecidas o a establecerse. Sin embargo, se reservó el derecho de lograr cierta dispersión en los préstamos, en forma de asegurar competencia en las operaciones futuras. Este proyecto de agro-industria fue una de las importantes iniciativas de CAFADE que, al desaparecer el organismo quedó paralizada.

**Producción industrial de pollos parrilleros.** Este proyecto agro industrial al cual nos hemos referido en otro trabajo<sup>1</sup>, pues que fue desarrollado dentro de la "Operación Carnes", procuró ampliar los recursos en carnes para el mercado interno. Se tenía en mente un incremento substancial del consumo interno de carnes blancas y correlativamente, una disminución del consumo de carne vacuna —que en ese entonces insumía el 80% de la producción nacional— con lo cual se dispondría de mayores saldos exportables y el fortalecimiento de ese vital sector de la economía para la obtención de divisas.

El objetivo era precisamente estimular la producción y llevarla a escala industrial, para lo cual el país cuenta con excepcionales condiciones ecológicas y una abundante producción

de granos para satisfacer las necesidades en alimentos, que habría de ser mejorada con la instalación de unidades industriales –pequeñas, medianas y grandes– en las propias áreas de operaciones.

Desde sus comienzos procuró CAFADE promover y lograr apoyo en entidades o personas con funciones e inquietudes afines. Una vez más este proyecto de parrilleros se halló la necesaria relación entre el científico y el investigador con el técnico, de este con el extensionista, de éste último con el productor y de ellos entre sí, ya fuera en forma individual o a través de las respectivas instituciones que los agrupan.

Se recorrieron las principales zonas productoras de aves y hubo numerosas reuniones en localidades de las provincias de Buenos Aires, Santa Fe y Entre Ríos; se dictaron cursos sobre distintos aspectos del proyecto en Capital Federal, Colón (E. Ríos) y Casilda (Santa Fe); hubo 2 mesas redondas sobre producción e instalaciones industriales y una serie de conferencias incluyendo una del renombrado genetista Lush. Se organizó una exposición de equipos y maquinarias y se editaron una docena de publicaciones sobre producción, situación de la industria, costos, equipos y maquinarias, manejo, alimentación, enfermedades y control sanitario, procesado y comercialización.

Fueron enviados técnicos a EE.UU para poner al día sus conocimientos en la materia y hubo estipendios para otros técnicos y productores. Además del Coordinador de "Operación Carnes" Ing. Darío Bignoli, fue responsable del proyecto el experto Erasmo Gobbi, Jefe del Servicio de Avicultura en la SAG que contó con un selecto grupo de expertos en el desarrollo del programa, entre ellos el industrial y ex-becario de CAFADE Arnaldo Frencken en construcciones y equipos y autor de dos publicaciones sobre esos temas.

La transferencia de tecnologías lograda y su amplia divulgación, dieron fácil acceso a saber cómo hacer las cosas en aspectos de producción, industrialización y comercialización, y se convirtieron en factores responsables del salto tecnológico operado en la moderna industria del pollo parrillero en la Argentina.

## CONCLUSIONES

Los promisorios resultados logrados en la transferencia de tecnologías para el agro instaron a la dirección de CAFADE a procurar un crecimiento económico nacional equilibrado, para lo que incluyó un quinto plan en sus actividades, en procura de satisfacer las necesidades en el sector, relativamente desatendido, de la industria. Se iniciaron trabajos e investigaciones en aspectos económicos, financieros, técnicos e institucionales que se cristalizaron en publicaciones, documentos e informes sobre 1) estímulo a las inversiones y factores que le afectan, 2) fuentes de fondos de inversión para el desarrollo, 3) políticas de fomento industrial en el orden nacional y de algunas provincias, 4) encuadre de la política energética, 5) criterios económicos en el proceso de selección en el crecimiento industrial, 6) prioridades en la expansión manufacturera, 7) oferta de mano de obra calificada, 8) informaciones sobre necesidades básicas –recursos– y sobre la infraestructura industrial del país. Se propuso la instalación de un parque industrial piloto que incluía la selección de áreas para su localización, tamaño y tipo de industrias, y se formó personal idóneo para esa novedosa aplicación de tecnología moderna de planificación espacial que habría de atraer inversiones a través de la pequeña y mediana industria. Con respecto a agro-industrias, se diseñó un proyecto a nivel de pre-factibilidad para la instalación de 29 plantas frigoríficas exportadoras zonales, y otros sobre pollos parrilleros, que fue base de la moderna industria que opera en la actualidad.

CAFADE contó con la extraordinaria participación de expertos extranjeros –en su mayoría a través del convenio con el AID/Punto IV– lo que facilitó una fluida transferencia de tecnología en actividades que por ese entonces estaban internacionalmente en sus comienzos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Risso Patrón. R. Transferencia de tecnología para el agro, An. Soc. Cient. Argent. Vol 224 (2): 61-82, 1994.
2. Dale. W. Estímulo a las inversiones extranjeras privadas en la Argentina, 46 p. 1960.
3. Dale. W. Factores que afectan las inversiones extranjeras en la Argentina, 46 p. 1962.
4. Laurant. H. Factors affecting foreign investment in Argentina, SRI 64 p. 1963.
5. Jones. O. Fuentes de fondos de inversión de capital para el desarrollo industrial argentino. 130 p. 1962.
6. CAFADE ed. Política Industrial en la República Argentina, D. I. (1), 38 p. 1960.
7. Laurant. H. Disponibilidad de gas natural y sus derivados, 12 p. 1961.
8. Un enfoque integrado para los estudios de política energética, 25 p. 1962.
9. Criterios económicos y el desarrollo industrial en la República Argentina. CAFADE. D.I.T. (1). 54 p. 1961.
10. Athans. P. y S. R. Smith A Program for manufacturing industry studies in Argentina. SRI proj. IE 3766. 124 p. 1962.
11. Di Tella (Instituto) ed. Informe preliminar sobre la oferta de mano de obra calificada, 347 p. 1961.
12. CONADE ed. Mapas y Estadísticas de la República Argentina, 163 p. 1962.
13. Bredo. W. E. El papel de los parques industriales en el desarrollo industrial de la República Argentina. CAFADE. D.I.T. (2) 106 p. 1962.
14. CAFADE. ed. ¿Qué es un parque industrial?, D.I.D. (2) 37 p. 1961.
15. CAFADE. ed. Informe preliminar Parque Industrial Piloto de la Ciudad de Córdoba, 45 p. 1962.
16. Hallaway. K. H. Parque Industrial Piloto de Córdoba, CAFADE, D.I., 23 p. 1962.
17. CAFADE. ed. Instalación de Pequeñas y Medianas plantas Frigoríficas Exportadoras en las Zonas de Producción de Ganado Vacuno, OC. FS. 62 p. 1962.

# **SIMULACIONES MONTE CARLO: UNA PODEROSA HERRAMIENTA APLICADA AL ESTUDIO DE LA ADSORCION FISICA DE GASES SOBRE SOLIDOS**

*Eduardo J. Bottani*

Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA)  
Casilla de Correo 16 Sucursal 4 RA-1900, La Plata, Argentina  
E-mail: ebottani@isis.unlp.edu.ar

## **RESUMEN**

Se presentan resultados obtenidos mediante simulación en computadora de la adsorción de gases sobre sólidos con el objetivo de mostrar las posibilidades que surgen al combinar experimentos sobre los sistemas reales con los desarrollados sobre los mismos sistemas en una computadora. El método de simulación seleccionado es el Monte Carlo y se utilizan los conjuntos canónicos y gran canónico. Los gases estudiados son nitrógeno, oxígeno, dióxido de carbono y etileno. Para la descripción del sólido se emplean diferentes modelos.

## **ABSTRACT**

Computer simulations of the adsorption of gases on solids are presented to show the potentiality of combining these results with experiments on real systems. Monte Carlo method is employed in canonical and grand canonical ensembles. Nitrogen, oxygen, carbon dioxide and ethylene are the studied gases. Several models are employed to describe the structure of solids.

## **INTRODUCCION**

La adsorción física de gases sobre sólidos se estudia básicamente para tratar de describir con

mayor precisión la estructura y características de la superficie empleando las moléculas del gas como sonda.

El perfeccionamiento de las computadoras y su continua disminución de precio han puesto a disposición de la ciencia una herramienta muy poderosa que le permite desarrollar áreas que antes eran imposibles.

Si bien el fenómeno de la adsorción, tanto física como química, se conoce desde hace mucho tiempo solo en los últimos 15 años se ha logrado un avance significativo en ésta área. Con esto queremos significar que se ha superado la etapa de elaboración de modelos fenomenológicos simples para pasar a desmenuzar el proceso a nivel molecular. La importancia de los fenómenos de superficie, por sus aplicaciones, es de tal magnitud que estos estudios adquieren especial interés tanto básico como por sus implicancias tecnológicas.

En este trabajo presentamos algunos ejemplos que muestran las posibilidades que surgen al combinar estudios netamente experimentales con resultados obtenidos de experimentos simulados en la computadora.

Uno de los aspectos de mayor interés para nuestro grupo de trabajo es la vinculación que existe entre el comportamiento de la fase adsorbida (adsorción física) con las características superficiales de los sólidos. Para este fin se utilizan modelos de sólidos de diferente naturaleza química y con distintos grados de heterogeneidad superficial.

Hasta el momento se sabe perfectamente que el comportamiento de la fase adsorbida depende, por un lado de las características del sólido y por el otro de la naturaleza del adsorbato y de las condiciones experimentales (temperatura, grado de cubrimiento superficial, etc.)

Dado que todos estos factores ejercen simultáneamente su influencia no es posible realizar un análisis por separado de cada uno de ellos basados en resultados experimentales.

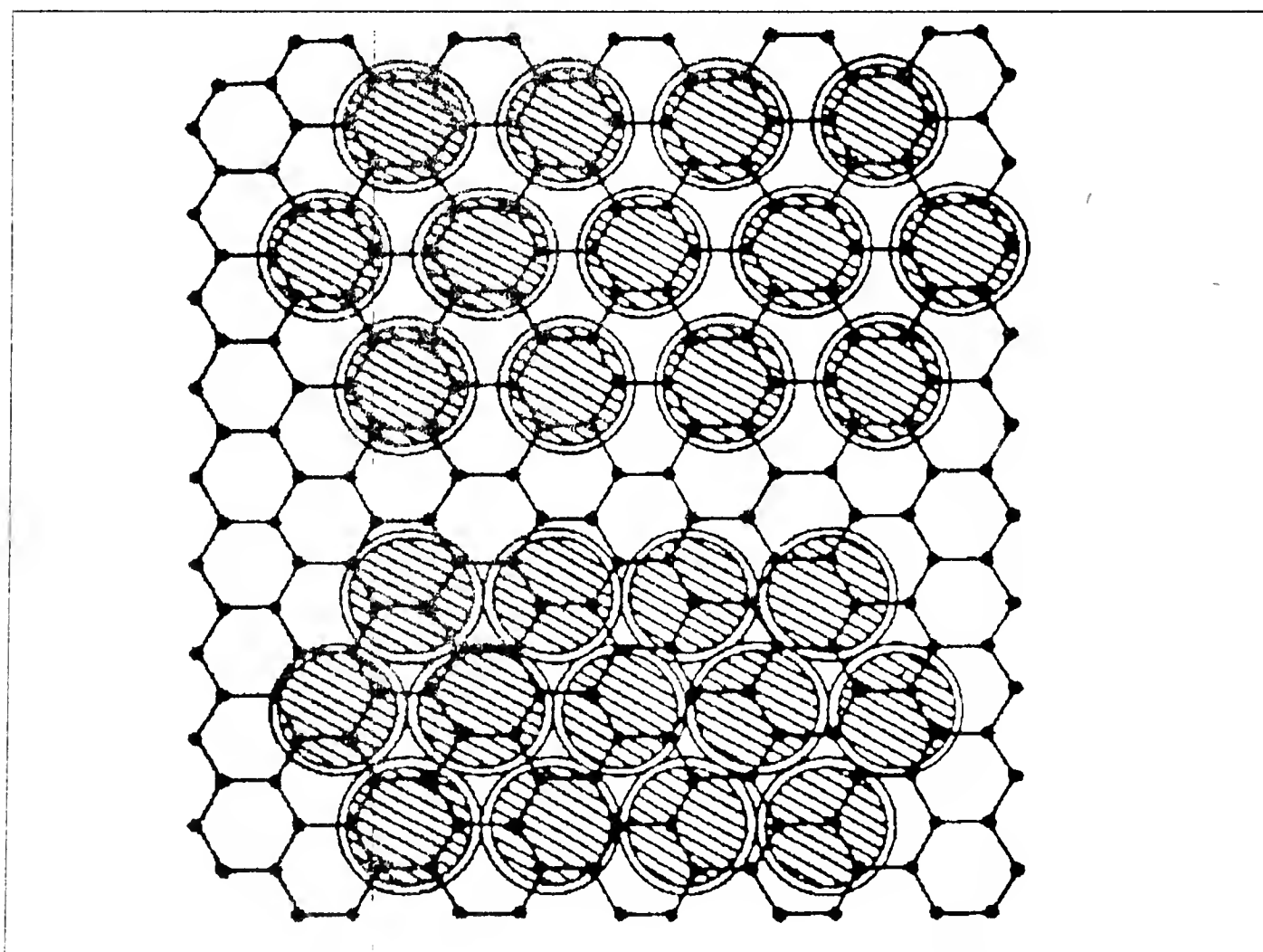


Figura 1: Estructura ( $\sqrt{3} \times \sqrt{3} \cdot 30^\circ$ ) en registro de un gas adsorbido sobre grafito. En la mitad inferior se muestra la estructura que adquiere la fase adsorbida por aumento del grado de cubrimiento.

El problema existente con los sólidos reales y en particular con su superficie es que no es posible conocer de manera absoluta sus características. En cambio, cuando se utilizan sólidos modelos se puede afirmar que el conocimiento de la superficie es total y de esta manera analizar en condiciones "controladas" cada una de las variables que afecten el comportamiento de la fase adsorbida y llegado el caso construir un modelo que describa el fenómeno de la adsorción física independientemente de las condiciones experimentales.

## **DEFINICION DE LA EXPRESION "COMPORTAMIENTO DE LA FASE ADSORBIDA"**

Uno de los aspectos que mayor atención ha recibido es el denominado estudio del comportamiento de la fase adsorbida. Previo a cualquier discusión es necesario definir con claridad su significado. Se entiende por comportamiento de la fase adsorbida la descripción precisa de un conjunto de variables que caracterizan el sistema en estudio. Entre dichos factores se puede mencionar en primer lugar a la especificación de la estructura de la fase adsorbida, la cual puede corresponder a un sólido, líquido o gas bidimensional. También interesa conocer la movilidad que poseen las moléculas adsorbidas sobre una superficie. Esta información es deducida de la determinación de la entropía del adsorbato y su variación con el grado de cubrimiento <sup>1</sup>. Otra variable, que es tal vez la más empleada para caracterizar la superficie de un sólido, es la dependencia del calor de adsorción con el grado de cubrimiento superficial. Finalmente se debe conocer la orientación promedio del adsorbato respecto de la superficie, es decir, determinar el área ocupada por cada molécula sobre la superficie o área. El valor de la coárea es fundamental para la determinación de la superficie específica del sólido sin importar el modelo que se emplee.

## **FACTORES QUE AFECTAN EL COMPORTAMIENTO DE LA FASE ADSORBIDA**

Como puede inferirse de lo anterior, el comportamiento de la fase adsorbida está determinado por un conjunto de factores que dependen del sólido, el gas y las condiciones experimentales (temperatura, grado de cubrimiento, etc.) en las que se estudia el proceso. En una primera aproximación estos factores pueden ser clasificados en dos grandes grupos. En el primero se encuentran aquellos que dependen del sólido y en el segundo los que son propios del adsorbato.

De todas las variables que afectan al comportamiento de la fase adsorbida las características superficiales del sólido y en particular su grado de heterogeneidad son las que se consideran determinantes. Se considera que un sólido es homogéneo cuando su campo eléctrico o energía potencial superficial es constante o presenta una variación periódica. Como ejemplos se pueden mencionar el grafito, monocristales de metales, cristales iónicos, haluros laminares, óxidos cristalinos, etc. Todo sólido que presenta un campo eléctrico superficial no constante o no periódico se dice posee una superficie heterogénea o simplemente se dice que el sólido es heterogéneo. Es importante destacar que los pocos casos de superficies verdaderamente homogéneas se han obtenido en condiciones experimentales muy particulares <sup>2</sup>.

Dado que las interacciones gas-sólido predominan a bajos cubrimientos superficiales son éstas las que definen la forma de la isoterma de adsorción como así también la dependencia inicial del calor de adsorción con el cubrimiento superficial.

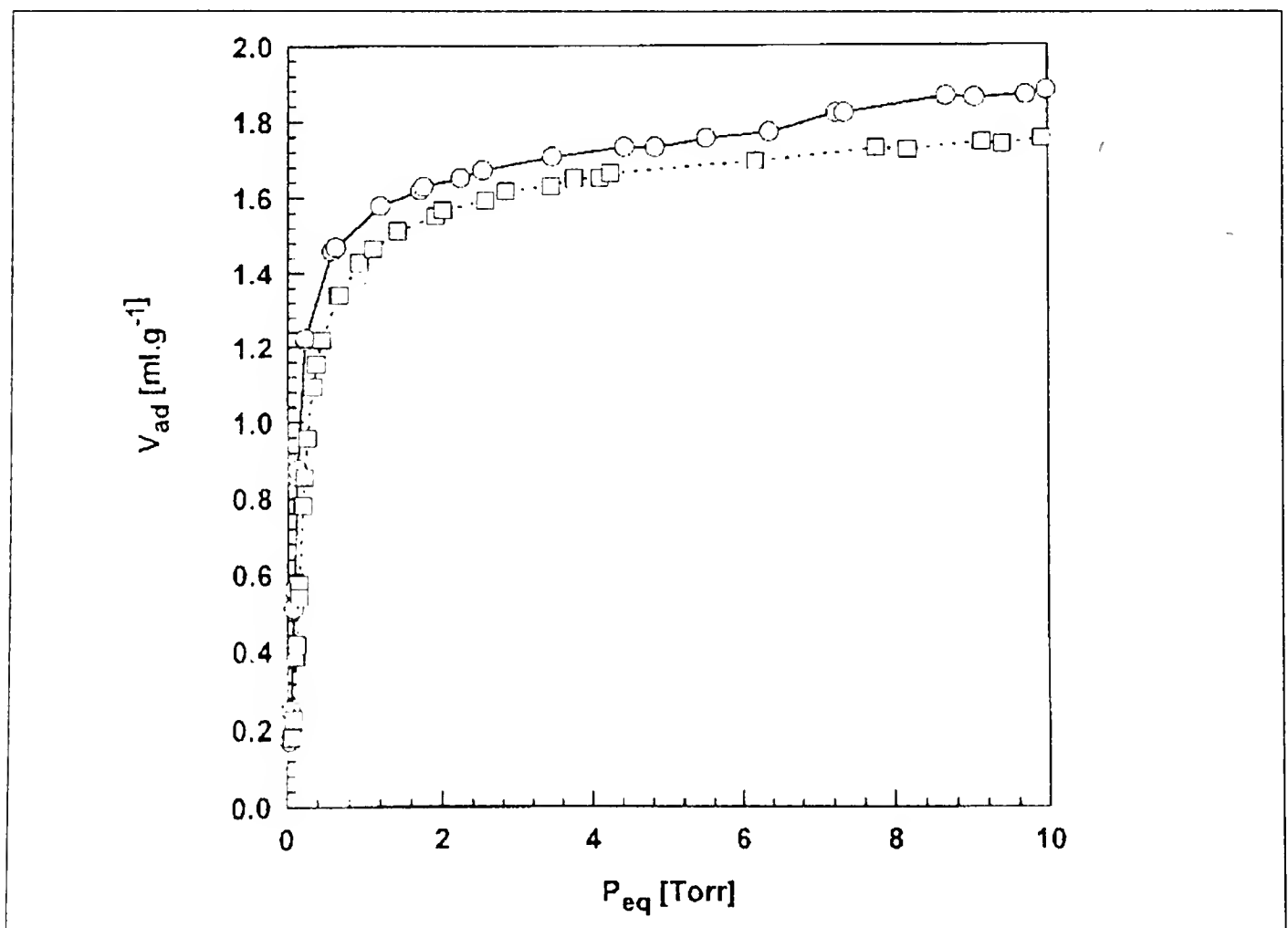
Desde el punto de vista del adsorbato, su estructura electrónica y su tamaño son las características más importantes que definen su comportamiento en la fase adsorbida. La estructura electrónica del adsorbato se relaciona directamente con los mecanismos a través de los cuales

puede interactuar con el sólido y con otras moléculas adsorbidas. La energía gas-sólido depende fundamentalmente de las interacciones de dispersión que a su vez están definidas por la estructura electrónica tanto del adsorbato como de los átomos, moléculas o iones que componen el sólido.

El tamaño del adsorbato es el factor que define la estructura de la fase adsorbida en la monocapa cuando la superficie es homogénea. Si existe compatibilidad entre el tamaño molecular y la red del sólido se observa una estructura de la fase adsorbida en "registro" con el sólido<sup>3</sup> (ver Figura 1). Es decir que la estructura de la fase adsorbida está definida por la red del sólido. Si el tamaño molecular no es compatible la estructura de la fase adsorbida queda definida por las interacciones laterales. Más aún, un mismo gas puede producir estructuras estables en registro a determinados superficiales y luego sufrir una transición de fase, por ejemplo a una estructura inconmensurable tal como se muestra en la segunda parte de la Figura 1. Esta transición de fase ha sido muy estudiada y confirmada mediante el uso de técnicas independientes<sup>4-9</sup>. En la Figura 2 se muestra como se manifiesta esta transición de fase en la isoterma de adsorción obtenida a 77.5 K. El escalón (transición de fase) observado a una presión de equilibrio de aproximadamente 6 Torr desaparece si la isoterma se determina tan sólo 1.5 K por encima mostrando cuán sensible es a la variación de temperatura.

En el otro extremo se encuentra el caso de una superficie completamente heterogénea. Aquí es el sólido el que define la estructura de la fase adsorbida en la región de la monocapa, a cubrimientos superiores son las interacciones laterales las que determinan la densidad de la fase y por lo tanto su configuración.

Finalmente se debe mencionar a la temperatura como un factor que afecta al adsorbato. Si bien es posible tener en cuenta alteraciones en el sólido debidas a cambios de la temperatura, generalmente en los estudios de adsorción física se considera que el sólido es inerte y, al mis-

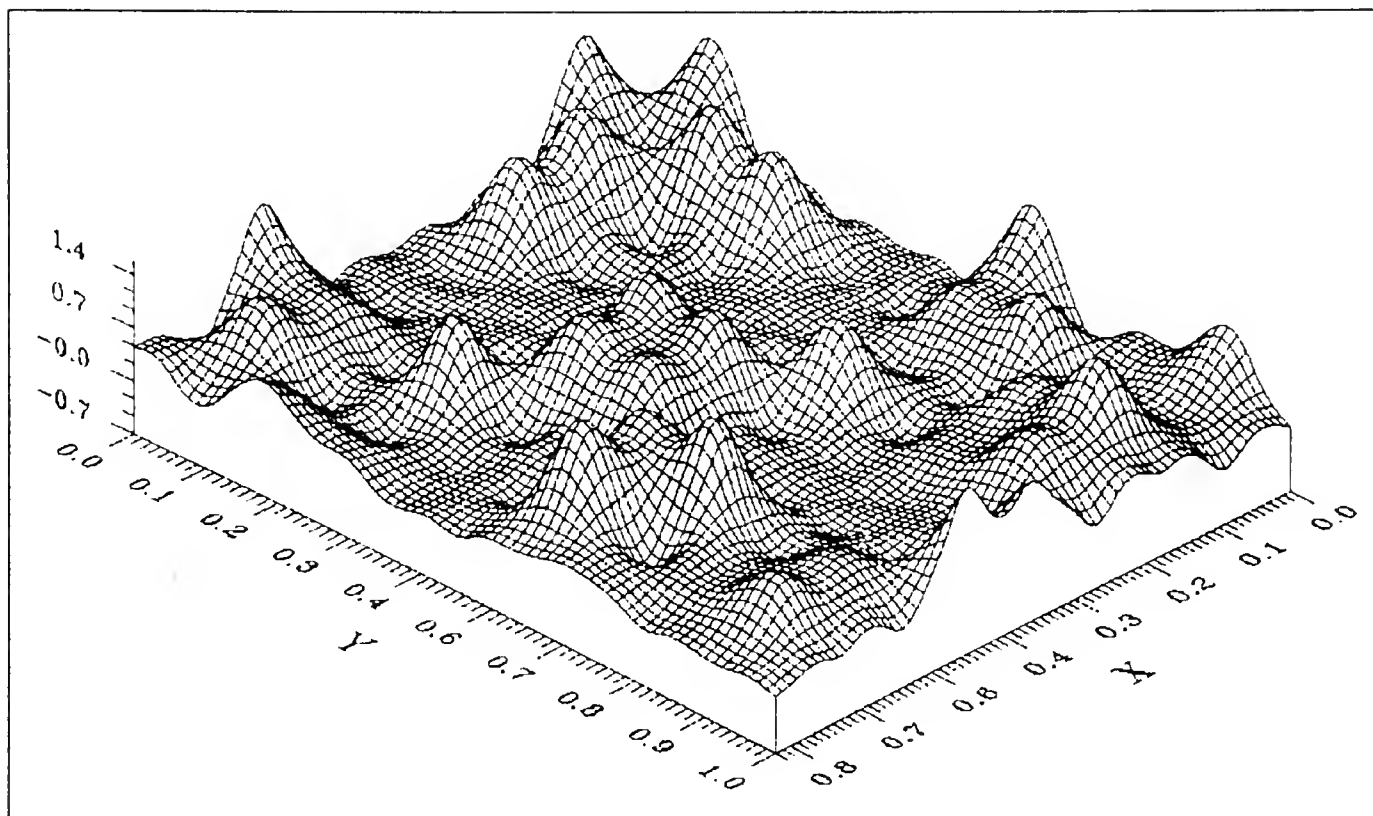


**Figura 2:** Isotermas de adsorción de nitrógeno sobre una muestra de grafito muy homogéneo. Nótese la transición de fase indicada por el escalón en la isoterma de 77.5 K (○) que ya no es observada a 80.2 K (□).

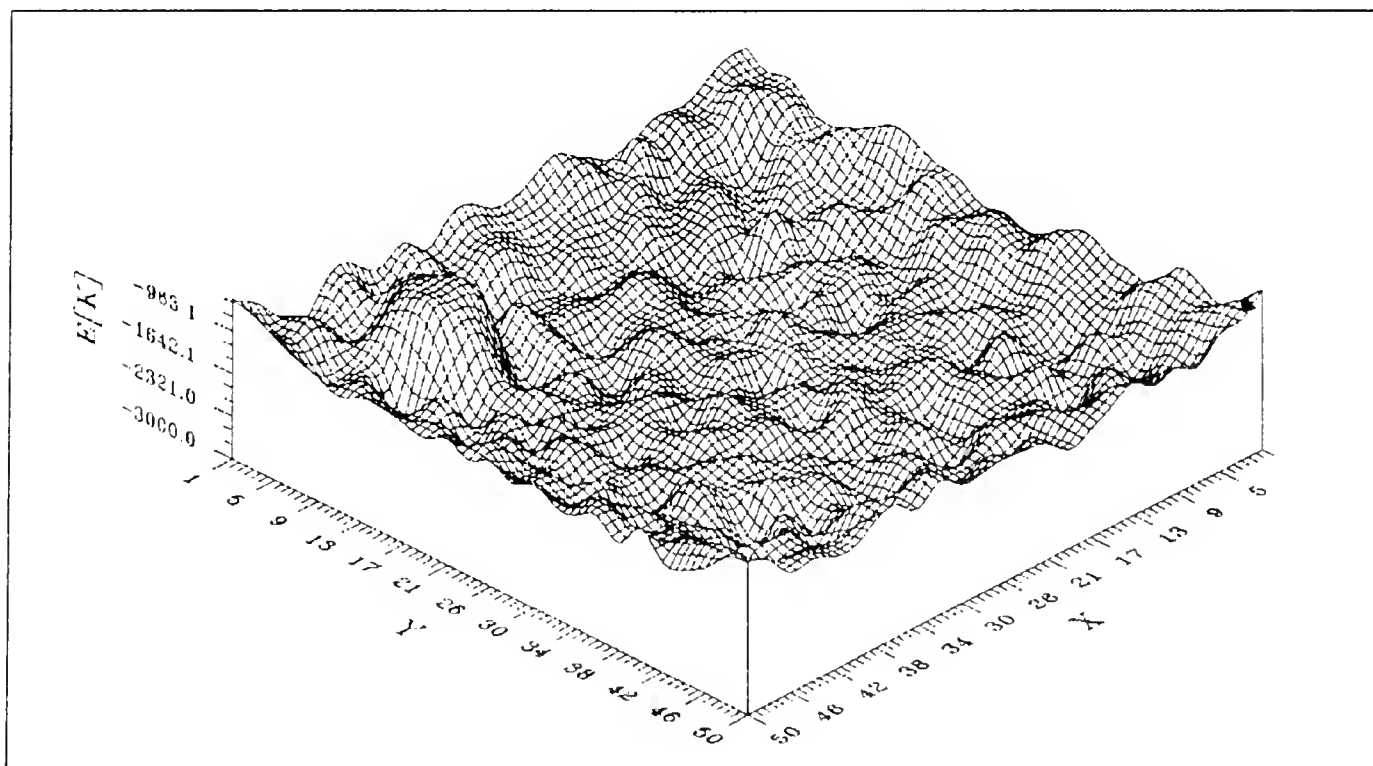


mo tiempo, presenta una estructura estable que no es alterada por la adsorción de un gas ni por la temperatura.

La temperatura a la cual se estudia el proceso de adsorción define la energía cinética del adsorbato. Es por esto que una molécula dada tiende a comportarse como adsorbida sobre una superficie homogénea a medida que la temperatura aumenta. Cuando al adsorbato adquiere suficiente energía cinética para superar las barreras de traslación superficiales éstas sencillamente



**Figura 3:** Variación de la energía potencial de una molécula de etileno sobre la celda unidad del plano basal de grafito. La energía está en unidades reducidas (K) y las coordenadas x e y en unidades reducidas utilizando como factor de reducción el lado de la celda unidad del grafito (2.46 Å).



**Figura 4:** Variación de la energía potencial de una molécula de nitrógeno sobre una superficie de carbón amorfo. Las unidades de las coordenadas son arbitrarias.

dejan de existir y la molécula no se verá afectada por la heterogeneidad superficial. Sin embargo, la misma molécula adsorbida a una temperatura un poco menor puede ser fuertemente influenciada por las características superficiales del sólido. La Figura 3 ilustra este efecto mostrando cómo cambia la energía de una molécula de etileno a medida que se desplaza sobre la superficie del plano basal del grafito. En esta figura se observa que dichas barreras de traslación son pequeñas y que un ligero aumento en la energía cinética de las moléculas adsorbidas será suficiente para que dichas barreras sean superadas.

## FUENTES DE INFORMACION EXPERIMENTAL

De lo anteriormente expuesto surge una pregunta referida a qué tipo de información experimental se puede recurrir para estudiar el comportamiento de la fase adsorbida. Existen dos fuentes de información experimental directas: la isoterma de adsorción y el calor de adsorción.

La isoterma de adsorción es la relación que existe entre la cantidad adsorbida y la presión de la fase gaseosa en equilibrio a una temperatura dada. De la isoterma o de un conjunto de ellas se pueden obtener entre otros datos: la superficie específica del sólido, porosidad, calor de adsorción, entropía de la fase adsorbida, diagramas de fase, etc.<sup>10</sup>. Sin embargo, salvo los dos primeros datos que son directos, el resto se obtiene a través de la aplicación de algún modelo.

La determinación del calor de adsorción que requiere de equipos costosos (microcaloríme-

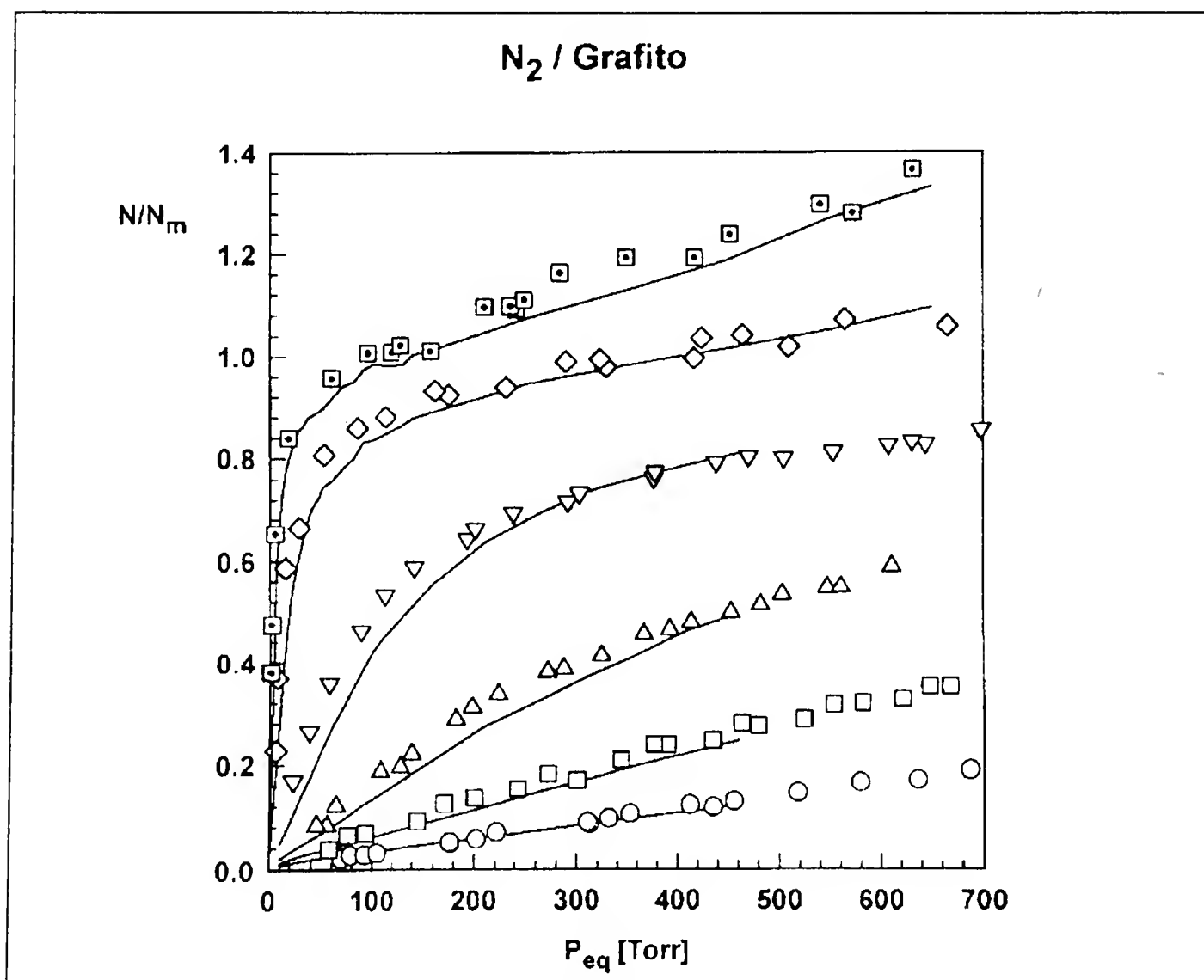
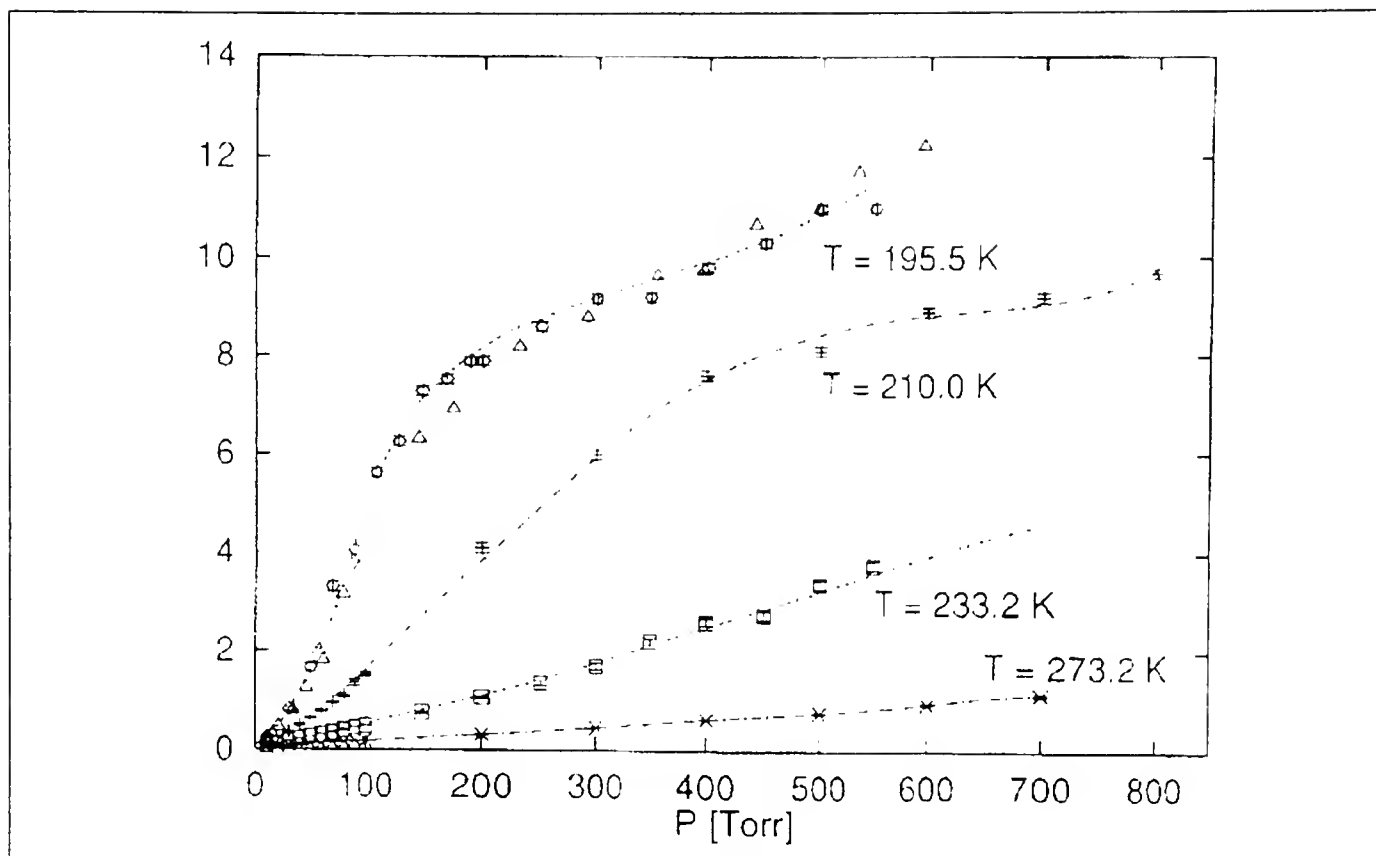
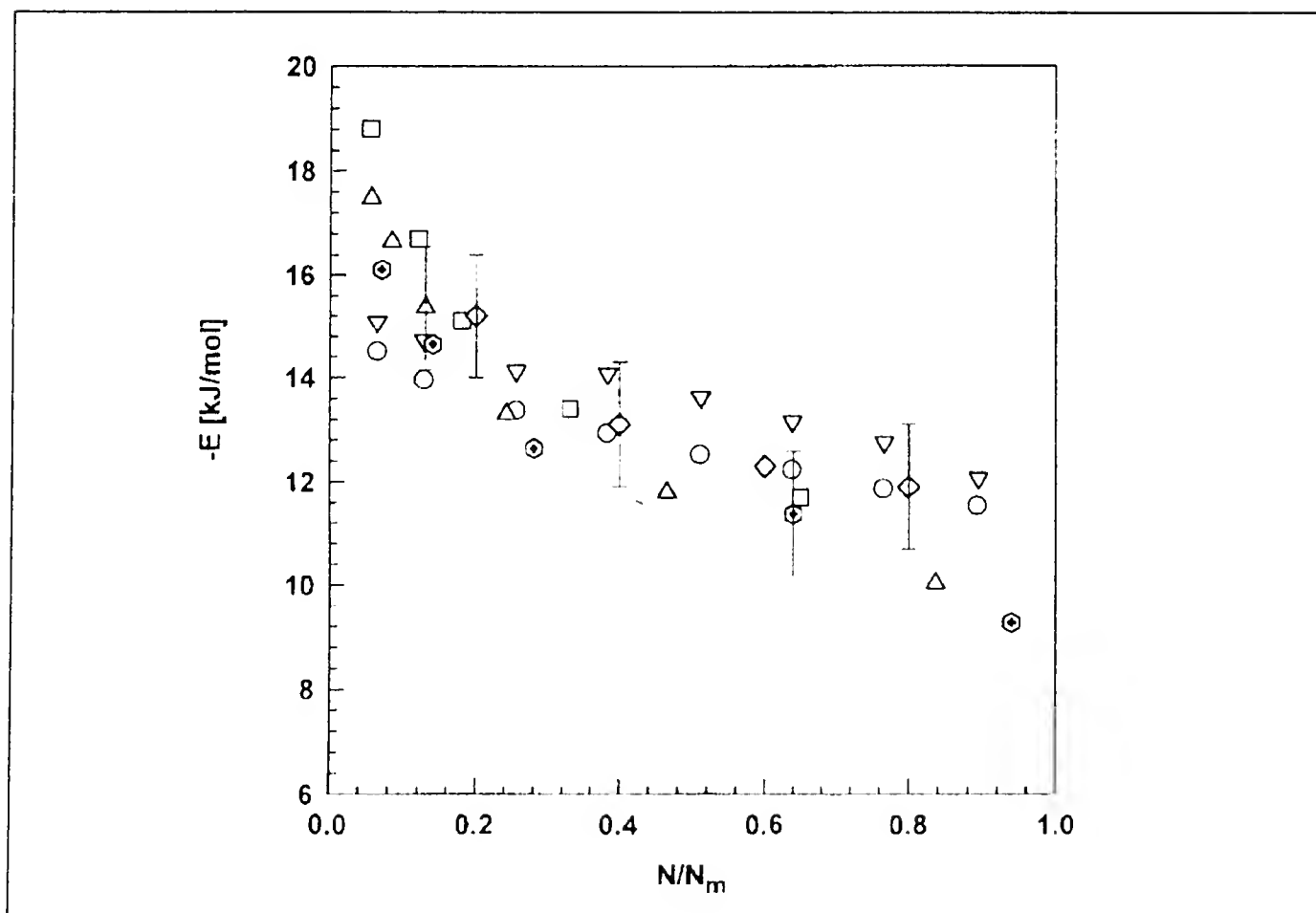


Figura 5: Isotermas de adsorción de nitrógeno sobre grafito. Las isotermas simuladas (líneas llenas) se comparan con las experimentales (símbolos) en un rango amplio de temperaturas. 93.2 K ( $\square$ ); 103.2 K ( $\diamond$ ); 123.2 K ( $\nabla$ ); 143.2 K ( $\triangle$ ); 163.2 K ( $\square$ ) y 183.2 K ( $\circ$ ).



**Figura 6:** Isothermas de adsorción de dióxido de carbono sobre grafito. Las líneas corresponden a resultados experimentales. Los símbolos corresponden a las simulaciones. También se incluye la isoterma de adsorción ( $\Delta$ ) a 195.5 K. propuesta por Kiselev como referencia para este sistema.



**Figura 7:** Energía de adsorción de nitrógeno sobre carbonos amorfos. Se comparan dos modelos para representar la superficie de estos materiales ( $\circ$  modelo mecánico cuántico;  $\nabla$  modelo de Bernal) con resultados experimentales: "wear dust":  $\square$  Spheron 6 "devolatilized";  $\Delta$  Spheron 6 sin tratar;  $\diamond$  polvo de diamante.

tros tipo Tian-Calvet<sup>11</sup>) y de una técnica experimental sumamente refinada provee información directa sobre las características del sólido y de las interacciones gas-sólido y gas-gas (laterales).

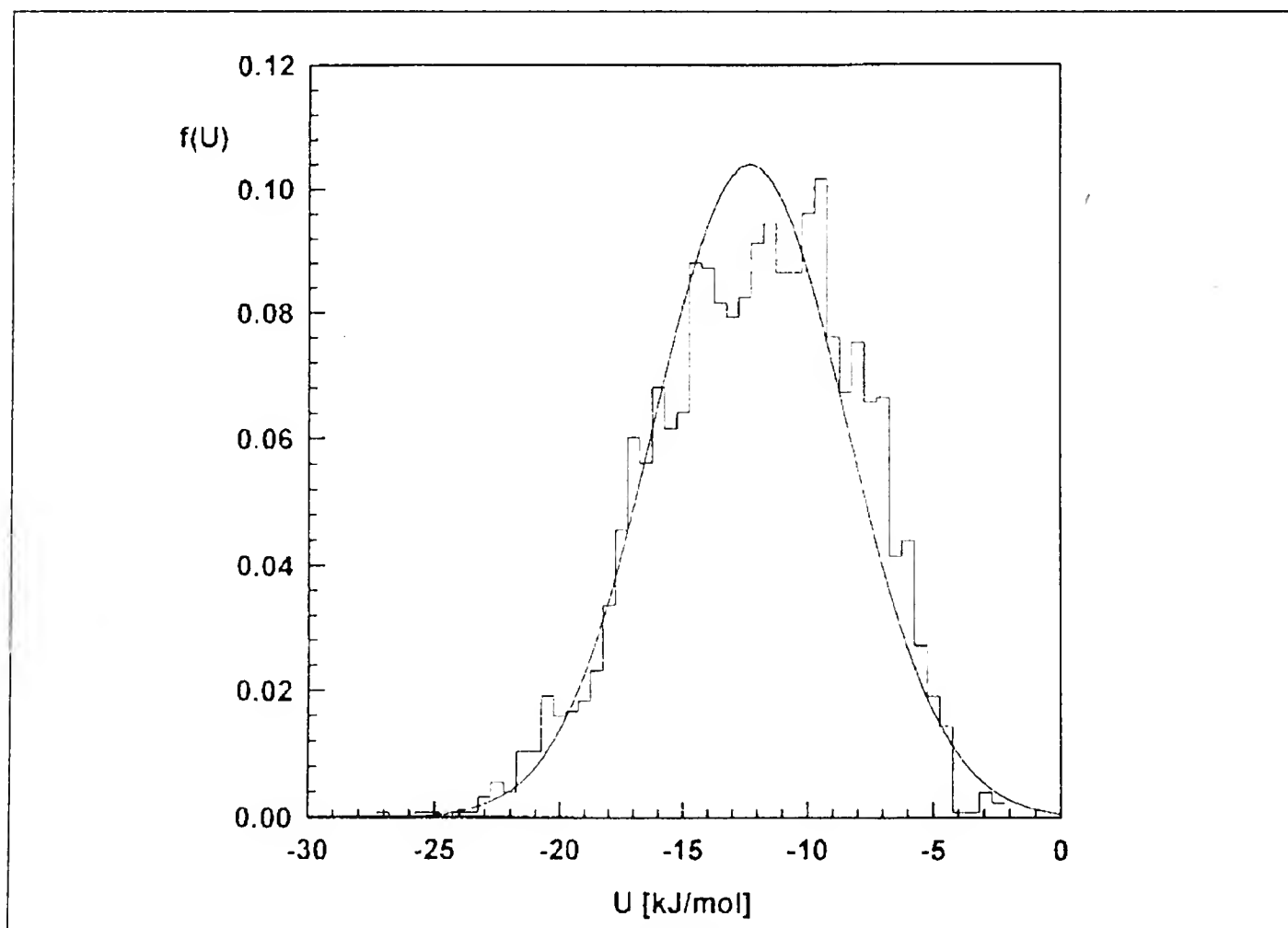
De todos modos es importante señalar que no es posible caracterizar una superficie empleando solamente la isoterma de adsorción o el calor de adsorción. En general se encuentra que se requieren todos los datos para intentar una caracterización de la superficie sin ambigüedades.

## SIMULACIONES POR COMPUTADORA

Tal como se dijo al comienzo, la realización de experimentos simulados brinda la posibilidad de trabajar con sistemas mejor conocidos que los reales y bajo condiciones controladas. Esto resulta de vital importancia dada la cantidad de variables que intervienen en el proceso de adsorción. En un experimento real no es posible conocer perfectamente las características superficiales del sólido lo que introduce un grado de incerteza tal que, en muchos casos, no permite obtener resultados concluyentes. Tampoco es posible en sistemas reales discriminar la contribución de las interacciones laterales gas-sólido al calor de adsorción.

Las simulaciones corrientemente utilizadas pueden básicamente dividirse en dos grandes grupos: dinámica molecular y Monte Carlo<sup>12</sup>.

Los métodos de dinámica molecular<sup>13-15</sup> se basan en la resolución del problema de N-partículas de la mecánica clásica. Toda simulación por dinámica molecular implica tres etapas: a) modelado de las partículas individuales; b) simulación de los movimientos de un número grande de dichas partículas y c) análisis de los resultados.



**Figura 8:** Función de distribución obtenida para la adsorción de nitrógeno sobre un carbón amorfo representado por el modelo de Bernal (línea curva) comparada con el histograma obtenido para la energía de adsorción sobre la misma superficie.

El método de Monte Carlo se basa en la integración de las ecuaciones de la mecánica estadística mediante el cálculo de las propiedades de interés para un número grande de puntos del espacio de las fases aleatoriamente seleccionados y su correcto promediado <sup>16</sup>.

De ambos métodos, el de dinámica molecular requiere mayor esfuerzo computacional dado que exige la resolución de las ecuaciones del movimiento (ecuaciones diferenciales) para cada una de las partículas que forman el conjunto estudiado. Los tiempos de cálculo son entre un 30 y 40% mayores que los requeridos para estudiar por el método de Monte Carlo un sistema compuesto por el mismo número de partículas.

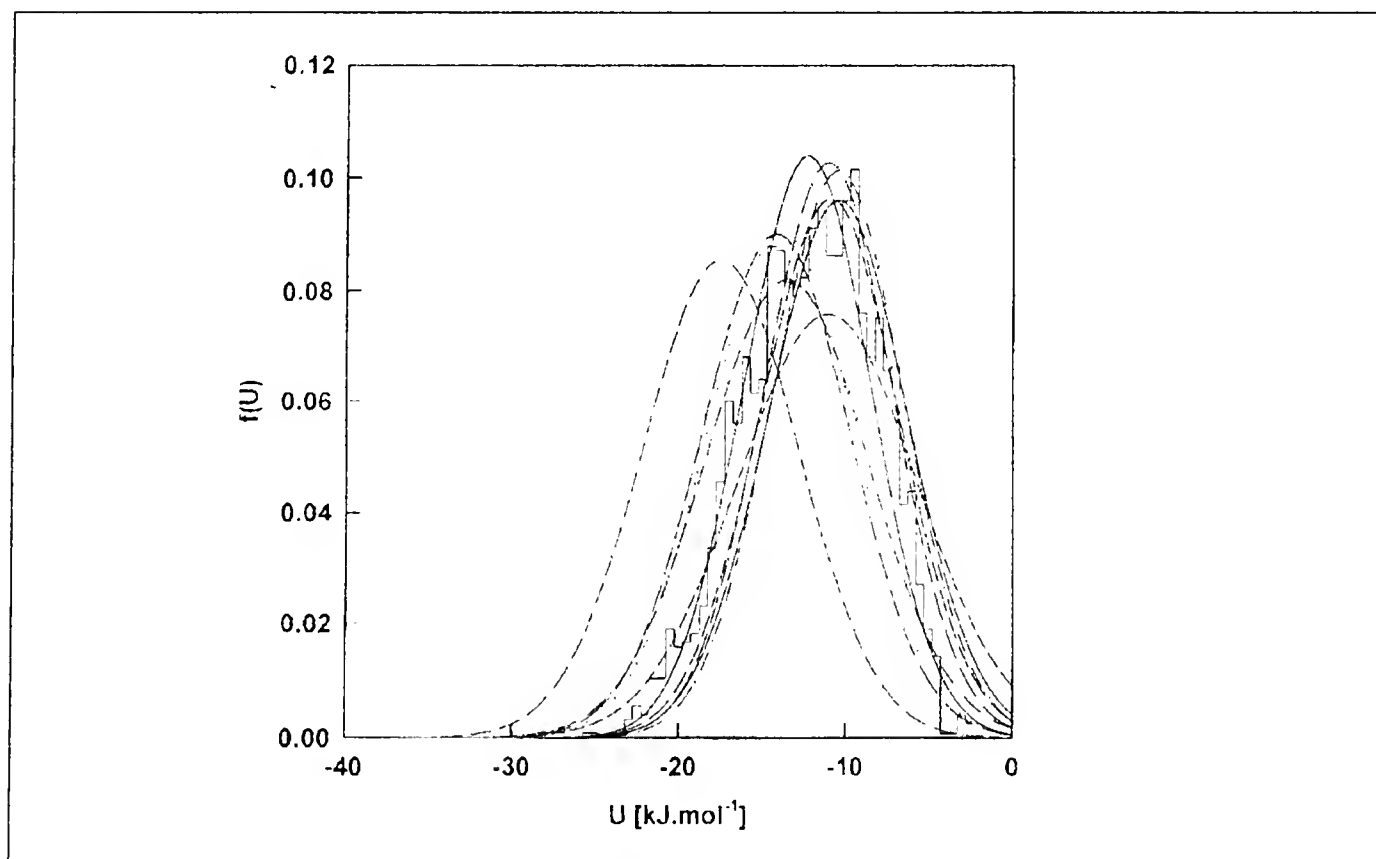
Las técnicas de dinámica molecular permiten estudiar procesos dependientes del tiempo, estudiar los fenómenos de transporte y con un poco de esfuerzo se pueden obtener las propiedades de sistemas en equilibrio.

El método de Monte Carlo brinda información de sistemas en equilibrio. Existen fundamentalmente dos aproximaciones basadas en el uso de las ecuaciones de la mecánica estadística correspondientes al conjunto canónico y al gran canónico.

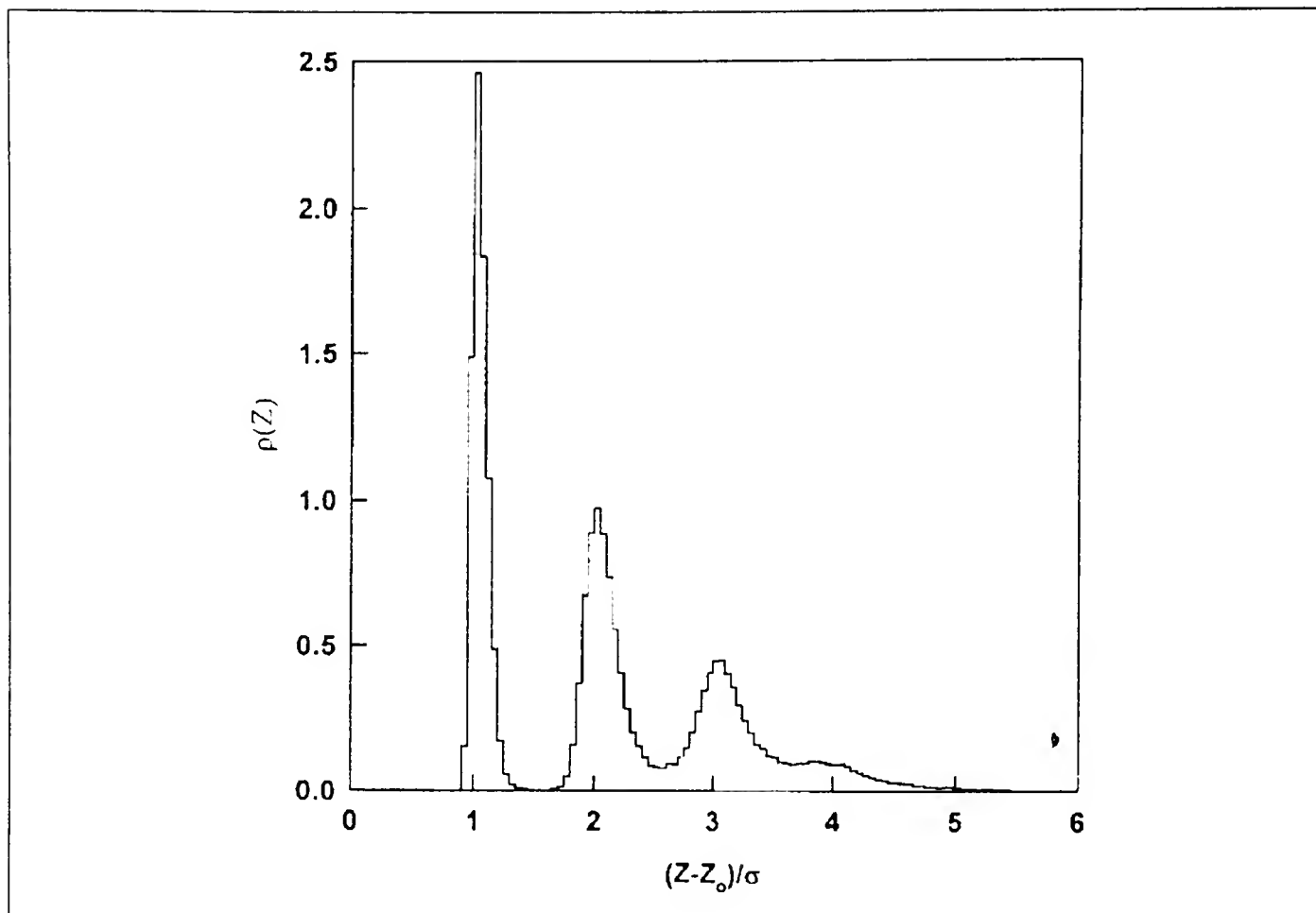
En el conjunto canónico se mantienen constante la temperatura, volumen y número de partículas: mientras que en el gran canónico el potencial químico, la temperatura y el volumen son constantes. Las simulaciones en el conjunto canónico permiten la determinación precisa del calor de adsorción, configuración de la fase adsorbida, parámetros de orden y orientaciones del adsorbato respecto de la superficie. Solamente en el conjunto gran canónico puede obtenerse la isoterma de adsorción. En general se utilizan ambos formalismos con el fin de obtener la mayor cantidad de información posible.

## MODELOS PARA DESCRIBIR EL SOLIDO

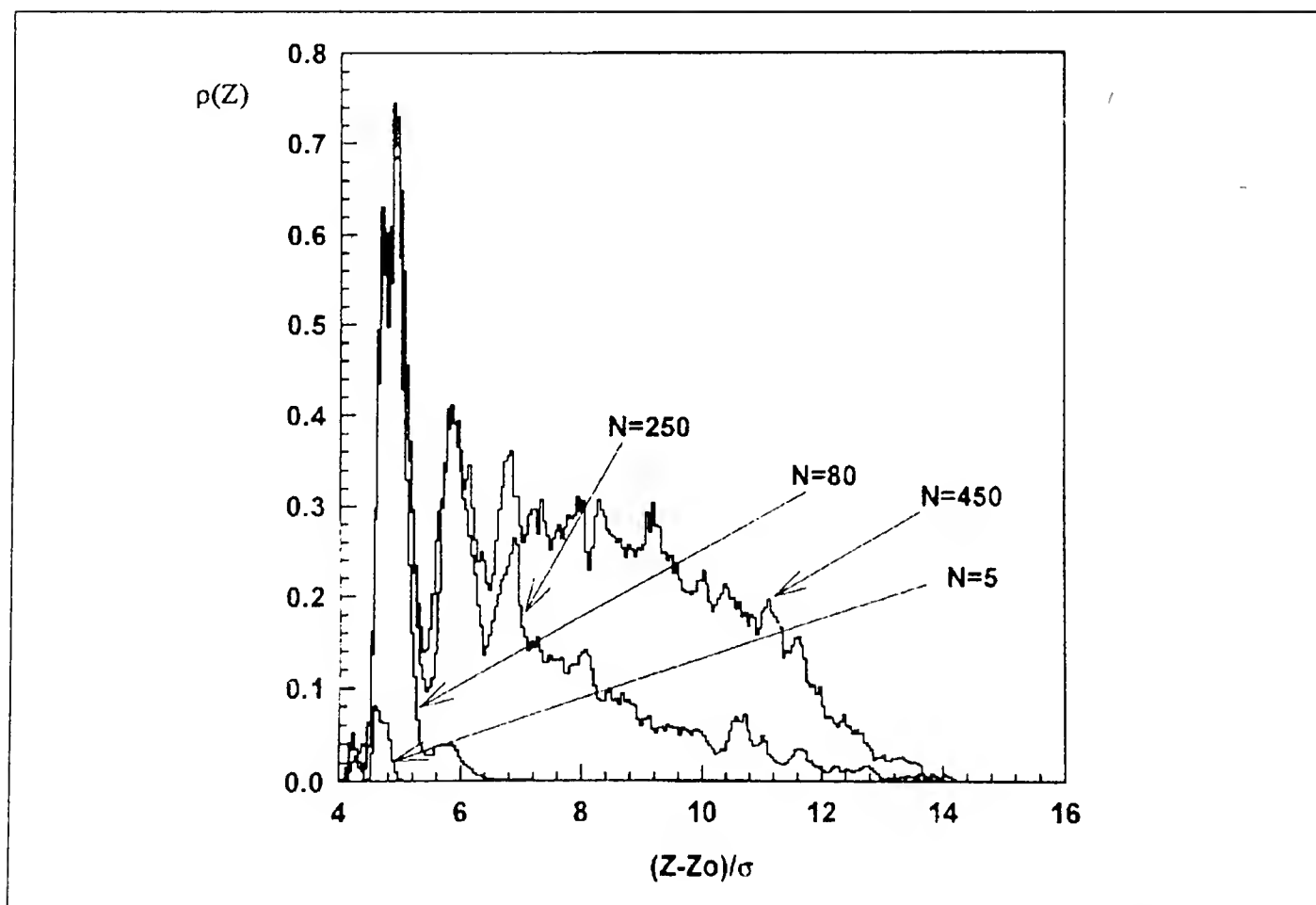
Dado que las simulaciones consisten básicamente en estudiar un conjunto de moléculas



**Figura 9:** El histograma de la figura 8 comparado con las funciones de distribución obtenidas a partir de isotermas de adsorción de una serie de carbones amorfos. La curva que más se aparta del conjunto corresponde a un material poroso lo que explica la discrepancia.



**Figura 10:** Densidad de la fase adsorbida, a 77.5 K, en función de la distancia a la superficie expresada en unidades reducidas.  $Z_0$  es la coordenada  $z$  de la superficie, en este caso el plano basal del grafito,  $\sigma$  es el parámetro de distancia del potencial de Lennard-Jones para la interacción gas-sólido.



**Figura 11:** Densidad de la fase adsorbida, a 77.5 K, en función de la distancia a la superficie en las mismas unidades que la figura 10 pero para la adsorción de nitrógeno sobre un carbón amorfo.

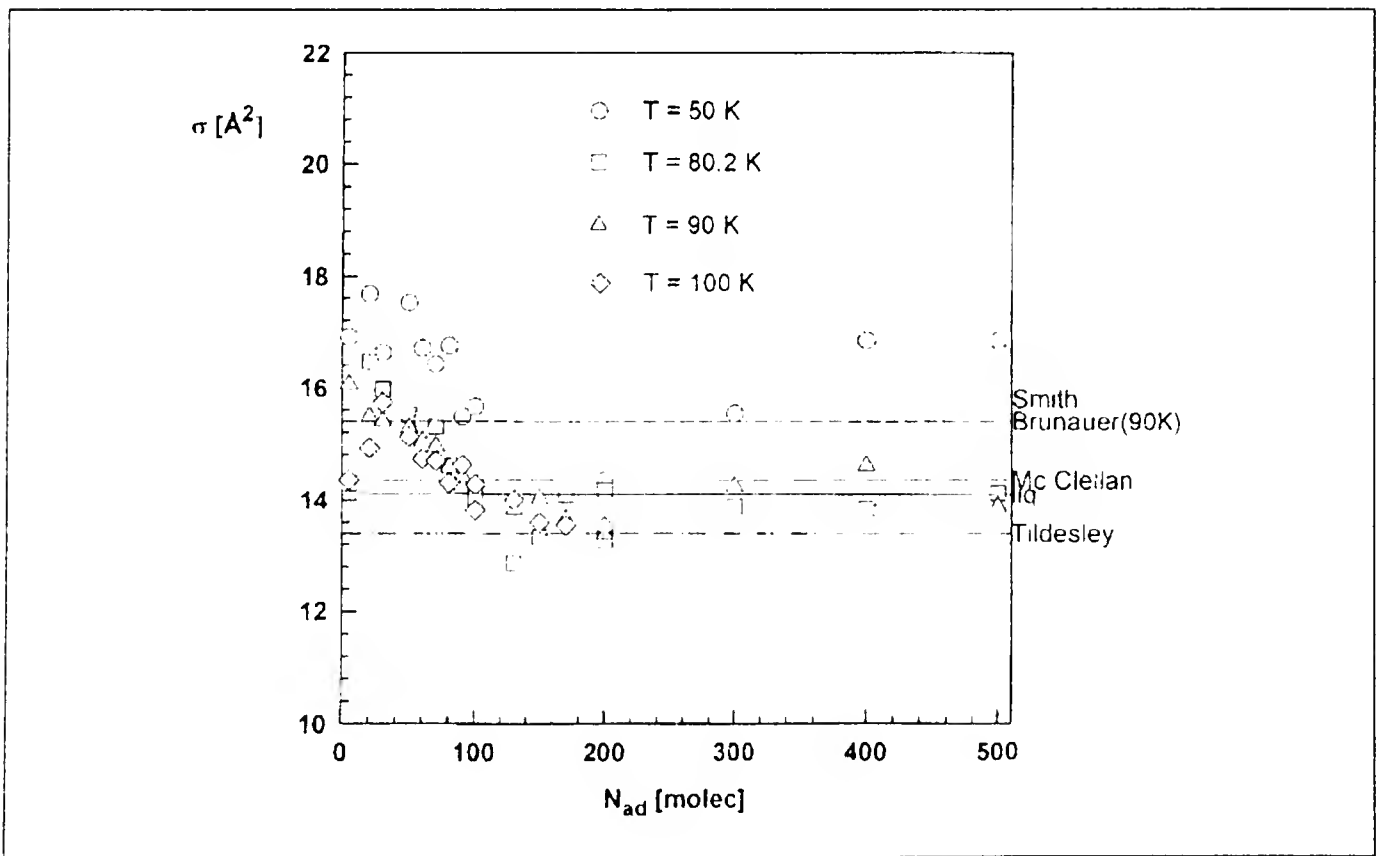
que interactúan entre ellas y con un sólido siempre se requiere la descripción de dicho sólido.

Los primeros cálculos fueron realizados sobre la superficie más simple y de la cual se disponen de más datos experimentales. Esta superficie es el plano basal del grafito. El grafito fue el primer material que pudo prepararse y que, al mismo tiempo, tuviera la superficie lo más homogénea posible. El grafito presenta un potencial de adsorción que poseen la misma periodicidad que su estructura en el plano basal<sup>17</sup>. Los cristales iónicos también han sido utilizados para realizar estudios de adsorción. En general, cualquier sólido cuya estructura es conocida se ha utilizado para este tipo de simulaciones. El problema surge cuando el material real, cuyas propiedades desean simularse, no presenta una estructura definida. Tal es el caso de los materiales carbonáceos que han sido "redescubiertos" en el último decenio debido a nuevas aplicaciones tecnológicas desarrolladas<sup>18</sup>. En este caso la estructura de los materiales reales no es conocida o existen más de un modelo capaz de explicar, para cada uno, determinadas propiedades. El mismo problema se plantea con las estructuras de algunos óxidos.

También, cuando se desea estudiar la porosidad de un sólido no existe forma de conocer la estructura de las paredes de los poros de un material real y en estos casos se recurren a modelos más o menos complejos que tratan de reproducir las determinaciones experimentales.

Una de las cuestiones que más atención ha recibido en los últimos 25 años es el problema de definir y cuantificar la heterogeneidad superficial<sup>19-21</sup>. Es posible a partir de la isoterma de adsorción calcular la distribución de energías de adsorción que en principio debe ser una función independiente de la temperatura y un fiel reflejo de la estructura de la superficie del sólido. Desafortunadamente no es posible resolver el problema matemático subyacente en forma exacta y se debe recurrir a aproximaciones. Se han desarrollado los más variados métodos para resolver la llamada isoterma general de adsorción que está dada por:

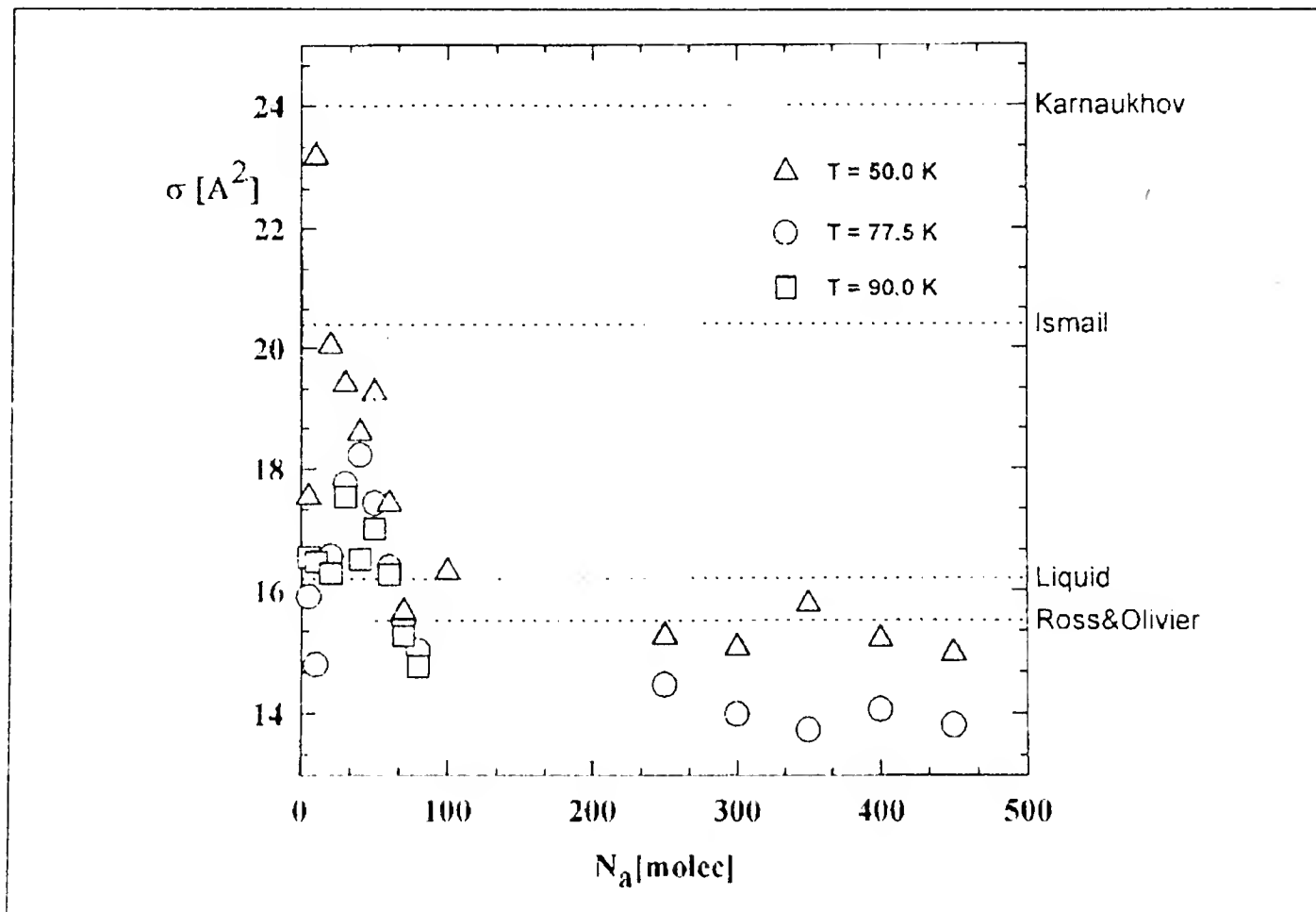
$$\theta(p) = \int \theta^L(p,U) f(U) dU \quad (1)$$



**Figura 12:** Variación de la coárea de oxígeno sobre carbonos amorfos en función del número de moléculas adsorbidas. La monocapa se completa aproximadamente para 90 a 100 moléculas. Los valores indicados han sido tomados de la literatura 31-34 y la indicada como "liq" corresponde al valor obtenido de la densidad del oxígeno líquido.

donde  $p$  es la presión de equilibrio,  $U$  es la energía de adsorción,  $\theta(p)$  es el grado de cubrimiento macroscópico,  $\theta^L(p,U)$  es el grado de cubrimiento sobre una porción de superficie considerada homogénea y  $f(U)$  es la función de distribución de energías de adsorción. En esta ecuación la isoterma local y la función de distribución son incógnitas y la integral no se puede resolver analíticamente salvo para unos pocos casos carentes de interés. La resolución numérica de la ecuación que es del tipo de Fredholm de 2da. especie es posible. Sin embargo, la mayoría de los métodos requieren la definición de algún parámetro de cuyo valor depende fuertemente la solución obtenida. El problema es que dicho parámetro no es una constante universal y no hay modo de determinarlo a priori <sup>22</sup>.

Como la simulación por computadora nos permite obtener la isoterma de adsorción sobre una superficie perfectamente conocida hemos desarrollado un método que permite determinar la función de distribución de energía de adsorción a partir de isotermas de adsorción en sistemas reales. Dado el interés generado por los materiales carbonáceos antes mencionados se ha extendido el modelo de Bernal para representar la estructura de estos materiales. Este modelo que fue originalmente desarrollado para representar la estructura de óxidos amorfos <sup>23</sup> supone que el sólido está compuesto por un empaquetamiento compacto aleatorio de esferas que representan a los aniones. En trabajos previo se ha probado con éxito que también puede emplearse en la descripción de materiales carbonáceos, al menos en lo que respecta a sus propiedades como adsorbentes <sup>24</sup>. En la Figura 4 se muestra como cambia la energía de adsorción sobre una superficie de este tipo poniéndose de manifiesto la falta de periodicidad o de cualquier otro indicio de regularidad. Este modelo puede criticarse seriamente desde el momento en que no tiene en cuenta la estructura "química" del sólido y en consecuencia no es capaz de reproducir las propiedades físicas del sólido salvo su densidad.



**Figura 13:** Coáreas de nitrógeno adsorbido sobre carbones amorfos en función del número de moléculas adsorbidas. La monocapa se completa con 90 a 100 moléculas adsorbidas. Los valores indicados como comparación han sido tomados de la literatura <sup>35-37</sup> y la indicada como "liq" fue deducida de la densidad del líquido.



## ALGUNOS DETALLES DE LAS SIMULACIONES POR EL METODO DE MONTE CARLO

Las simulaciones por este método se pueden desarrollar en una PC en un tiempo relativamente razonable. Por ejemplo, calcular una isoterma de adsorción con 9 puntos en un rango de presiones aceptable insuere unos 2 días en una PC con microprocesador de 66 MHz. Otra limitación está dada por el espacio disponible en el disco rígido. Almacenar las configuraciones equilibradas de 500 moléculas requiere archivos de aproximadamente 15 Mb. Sin embargo todos estos inconvenientes pueden minimizarse optimizando los programas empleados. Mayores detalles y una completa descripción de los programas han sido publicados previamente<sup>25-26</sup>.

Un aspecto crucial, para la realización de simulaciones cuyos resultados sean comparables con los experimentales, lo constituye las interacciones de dispersión entre las moléculas adsorbidas y el sólido y entre ellas. Además deben considerarse las interacciones electroestáticas: cuadrupolo - cuadrupolo, dipolo inducido - dipolo inducido, etc. Algunas de estas interacciones son difíciles de modelar dado que presuponen el conocimiento de la magnitud y ubicación de cargas eléctricas en las moléculas adsorbidas y/o en el sólido.

Generalmente se utilizan potenciales del tipo de Lennard - Jones cuya forma general es, con la energía expresada en Kelvin:

$$U = 4\epsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (2)$$

donde  $\epsilon$  y  $\sigma$  son los parámetros del potencial.  $\epsilon$  define el mínimo del potencial y  $\sigma$  es la distancia a la cual el potencial se anula es decir la distancia de máxima aproximación.

Estos parámetros se calculan para el caso de sitios de interacción diferentes mediante las reglas de combinación o reglas de Lorentz - Berthelot:

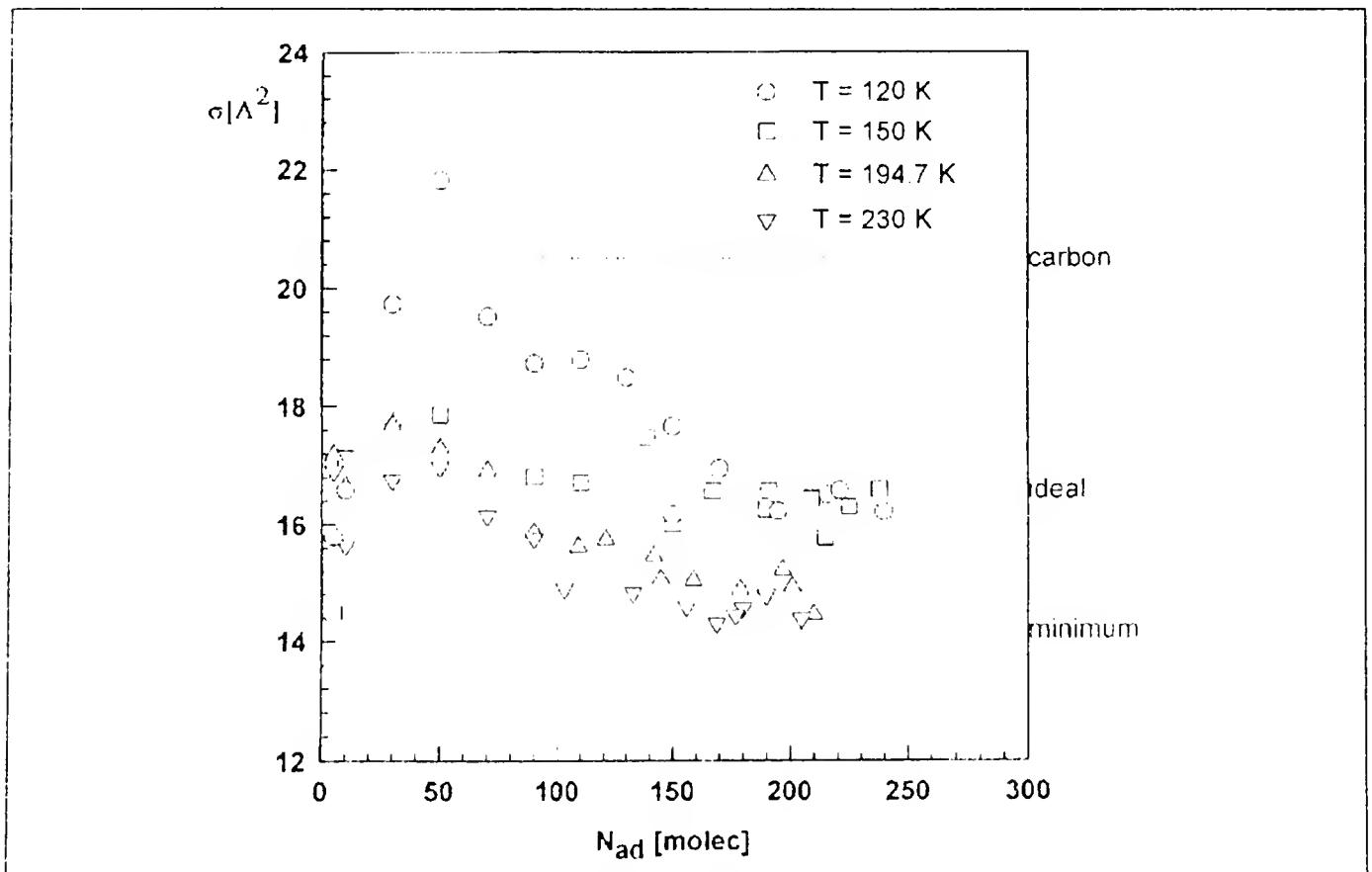


Figura 14: Coáreas de dióxido de carbono sobre carbones amorfos. Los valores indicados como referencia han sido obtenidos de la referencia<sup>30</sup>.

$$\varepsilon_{ab} = \sqrt{(\varepsilon_{aa} \quad \varepsilon_{bb})} \quad (3a)$$

$$\sigma_{ab} = \frac{1}{2}(\sigma_{aa} + \sigma_{bb}) \quad (3b)$$

Sin embargo estas reglas no siempre se cumplen y se ha demostrado que pueden presentar desviaciones muy importantes (hasta un 30%) con respecto a los valores correctos. Es por este motivo que deben confirmarse los valores utilizados. Es posible, a partir de isothermas experimentales, determinar los parámetros adecuados. El método consiste en obtener una serie de isothermas en la región de muy bajos cubrimientos superficiales a diferentes temperaturas. La isoterma de adsorción puede ser escrita como un desarrollo del virial de donde es posible determinar la constante de Henry. Esta constante está directamente relacionada con el 2do. coeficiente del virial gas-sólido el que a su vez está ligado a la energía de interacción de una molécula adsorbida aislada, es decir en ausencia de interacciones laterales. Por otro lado es posible calcular este mismo coeficiente del virial utilizando los potenciales deseados. Se ha desarrollado un método que permite por comparación directa de la dependencia con la temperatura del coeficiente calculado y del experimental, determinar con la temperatura del coeficiente calculado y del experimental, determinar los valores de  $\varepsilon$  y  $\sigma$  adecuados <sup>27-29</sup>.

## COMPARACION DE RESULTADOS EXPERIMENTALES CON SIMULACIONES

El primer punto de comparación que puede establecerse entre las simulaciones y los resultados experimentales lo constituyen las isothermas de adsorción. Si los potenciales de interacción son correctos y los modelos que describen al sólido y al gas adsorbido son adecuados entonces se deben poder reproducir la isoterma de adsorción experimental. Esta capacidad de reproducir los resultados experimentales debe ser independiente de la temperatura y del grado de cubrimiento superficial. En la Figura 5 se comparan las isothermas experimentales de nitrógeno adsorbido sobre grafito en un rango muy amplio de temperatura. Es importante señalar que la coincidencia entre ambos resultados (experimentales y simulaciones) es excelente. En vista de estos resultados se puede asegurar que los potenciales gas-sólido y gas-gas representan adecuadamente a las interacciones que operan en el sistema real. Queda por comprobar si tan buen resultado no es producto de una falla del programa (compensación de errores de programación con errores en el modelado de los potenciales de interacción). Para comprobar que el programa es correcto se debe cambiar de gas de manera que solamente se alteran los parámetros de los potenciales de interacción. En la Figura 6 se muestran las isothermas de adsorción de dióxido de carbono sobre grafito. En este caso se compara resultados experimentales obtenidos en nuestro laboratorio y publicados en la literatura con las simulaciones. Nuevamente el acuerdo es excelente y brinda la prueba definitiva de la bondad de los programas utilizados para las simulaciones.

Otro aspecto del sistema gas-sólido mencionado previamente es el calor de adsorción y su dependencia con el grado de cubrimiento superficial. Lo mismo que para la isoterma de adsorción, si los modelos propuestos son correctos también se deben reproducir los resultados experimentales. En la Figura 7 se muestran los resultados obtenidos sobre una serie de materiales carbonáceos comparados con las simulaciones. La dependencia del calor de adsorción con el cubrimiento superficial que se muestra en la figura es un caso típico de superficie heterogénea.

Para el cálculo de las funciones de distribución se propone un nuevo método que permite, por un lado comprobar la bondad de cualquier método de cálculo desde el momento en que es

posible conocer la superficie con toda precisión y al mismo tiempo determinar la isoterma de adsorción de cualquier gas. Adicionalmente se podrá establecer una escala de heterogeneidad superficial que hará posible la comparación de distintos materiales reales. Brevemente, el método consiste en utilizar las isotermas simuladas para verificar los resultados obtenidos con algoritmos que luego serán aplicados a sistemas reales. Dada la naturaleza del problema matemático planteado por la ecuación (1) se obtienen un conjunto de soluciones posibles. De todas ellas generalmente se propone adoptar la que presenta menor desviación, con respecto a los datos experimentales. Aún así existen ambigüedades insalvables a menos que se utilice otro criterio adicional, es decir, de entre todas las soluciones que presentan desviación aceptable se acepta aquella que mejor reproduzca el volumen de monocapa. Esta cantidad se determina directamente como la constante de normalización de la integral de la ecuación (1) y puede compararse directamente con la obtenida experimentalmente de la isoterma por aplicación de cualquier modelo (por ejemplo Brunauer, Emmett y Teller o mejor conocido como BET).

Dado que el conocimiento de la superficie modelo utilizada en las simulaciones es completo, es posible obtener la distribución de energías de adsorción directamente. Esta distribución debe necesariamente coincidir con la que se obtenga por resolución de la ecuación (1). En la Figura 8 se comparan ambos resultados. El histograma fue obtenido por un método totalmente independiente y la curva por resolución de la ecuación (1) aplicada a la isoterma simulada. En este último caso se utilizaron una distribución gaussiana para las energías de adsorción y la isoterma BET como isoterma local. El ajuste podría mejorarse si se utiliza una distribución más compleja como por ejemplo una doble gaussiana o combinaciones de funciones que sean capaces de presentar más picos. Nuevamente podemos preguntar si la superficie modelo realmente representa a los materiales reales. Como se mostró antes, tanto la isoterma como el calor de adsorción reproducen los resultados experimentales, en vista de este resultado la distribución de energías de adsorción también debería hacerlo. En la Figura 9 se muestra el histograma obtenido sobre una realización de nuestra superficie modelo y se lo compara con las distribuciones obtenidas por resolución de la ecuación (1) aplicada a isotermas de adsorción obtenidas sobre sistemas reales. De todas las curvas solamente una de ellas se aparta un poco del histograma y esto se debe a que la muestra real presenta porosidad lo que hace que los resultados no se puedan comparar.

Otra de las características que diferencia a la adsorción sobre superficies heterogéneas de superficies homogéneas es que en el último caso la adsorción procede de manera de ir completando capa tras capa y no, como en el caso de una superficie heterogénea donde la adsorción ocurre con formación de multicapas aún a bajas presiones. En nuestras simulaciones es posible determinar el perfil de densidad de la fase adsorbida en función de la distancia a la superficie. En la Figura 10 se muestra como para el plano basal del grafito (perfectamente homogéneo) se pueden distinguir sin problemas hasta 3 capas indicadas por máximos de la densidad separados por mínimos bien definidos. En la Figura 11 se muestra los perfiles obtenidos para distintos grados de cubrimiento superficial. Las curvas de esta figura fueron obtenidas a un cubrimiento máximo igual al de la Figura 10. Se observa que aún a cubrimientos bajos la adsorción ocurre de manera que no es posible distinguir entre capas sino que procede con formación de multicapas.

Un aspecto muy importante en los estudios de adsorción física de gases sobre sólidos es la aplicación de este fenómeno para la determinación de la superficie específica de un sólido. Todos los métodos desarrollados consisten en determinar el número de moléculas de gas necesarios para cubrir la superficie con una capa de espesor monomolecular (volumen de monocapa o simplemente monocapa) y luego multiplicar esta cantidad por el área que ocupa cada molécula (coárea) sobre la superficie. La determinación de la monocapa es una cuestión perfectamente establecida y podríamos decir, sin entrar en mayores detalles, que no presenta ningún problema. En cambio la asignación de un área al adsorbato en esta situación (llenado de la monocapa) es algo que presenta problemas. En general, para solucionar este problema se han propues-

to distintos métodos. En primer lugar se puede mencionar el que determina la superficie específica de un sólido por algún método independiente (microscopía electrónica, calorimetría de adsorción de líquidos, etc.) y luego ajustar la coárea para que ambos valores de superficie coincida. Otro método consiste en asignar un valor de coárea a un gas monoatómico (el más empleado es el argón) y luego corregir la coárea de los otros para que los valores de superficie coincidan. La aplicación de estos métodos ha llevado a la propuesta de un número muy grande de coáreas muy diferentes entre ellos.

Dado que en las simulaciones es posible conocer las configuraciones de equilibrio y además las coordenadas de cada molécula como así también sus orientaciones relativas a la superficie, es posible calcular el valor promedio de la coárea. En las Figuras 12-14 se muestran los resultados obtenidos de las simulaciones para oxígeno, nitrógeno y dióxido de carbono. En todos los casos se indican sobre el gráfico algunos de los valores propuestos por diferentes autores<sup>30</sup>. Es posible explicar la dispersión de los valores propuestos basándonos en el hecho que se intenta definir la coárea del adsorbato en la región en la que se completa la monocapa, región que corresponde a la zona en que se observa una mayor variación de la misma. Cuando la cantidad adsorbida es la suficientemente grande, las moléculas más próximas a la superficie adquieren una configuración estable y su coárea no cambia más allá de las fluctuaciones estadísticas propias de nuestras simulaciones. Es por esto que se propone adoptar los valores de coáreas obtenidos en estas condiciones los que, al menos, reproducen una situación más estable.

## CONCLUSIONES

Es evidente que la simbiosis entre experimentación y los métodos de simulación constituye una poderosa herramienta cuyo uso se irá incrementando. Ya es posible, y de hecho nosotros lo hemos hecho, diseñar experimentos con sistemas reales para comprobar los modelos teóricos.

Algo que surge con mucha claridad es la necesidad de producir nuevos modelos que permitan obtener las correspondientes isothermas de adsorción que tengan en cuenta la heterogeneidad superficial y los cambios de coárea del adsorbato en función del grado de cubrimiento entre otros.

## AGRADECIMIENTOS

El autor es Investigador de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC) y Profesor Asociado de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). El proyecto de investigación es financiado por CONICET, CIC y UNLP. También se agradece a la Dra. Lydia E. Cascarini de Torre por la revisión crítica del manuscrito.

## REFERENCIAS

1. E. J. Bottani, J. L. Llanos and L. E. Cascarini de Torre, Carbon 27 (1989) 531.
2. J. G. Dash, Films on Solid Surfaces, Academic Press, 1975.
3. J. G. Dash and J. Ruvalds (Eds.), Phase Transitions in Surface Films, Nato Advanced Study Institutes Series, Plenum press, New York and London, 1980.
4. Y. Grillet, F. Rouquerol and J. Rouquerol, J. Chim. Phys. 78 (1977) 778.
5. J. Rouquerol, S. Partyka and F. Rouquerol, J. Chem. Soc. Faraday Trans. I, 73 (1977) 306.
6. Y. Grillet, F. Rouquerol and J. Rouquerol, J. Phys. 10 (1977) C4.

7. L. E. Cascarini de Torre, J. L. Llanos and E. J. Bottani, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 53 (1988) 251.
8. J. P. Coulomb, *Phase Transitions*, 30 (1991) 69.
9. M. Roth and R. D. Etters, *Phys. Rev. B*, 44 (1991) 6581.
10. A. Thomy et X. Duval, *J. Chim. Phys.* 67 (1970) 1101.
11. Y. Grillet, F. Rouquerol and J. Rouquerol, *Thermochemica Acta* 148 (1989) 191.
12. N. Metropolis, A. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller and E. Teller, *J. Chem. Phys.* 21 (1953) 1087.
13. G. Cicotti, D. Frenkel and I. R. McDonald, *Simulations of Liquids and Solids*, North Holland, 1990.
14. J. M. Haile, *Molecular Dynamics Simulation*, John Wiley & Sons, 1992.
15. M. P. Allen and D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*, Oxford Science Publications, 1991.
16. D. Nicholson and N. G. Parsonage, *Computer Simulation and the Statistical Mechanics of Adsorption*, Academic Press, 1982.
17. W. A. Steele, *The Interaction of Gases with Solid Surfaces*, Pergamon press, 1974, capítulo 2.
18. E. J. Bottani, *Industria & Química* 315 (1994) 41.
19. M. Jaroniec and R. Madey, *Physical Adsorption on Heterogeneous Solids*, Elsevier, 1988.
20. W. Rudzinski and D. H. Everett, *Adsorption of Gases on heterogeneous Surfaces*, Academic Press, 1992.
21. M. Suzuki (Ed.), *Fundamentals of Adsorption*, Elsevier, 1993.
22. E. J. Bottani and L. E. Cascarini de Torre, *Afinidad* 41 (1984) 156.
23. V. A. Bakaev and W. A. Steele, *Langmuir* 8 (1992) 1379.
24. L. E. Cascarini de Torre and E. J. Bottani, *Langmuir* 11 (1995) 221.
25. E. J. Bottani and V. A. Bakaev, *Langmuir* 10 (1994) 1550.
26. E. J. Bottani, V. A. Bakaev and W. Steele, *Chem. Eng. Sci.* 49 (1994) 2931.
27. M. J. Bojan and W. A. Steele, *Langmuir* 3 (1987) 1123.
28. E. J. Bottani, L. Ismail, M. J. Bojan and W. A. Steele, *Langmuir* 10 (1994) 3805.
29. L. E. Cascarini de Torre, E. S. Flores, J. L. Llanos and E. J. Bottani, *Langmuir* 11 (1995) 4742.
30. R. Sh. Mikhail and E. Robens, *Microestructure and Thermal Analysis of Solid Surfaces*, John Wiley & Sons, 1983, Apéndice C.
31. Y. P. Joshi and D. J. Tildesley, *Surface Sci.* 166 (1986) 169.
32. J. Smith, *J. Phys. Chem.* 69 (1965) 3587.
33. S. Brunauer, *J. Coll. Interf. Sci.* 45 (1973) 27.
34. A.L. McClellan and H. F. Harnsberger, *J. Coll. Interf. Sci.* 23 (1967) 577.
35. S. Ross and J. P. Olivier, *On Physical Adsorption*, Interscience Pub, 1964.
36. A. P. Karnaukhov, *J. Coll. Interf. Sci.* 103 (1985) 311.
37. I. M. K. I000smail, *Carbon* 28 (1990) 423.



## **LA SUPERACION DEL MODELO LINEAL DE ORGANIZACION**

*Eduardo A. Castro*

Cequinor, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas,  
Universidad Nacional de La Plata, Calle 47 y 115, C. C. 962,  
La Plata 1900, Argentina.  
E-mail: castro@nahuel.biol.unlp.edu.ar

### **RESUMEN**

La aparición de nueva formas de producción, comercialización y competencia entre las empresas genera la necesidad de adoptar diferentes formas de organización. Se analiza la posibilidad de establecer un modelo reticular de organización que suplante al clásico modo lineal que al presente está superado por los mismos acontecimientos. En particular, se discuten el papel central que juega la innovación así como la definición de los criterios de excelencia.

### **ABSTRACT**

The appearance of new production, commercialism and competitiveness forms among enterprises gives rise to the need to adopt different organizational ways. It is analysed the possibility to set up a network model of organization which should substitute the lineal one being superseded to day by the very facts. Particularly, it is discussed the central role being played by the innovation as well as the redefinition of excellence criteria.

### **INTRODUCCION**

Los dirigentes y profesionales que se desempeñan exitosamente en las distintas actividades de la vida contemporánea, sean ellos ejecutivos de grandes empresas, hombres de negocios, ad-

ministradores de la res pública, consultores, políticos o sindicalistas, deben desarrollar la capacidad esencial de saber "leer" las situaciones que ellos intentan organizar y/o dirigir.

Esta capacidad usualmente se desenvuelve a través de un proceso básicamente intuitivo que se aprende y consolida por medio de la experiencia y una natural habilidad innata. Aunque a veces una persona puede afirmar que necesita saber que pasa en relación a un cierto asunto o lograr el manejo de una situación, el proceso de alcanzar una apropiada lectura de esas realidades a menudo se concreta a un nivel casi subconsciente. Por tal razón, habitualmente se cree que los dirigentes y profesionales aptos para el ejercicio de sus quehaceres específicos nacen con esas capacidades (en vez de considerar que ellas pueden adquirirse) y así aquellos serían poseedores de una suerte de poder mágico para comprender y afrontar adecuadamente las situaciones y problemas que deben resolver.

Sin embargo, analizando en mayor profundidad el proceso intrínseco de manejos y resoluciones situacionales, se puede comprobar que esta clase de mística y milagroso poder se basa fundamentalmente en la habilidad para desarrollar apreciaciones más amplias y generales de las situaciones objeto de consideración. Los lectores habilidosos desenvuelven esa tan peculiar capacidad de analizar las situaciones mediante la ayuda de varios escenarios posibles y así planear las acciones necesarias y consecuentes que emergen de las lecturas adecuadas generadas a partir de tales ópticas diversas.

Se puede constatar así que ellos poseen la capacidad de mantenerse alertas y flexibles, suspendiendo algunos juicios inmediatos de carácter reactivo, toda vez que ello sea posible hasta que pueda generarse una visión de la situación de naturaleza más abarcativa y comprensible. Esto se acompaña de la convicción de que las nuevas perspectivas a menudo nacen cuando uno lee una cierta situación desde nuevos ángulos y que una lectura más variada puede crear un rango más amplio y diversificado de posibilidades de acciones consecuentes.

Por el contrario, los dirigentes y administradores menos efectivos parecen interpretar todos los asuntos desde un punto de vista fijo. Como resultado de esta actitud estática frecuentemente ellos chocan contra la dura realidad, incapaces de sortear adecuadamente los obstáculos que van apareciendo en el diario quehacer profesional y administrativo. Así, sus acciones y comportamientos son comúnmente rígidos e inflexibles, dando lugar a un sinnúmero de conflictos que en muchos casos serían evitables.

Existe una estrecha vinculación entre este proceso de lectura de la vida organizacional y el proceso conocido por la denominación de "análisis organizativo". Al análisis formal y el consecuente diagnóstico acerca de las organizaciones, al igual que el proceso de lectura, siempre se basa en la aplicación de alguna clase de teoría a la situación objeto de estudio y consideración. Esto es así pues las teorías, al igual que las lecturas situacionales, son interpretaciones de la realidad. Nosotros teorizamos o leemos situaciones en la medida que formulamos imágenes y explicaciones que nos ayudan a otorgarle un sentido coherente de su naturaleza fundamental. En consecuencia, un análisis efectivo, al igual que una lectura provechosa, reside en ser capaz de hacerlo de manera que se lleguen a tener en cuenta teorías diversas (y hasta opuestas) y explicaciones alternativas, en vez de estar rígidamente comprometido con una perspectiva única y fija.

Nuestras teorías y racionalizaciones de la vida organizacional se basan en metáforas que nos llevan a ver y comprender a las organizaciones en modos diferenciados y siempre parciales. Debe tenerse en cuenta que las organizaciones conforman fenómenos complejos, paradójales y aun contradictorios, que pueden ser analizados y comprendidos de muchas maneras diferentes. En consecuencia, no se puede pretender que una única perspectiva brinde la respuesta total y una imagen acabada y completa del fenómeno organizativo. A partir del empleo de distintas imágenes para comprender el carácter complejo y multifacético de la vida misma de una organización, uno puede llegar a ser capaz de diseñarlas e implementarlas según modos tales que eran impensables hasta hace muy poco tiempo.



## ORGANIZAR LA INNOVACION

### El Modelo Lineal de Organización

Desde los mismos comienzos del capitalismo, la innovación (I) se ha posicionado y mantenido en el mismo centro del proceso de crecimiento. Paradojalmente, ello ha provocado un manifiesto desconocimiento de aquella, ya que no se la consideraba objeto de un necesario análisis. Afortunadamente, en la actualidad la avalancha de acontecimientos que se precipitan sobre nosotros ha cambiado la situación. Los trabajos teóricos sobre la I se multiplican en un intento por asir aquello que podemos denominar “el orden de lo inasible”. Y los mismos sectores centrales de estos procesos (dirigentes, empresarios, políticos, administradores, etc.) se adhieren manifiestamente a esta noción. Así, la I se constituye en una palabra que denota orden, una concepción imprescindible para poder descifrar e inteligir una realidad emergente, aquella asociada a un nuevo orden económico.

El pasaje de una situación de franca indiferencia a una de adhesión casi confesional no está exenta de riesgos. El primero de ellos posee un carácter bastante deficitario en cuanto al conocimiento de los procesos involucrados. Esto significa que estamos basándonos en una imagen lineal de organizar la I. Este modelo se basa en la conformación de un cierto número de etapas que inexorablemente se encadenan unas con otras a la manera de un proceso causa-efecto dos a dos. Sea que la estimulación inicial para empezar el proceso esté del lado de la oferta o de la demanda, en todo caso uno se representa una idea que va tomando cuerpo progresivamente para conducir finalmente hacia un producto final que sea convincente para quien lo emplee y/o consume.

Esta simple y común distinción entre la idea original y su materialización soporta y fundamenta toda la construcción conceptual del modelo lineal. Ella se fundamenta en la convicción que existe una diferencia radical entre la Ciencia que produce los conocimientos formales y abstractos y toda la Técnica abocada a la elaboración de los bienes materiales. Este modelo propone el principio según el cual es posible distinguir nítidamente entre los conocimientos fundamentales y los desarrollos aplicativos. Los primeros son de una naturaleza más fundamental y más difícilmente apropiables que los segundos. De esta forma, se establece una suerte de oposición radical entre el universo de la investigación, donde prevalecen los valores ideales tales como el desinterés por lo material, la curiosidad como fin en sí misma y la búsqueda de la verdad como principio rector esencial, y el mundo de la industria y el comercio, donde, por antítesis a lo anterior, imperan como leyes fundacionales el logro del mayor beneficio posible, el pragmatismo a ultranza y la eficacia total. Por otra parte, este modelo organizativo establece la existencia de un espacio infranqueable entre el industrial que ofrece un producto al mercado y el cliente que lo adquiere, quedándole a este último la única posibilidad de aceptar o rechazar aquello que el primero le propone.

Se puede considerar que este modelo ha venido resistiendo los embates del paso del tiempo y los incesantes cambios por la sencilla razón que él mismo ha creado las separaciones y compartimentalizaciones aseguradoras de su propia subsistencia: los investigadores en sus laboratorios investigando y poseyendo las ideas básicas, los industriales aplicando esos conocimientos y produciendo los bienes materiales, los comerciantes actuando de intermediarios y ofreciendo los productos y los consumidores escogiendo y haciendo valer sus preferencias. Cada cual a lo suyo y todo el mundo feliz y contento!!

### El Modelo Reticular

Sin embargo, en la actualidad, este modelo se revela inadecuado y sus límites se van cons-

tituyendo en escollos que hacen cada vez más difícil adaptarse a una realidad que demanda, y sugiere a la vez, otra manera de organización. La experiencia de los distintos actores y algunos valiosos aportes de los sociólogos y economistas así lo demuestran: la I. ese proceso errático que muchas veces conduce a la obtención de nuevos productos y/o procedimientos que satisfacen una demanda que ellos mismos en gran parte han contribuido a generar, sigue un modelo ya no lineal sino del tipo reticular; constituido básicamente de retroacciones, iteraciones, compromisos, adaptaciones y negociaciones. La I no se caracteriza en el actual contexto socio-económico por propuestas y cursos de acción donde cada uno de los participantes principales tiene bien definido su papel, realiza su trabajo del mejor modo posible y pasa la posta al corredor que sigue, desinteresándose en más por lo que vendrá: el investigador partiendo en esta carrera imaginaria en primer término, luego el ingeniero se lanza raudamente a materializar el producto y el comerciante emprende el tramo final que deberá conducirlo triunfalmente a los brazos del cliente que lo espera ansiosamente.

La I se constituye en un nuevo principio de inteligibilidad en el campo de la competencia económica, donde la apuesta fundamental es la construcción y la excelencia de los mercados. Tres palabras claves sirven para caracterizar las peculiaridades centrales de este nuevo espacio concurrencial: personalización, concepción integrada de bienes y reactivación.

Personalizar una prestación significa emprender una estrategia de segmentar los mercados de manera tal que pueden emerger las demandas diferenciadas. La integración es una necesaria consecuencia de lo anterior: cada elemento constitutivo del producto o servicio final no es concebido separadamente sino que al mismo tiempo que el producto final, respecto del cual aquel se fundamenta. En cuanto a la reactivación, ella es la expresión misma de la nueva forma de concurrencia: el mercado es más cambiante y turbulento que lo que cada firma se pueda esforzar para reconfigurarse y adaptarse a las nuevas circunstancias. La empresa debe establecer y brindarse los medios para reaccionar rápidamente si ella no quiere quedar rezagada y verse confrontada con una demanda puesta en forma y estilo por sus competidoras.

Estos tres imperativos conducen a la instauración de ciertas formas de concurrencia que se plasman en los modelos organizacionales originales. Las cooperaciones proliferan y disuelven las fronteras habituales, ya que ellas remontan la contracorriente hacia los laboratorios y se propagan cuesta abajo hacia los consumidores.

Dentro del contexto tradicional (i.e. lineal), el consumidor es un ente exterior al mundo de las empresas, que se esfuerzan por inducirlo a comprar sus productos. Desde el mismo momento en que la I entra en escena esta visión se revela como insuficiente. Todos los estudios emprendidos en torno a este asunto señalan un fenómeno de tipo masivo: el nuevo producto se optimiza y alcanza su configuración final por interacciones y retornos sucesivos entre la empresa y el destinatario, el cual se encuentra asociado desde muy temprano a su definición.

Esta clase de cooperación constituye un aspecto clave de la resultante final. Desde el punto de vista del industrial, esto es válido en todo modelo y prestación de servicios, donde prevalecen relaciones muy estrechas entre el prestatario y el usuario, lo cual se proyecta incisivamente sobre la industria manufacturera. Pero los procesos cooperativos no se agotan en esta instancia. Algunos estudios empíricos destinados muy particularmente a las alianzas tecnológicas muestran que ellas se multiplican y no solamente en los sectores de la alta tecnología. Varios campos, tales como la química, los equipos eléctricos pesados, la energía y el automotor se encuentran igualmente comprendidos en este movimiento.

Este gran aumento de cooperaciones no constituye la simple extensión de prácticas ya existentes. La cooperación entre distintas firmas pueden en efecto tener dos significaciones radicalmente distintas. Coloquémonos dentro de la óptica del modelo lineal de organización. Cada empresa determina sus propios programas de I. Como ella no dispone por sí misma de todas las capacidades de las cuales posee una necesidad cierta para implementar su programa de I, ella tiene la opción de elegir entre las tres posibilidades siguientes:

- a) adquirir los medios recurriendo al mercado (externalización)
- b) desarrollar los recursos (internalización), y
- c) apelar a la cooperación.

Cualquiera sea la vía que se elija, desde el punto de vista del contenido, la I es la misma. Cuando una empresa, por ejemplo, escoge la alianza, ella no tiene en cuenta solamente los criterios puramente economicistas: la minimización de los costos y los riesgos (que en la colaboración se pueden compartir), la apropiación de los resultados (las firmas optan por cooperar si la captación de las rentas producidas por la cooperación se encuentran facilitadas), el acrecentamiento del poder del mercado (cuando la alianza origina un poder de monopolio). Cada empresa sabe lo que quiere y está asegurada dentro de los límites de su propia competencia: las firmas que cooperan forman una alianza por razones que nada tienen que ver con la dinámica propia de la cooperación, puesto que el quehacer conjunto no tiene ninguna influencia sobre el contenido de lo que cada una hace.

Desde el punto de vista del modelo de organización reticular, las alianzas entre las diferentes firmas se inscriben dentro de una concepción radicalmente distinta, debido a la fuerza de las variadas formas de competición que se imponen a los actores (i.e. las empresas). La personalización hace problemática la definición rígida de los programas donde uno decide el destino tanto como la delimitación a priori de los recursos a movilizar. La exigencia de la integración presupone que todos los miembros estén íntimamente asociados en la concepción global y que sus aportes sean definidos al mismo tiempo que se elabora el producto final. En cuanto a la reactividad, ella implica que muy rápidamente las colaboraciones deban generar respuestas originales. Por todas estas razones, la cooperación se inserta desde el mismo comienzo del proceso en su propio centro de concepción. Ella no resulta de una decisión tomada una vez que se fijaron los proyectos, ya que en este tipo de concepción organizativa, el programa de I es la consecuencia de las cooperaciones mutuas, en vez de ser la causa de aquellas. Las cooperaciones constituyen un instrumento de aprendizaje colectivo, al término del cual se fijan, mediante los procesos de interacciones, compromisos socio-tecnológicos y adaptaciones mutuas, el contenido mismo de la I, el cual está enteramente determinado por las alianzas celebradas. Debido al hecho de que lo producido es original, único e independiente del camino recorrido, es dable prever la emergencia de una situación de monopolio por razones propias de su conformación, las cooperaciones se constituyen a menudo entre participantes que poseen competencias y capacidades complementarias antes que similares o sea que las alianzas verticales son preferidas a las de tipo horizontal

## **EL CRECIMIENTO DE LOS EMPRENDIMIENTOS COOPERATIVOS**

La misma tendencia de aumento se observa en el terreno de las cooperaciones entre firmas industriales y laboratorios académicos, universidades y organizaciones vinculadas a la investigación científico-tecnológica. Esto puede apreciarse a la luz de los análisis cuantitativos que en los países de avanzada se ofrecen respecto de los contratos y proyectos conjuntos de investigación, desarrollo y aplicación. Un hecho verdaderamente significativo es que los investigadores industriales ahora publican masivamente sus hallazgos en revistas académicas de primera calidad. A juzgar por el número de artículos primarios de investigación impresos, numerosas son las empresas que han alcanzado un manifiesto desarrollo en el campo de la investigación pura y aplicada, logrando un nivel de excelencia similar al de las universidades de dimensiones medias. En términos de los descriptores usuales que miden el impacto de estas publicaciones, muchas superan las más prestigiosas de los departamentos universitarios de primer nivel. La cons-

tatación es bien clara y precisa: no sólo las empresas forman alianzas con las universidades, sino que muchas de aquellas adoptan un sinnúmero de usos y costumbres de éstas.

Se podrían sumar otros indicadores, destacando los copatentamientos y la existencia de laboratorios mixtos. La partición en categorías y clases inducidas por el modelo lineal de organización se ha ido disipando en favor de prácticas adecuadas. La oposición entre ciencia y técnica? Superada ampliamente en la actualidad por el hecho fehaciente que ciertos objetos, como por ejemplo un electrodo enzimático, es una poderosa herramienta de investigación que ha renovado ciertas teorías y al mismo tiempo produce un medio valioso como dispositivo de producción. Frontera infranqueable la constituida entre el mundo de la ciencia cultural pura y el ámbito de la economía? Ya va dejando de existir, puesto que los científicos apelan al registro de sus patentes y los investigadores industriales divulgan sus resultados y tienden a adoptar modelos académicos. Es del todo evidente que una imagen de organización se va imponiendo: en lugar de divisiones rígidas y enfrentamiento de partes van generándose nuevos espacios mixtos donde puedan ubicarse apropiadamente todos los actores a través de negociaciones locales y que alcancen a compatibilizar los intereses y proyectos diferentes.

## **NUEVOS ESPACIOS COOPERATIVOS**

La construcción de un nuevo espacio cooperativo mixto donde el mundo académico y el ámbito industrial se fusionen es la condición y al mismo tiempo la consecuencia de la exigencia de la cooperación y el aprendizaje que la justifica. Porqué razón algunos industriales se han lanzado a publicar intensivamente? Para poner de manifiesto su condición de científicos plenos que respetan el juego académico de la divulgación, actitud ésta que entraña la gran ventaja de facilitar el acceso a mejores laboratorios y de abrir un vasto campo de cooperaciones y aprendizaje. Porque las universidades entregan las patentes? No solamente para protegerse sino también para señalar sus competencias y capacidades, y con ello poder delimitar los espacios que ellas mismas se encuentran prontas a explorar sin segundas intenciones con otros partenaires.

Cómo es posible que una firma se avenga a administrar cooperaciones amplias, abiertas y confiadas, permitiendo al mismo tiempo que los otros participantes tengan la posibilidad de abandonarlas para explorar otras eventuales alianzas? Este es un verdadero dilema que genera la dinámica de las retroacciones reticulares. Esta mezcla de confianza y cálculo especulativo no facilita en verdad tal clase de emprendimientos. Por ello, las empresas buscan superar este riesgo creando nuevas formas de organización mediante procesos que mucho tienen de carácter exploratorio.

## **INVESTIGACION Y DESARROLLO**

Tomemos el caso de la investigación científica y el desarrollo técnico. La I no nace siempre exclusivamente en el ámbito propio del laboratorio de investigación básica. Sus orígenes son en general múltiples: usuarios, contratistas, ingenieros de fabricación, comerciantes y los mismos investigadores. Mas en un momento u otro, es casi inevitable que se recurra al laboratorio para que en este lugar se tenga el aporte original y renovador. Por este motivo, muchas empresas optan por crear sus propios laboratorios internos en vez de subcontratar los estudios necesarios en la universidad. Con esto se consiguen cumplimentar dos finalidades esenciales: expandir sus competencias y capacidades y tener acceso propio al ámbito de la investigación académica. En desmedro de los servicios que pueda prestar y de las utilidades que alcance a generar directamente, un centro de investigación es el precio que paga una empresa para insertarse en el ámbito científico y tecnológico así como un modo propio de movilizar lo que produce.

Esta doble función conlleva ciertas derivaciones y posibles desvíos. Uno de ellos es que tal centro de investigación privilegie sus relaciones exteriores y se academice, apartándose de la firma que lo sostiene y alberga. Otro es que otorgue preferencia a sus asociados internos y sea incapaz de movilizar recursos externos. En verdad, el equilibrio necesario que se busca poder concretar, propio de la tensión entre exploración y explotación, nunca se llega a plasmar totalmente. A lo sumo, se va generando por medio de una combinación sutil de los laboratorios centrales encargados de mantener las relaciones y vinculaciones tanto en el interior como en el exterior y los laboratorios de división próximos a los departamentos, las unidades de producción y los clientes.

El equilibrio igualmente pasa por la distinción, ahora podemos llamarla clásica, entre los programas tecnológicos y los proyectos de desarrollo. Los primeros se sitúan en el largo término y están destinados a asegurarle a la empresa la posesión de las competencias (habilidades, información, conocimiento, datos, etc.) que, habida cuenta de sus orientaciones estratégicas particulares, le serán necesarias a aquella para el ejercicio exitoso de su actividad. Los segundos tienen por objeto reagrupar los conjuntos de operaciones, estando éstas bien definidas pero sin necesidad de movilizar a los equipos de investigación, con el fin de alcanzar un objetivo industrial bien definido y preciso, en el contexto de un lapso apropiado dado por un costo fijo. A fin de manejar y administrar la contradicción inevitable entre los programas tecnológicos, financiados en base a un presupuesto central, y los proyectos tecnológicos, sostenidos económicamente por los clientes internos, numerosas empresas han servido la dirección operativa y la dirección funcional de la investigación y el desarrollo.

La primera ejecuta los programas tecnológicos y participa en los proyectos de desarrollo con los otros actores de la empresa, mientras que la segunda coordina la definición de los programas, se asegura que los procedimientos sean seguidos apropiadamente para poder definir, y al mismo tiempo poner en ejecución, los proyectos y conducir las evaluaciones pertinentes. La dirección funcional a menudo está estrechamente adjuntada al gobierno de la empresa, o sea, bastante próxima a los directores que deciden las macro-orientaciones. Tal disposición organizativa hacen más fácil y eficiente la articulación entre la exploración de las competencias y su explotación consecuente, creando, manteniendo y optimizando retículos externos e internos en el sentido de un espacio estratégico unificado.

## CONCLUSION

El pasaje de un modelo lineal a otro de retroacciones en retículos, necesariamente lleva a tener que redefinir los criterios de excelencia en una empresa. En el primer caso, el éxito está medido y guarda relación directa con un determinado monto de inversiones en investigación y desarrollo y al número de patentes generadas. La I se hace visible y cobra entidad propia luego que se producen los nuevos conocimientos y se protegen las invenciones. En el segundo caso, la firma que triunfa es aquella capaz de generar retículos y de establecer cooperaciones en las cuales los clientes ocupan un lugar central y tienen una temprana intervención en el proceso de concepción. Asimismo, es aquella que materializa formas de organización centradas en los grupos de proyectos interdisciplinarios y colocando a la I en el mismo centro de sus preocupaciones estratégicas de la dirección general.

Un ranking establecido según la lógica del modelo lineal se reduce a una clasificación efectuada en base al orden del volumen del presupuesto invertido en investigación y desarrollo y/o el portafolio de patentes. Si se considera un modelo en red, esta clasificación es más compleja, pues en esta nueva concepción las firmas están ubicadas en un espacio multidimensional, midiéndose no sólo la intensidad de las colaboraciones generadas sino también la aptitud para insertarlas dentro de las formas de competición económica, donde la capacidad para construir y manejar adecuadamente los mercados es el recurso estratégico de mayor importancia.



## WHAT INDUSTRIAL TOPICS ARE NOT CURRENTLY LEARNED IN UNIVERSITIES?

*E. Fernández; J. M. Andrade; A. Carlosena;  
S. Muniastegui and D. Prada*

Departamento de Química Analítica, Universidade da Coruña  
A. Zapateira s/n 15071 La Coruña, Spain.

*and*

*L. E. Cascarini de Torre*

Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA)  
and Comisión de Investigaciones Científicas Pcia. Buenos Aires.  
Casilla de Correo 16, Sucursal 4, 1900 La Plata, Argentina.

### ABSTRACT

When Chemistry graduate students leave the University they have a lack of knowledge about what they will find in the industrial arena. They have a quite poor or even none knowledge about management styles, human motivation, encouragement, quality circles, interdisciplinary task forces and even some basic economics. These facts will influence their professional careers. In this paper several ideas are discussed, concerning topics that could be considered as adequated to be learned at the final course of the career.

### RESUMEN

Cuando los graduados en Química terminan la Universidad desconocen que es lo que encontrarán durante el ejercicio profesional en el área industrial. Ellos poseen un muy pobre y en algunos casos, total desconocimiento sobre temas tales como: estilos de conducción, motivación, círculos de calidad, grupos de trabajo interdisciplinarios y aún conceptos básicos de economía. Estos hechos influirán en su desarrollo profesional. En este trabajo se discuten algunas

ideas referidas a temas que pueden considerarse como adecuados para ser enseñados en un curso final de la carrera.

## INTRODUCTION

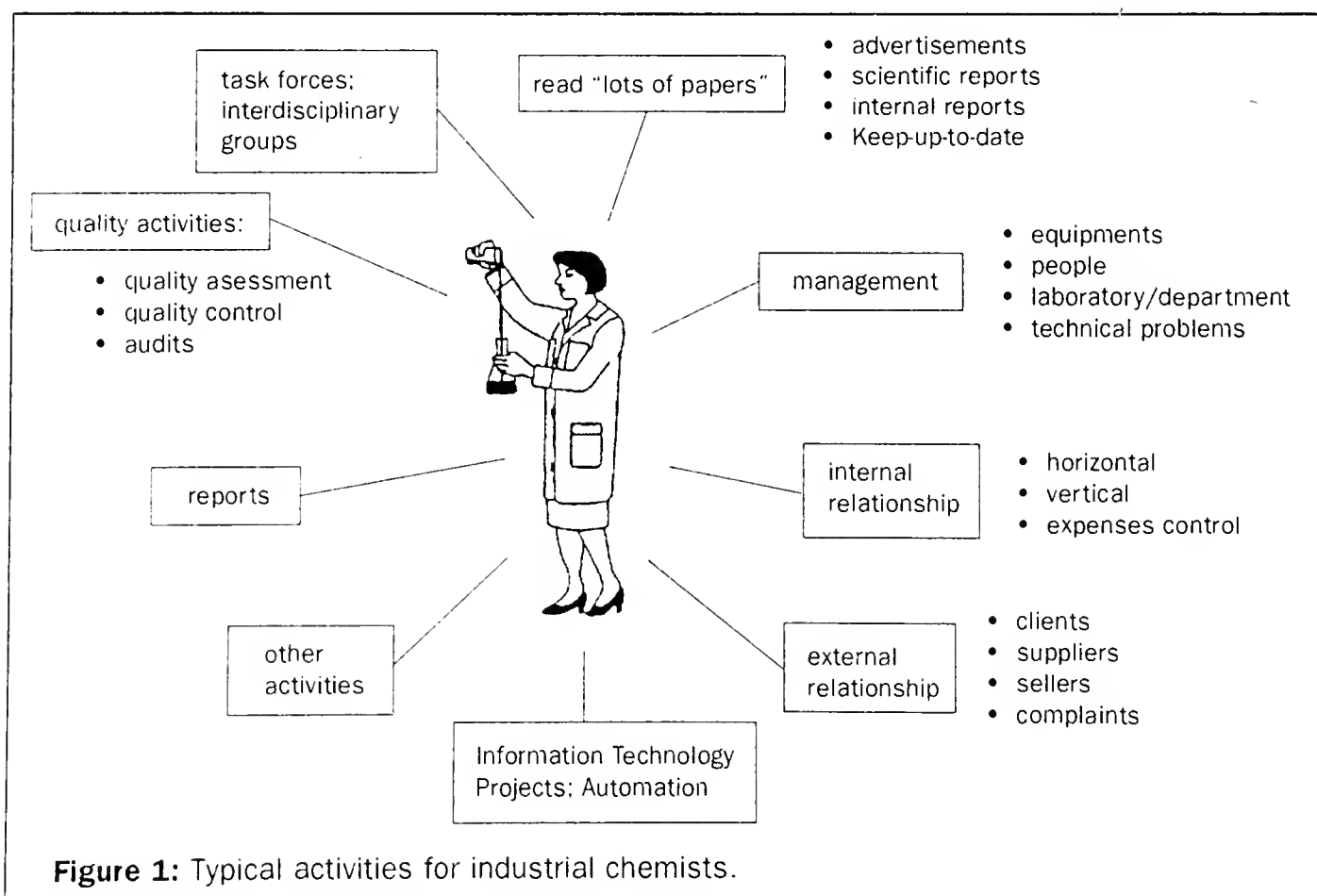
Are young chemists prepared to face industrial challenges? This is an important question to be addressed. Surely, there will be many answers. Each of us would pose different gaps accordingly with our particular experience. Even, if you are focused in analytical, organic, inorganic or physical-chemistry, you could find many themes to be included in young chemists' curricula.

There is an important discussion about teaching general-broad areas or creating narrower specialties. Probably none of the two options is adequate. The best way would be to develop broad disciplines combined with specialization courses (e.g., chemometrics applied to regression problems; sample treatment in absorption spectrometry, etc.).

The main idea to be retained is that young students should be able to think and to reason<sup>1</sup>. They must learn, among other items, how to face analytical and chemical problems; how to develop a work strategy; how to schedule their time, resources, efforts, etc.

Of course these are not simple problems and we feel that students should be, at least introduced to them. How often have you noticed that it is not the most brilliant student but the hard-worker who succeeds?

In our opinion, actual situations can be introduced in current subjects but not as routine exercise. Practical cases have their importance and they could be considered in final courses of the career. Introducing practical cases presents several advantages. This method encourages students' cooperation between themselves to solve real problems (e.g. discuss costs and benefits) and makes them to feel they are employing what they have learnt. Moreover, students are allowed to be creative and imaginative and open-minded behaviors are shaped.





## INDUSTRIAL VS. ACADEMIC CAREERS

There are important differences between what industrial and university chemists do. Academia people distribute their time between classes and research laboratories. Besides, present days demand more activities related to management and to look for funds either from governmental and/or private sources. Nevertheless in the industrial arena activities are much more different. Figure 1 shows a summary of these activities.

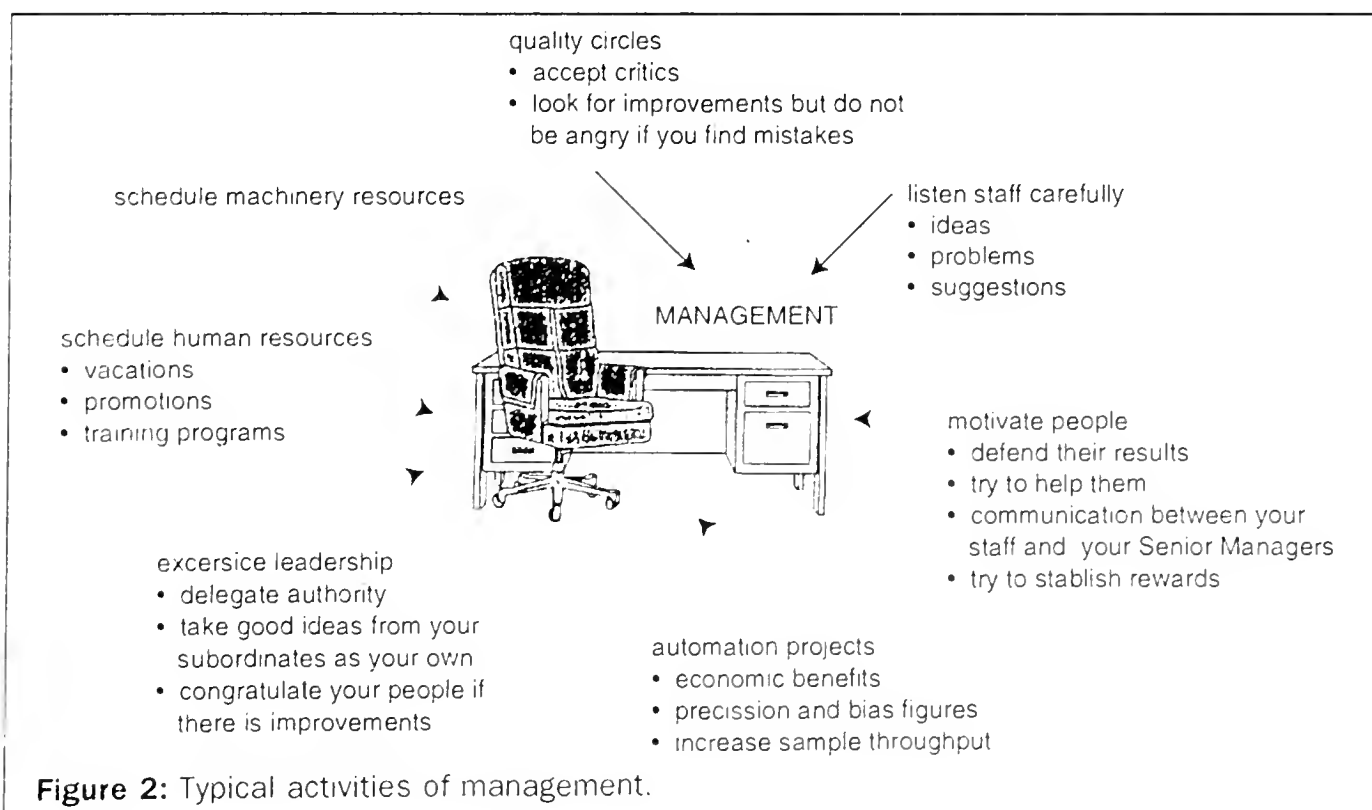
It can be seen that industrial chemists should face many problems not currently taught in universities. Some of them are: basic financial ideas; psychology and management, human relationships; scheduling laboratory or department resources as well as his/her own time and activities. Other topics are linked with professional careers such as disciplines not studied in academia (information technology, special products, manufacturing processes, etc.) evaluation of projects, automation and/or analytical systems.

## HUMAN ACTIVITIES: MANAGEMENT

From the above paragraphs and Figure 1, it can be followed that most of the university-industry gaps would arise from a lack of understanding, even knowledge of the behavior theories<sup>2</sup>. We have assumed high school and university people are already educated in the broad meaning of the word. The very disappointing fact is that it is not necessary true. Repeatedly it is found that recent graduates are not capable to communicate their ideas, to defend their opinions and to sharply define problems and solutions, even to listen other's opinions.

It has been assumed that chemists know how to deal with people simply because of their higher education. Unfortunately this is not always true. We should examine ourselves trying to answer questions like the following ones. Do we know how to motivate our subordinates? Do we use power or authority to organize our department?

Even if we are trying, to improve ourselves in this area, how are we learning? By the trial and error technique? Do you recognize there are several management books about which we have never heard?



We believe that one of the most important tasks for industrial chemists is management. In this discussion, we are not considering typical Research and Development departments but first-line production areas. It must be stressed that management is vital to achieve good department results. Figure 2 shows typical management activities.

### TOTAL QUALITY OR QUALITY ASSURANCE

Most of young chemists know nothing or have a quite vague idea about quality. In this respect they could think that quality activities are simply like work orders. Quality Programs will fail if Quality is considered as just a system of rules and/or assessment activities <sup>2,3</sup>.

Quality activities are like a philosophy of life. In industry they are intended to:

- Look for problems just before they appear

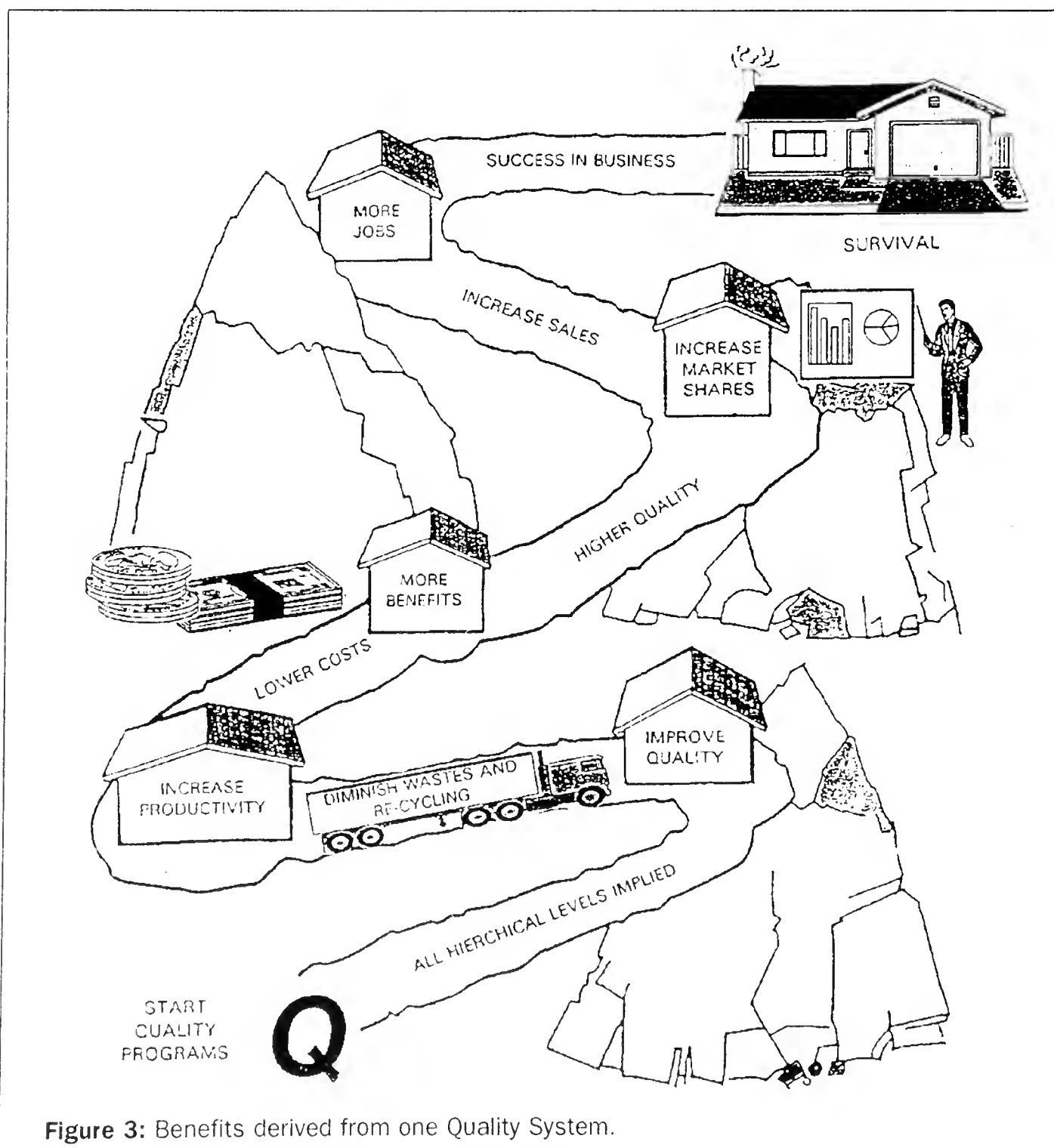


Figure 3: Benefits derived from one Quality System.

- Improve our activities, better manufacturing activities, better precision and accuracy figures, etc.
- Reach client satisfaction
- Get more benefits avoiding re-cycling, wastes, etc. (See Figure 3 that has been adapted from ref. 4)
- Integrate production, management and economic activities in industries. This is the so called global manufacturing concept

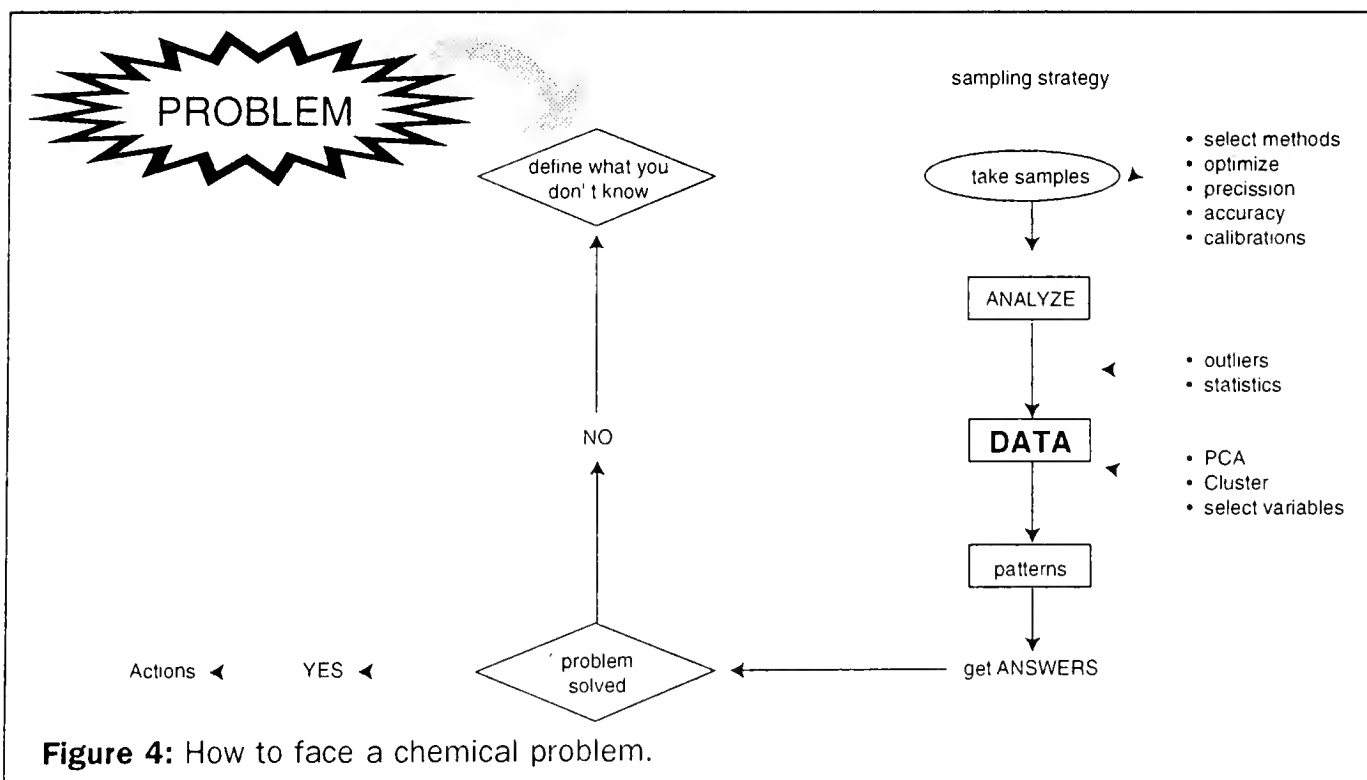
Current industry activities have a unique market: *The World*. International guides as ISO 9001, ISO 9002, and ISO 9003 (as well as their European relatives) will allow your work being accepted or not, anywhere in the world. In other words, Quality gives you a way to succeed in business. Although Quality is broadly introduced in industrial activities the real philosophy is hardly seen. Senior chemists never studied anything related to Quality so they are a bit borrowed since they feel Quality is more work to be done. But, what happens with young graduates?

## APPLIED CHEMOMETRICS

Chemometrics is usually learned as another chapter included in one broadest area usually analytical chemistry. Nevertheless it has now much more importance. Industrial activities, specially laboratory ones can and would improve a lot by using chemometric techniques. Well-known algorithms are being employed to solve daily problems so a medium-level training in chemometrics seems to be adequate.

Several methods to be studied comprehend analysis of variance; limits of detection and quantification; experimental design; ordinary least squares; multiple linear regression; principal component analysis and principal component regression; partial least squares; selection of important variables to monitor quality; cluster analysis to compare your products with the rival's ones; process capability, etc.

Present problems are hardly univariate and this tendency will increase. In the future, emphasis should be made on a careful selection of objects (new trends in calibration and validation methods) and variables (better quality control) from the stream of produced data<sup>5</sup>.



**Figure 4:** How to face a chemical problem.

It is important to underline that employing statistics is far away from using a keyboard. This opinion is seldom supported but undoubtedly we do not agree with it. Using statistics implies knowing initial restrictions (axioms), how to deal with original data, to be clear about what we need and what we should use.

If you are using statistics or you would like to use it first, be sure of being critical and second, do not believe everything showed on your screen. Use only data you can understand and explain. Computers offer many data but only part of them, if any, would be useful for your problems. This means that you must verify your statistical results and check if you are able to answer your initial questions. If not, restart your analysis or redefine your problem. Always remember <sup>6</sup>: **“Data Are Not Information, But Information Is In The Data”** (See Figure 4).

## HOW GAPS CAN BE MINIMIZED?

We wish we have the ultimate solution. Combining industrial necessities and academia curricula is a hard work. Sometimes, you could feel it is impossible, we think there exist gaps and there always will be. It is unavoidable because industries are in a highly dynamic and competitive field. The University is dynamic too but in a different sense. Anyway, any effort to put closer industry and university roads will produce benefits being this the most positive fact.

Adaptation, metamorphosis and modification are regular industrial activities. The Department of Analytical Chemistry is collaborating with several industries in projects mainly related to laboratory and environmental tasks. It is amazing to see how a petrochemical refinery laboratory has changed in five years. The most noticeable changes are: different analytical equipment; Quality Assurance Program is now implemented; the Information Management System (LIMS) is going on satisfactorily; training programs are frequent for laboratory staff; facilities have been improved to satisfy Quality demands. We are sure that in a few years many changes would arise again. Of course, similar questions can be addressed concerning manufacturing departments. This means that we always will find differences between what the Industry demands and what the University offers.

In the University of La Coruña we are trying to offer our students: conferences and short courses directly linked with industry necessities. These courses are not particularly focused as some companies would desire but specific enough to be misconsidered otherwise. One example is the course: “quality Assurance in Chemical Laboratories”.

We do not claim that short courses are the solution. It should arise from an ensemble of activities that can be summarized as follows. Development of short courses, study of practical cases, to perform experimental works at industrial laboratories. It can also be added to establish grants for young graduates, review of career curriculum (we know it is difficult, but necessary), inclusion of new disciplines (chemometrics, automation, management, economics, etc.). Finally it is necessary to seek out a closer cooperation between University and Industry at all levels. We think there is no other way to get competent technicians and scientists.

## REFERENCES

1. Tranter, R. L.; Chem. Intell. Lab. Syst., 14, 85-91, 1992.
2. Galgano, A.; Total Quality, Edit. Díaz de Santos (Madrid, Spain), 1993.
3. Juran, J. M.; Juran on Planning for Quality, Juran Institute Inc. (USA), 1988.
4. Union Carbide Corp.; Partners for Quality, 1987.
5. Geladi, P.; Analysis Europa, April, 34-36, 1995.
6. Mattes, D. C.; Chem. Intell. Lab. Syst., 13, 3-13, 1991.

## COMENTARIOS BIBLIOGRAFICOS

### POR LOS CAMINOS DE LELOIR. ESTRUCTURA Y DESARROLLO DE UNA INVESTIGACION NOBEL

*César Lorenzano*

(Editorial Biblos, 1994, 179 pp.).

Estamos ante un libro que de ninguna manera pretende ubicarse entre los relatos biográficos. En "Por los caminos de Leloir. Estructura y desarrollo de una investigación Nobel", el autor arremete la tarea desde dos perspectivas: la epistemológica y la histórica, pero la referida a la historia de la ciencia.

Lorenzano domina las dos vertientes y las aprovecha para hacer un enfoque original sobre la metodología y contenidos de los programas de investigación de nuestro segundo Premio Nobel de Ciencia. Ya son conocidos sus libros sobre epistemología y en este nuevo, su admiración por Kuhn se trasunta página a página, ya que apela a sus postulados para vertebrar el relato.

Destaca la curiosa coincidencia cronológica entre la vida del Dr. Leloir y el paradigma bioquímico: el científico nace prácticamente con la bioquímica (a principios de siglo), escribe en ella una de las etapas más brillantes de la *ciencia normal* y, hacia los 80 años ese paradigma comienza a mostrar señales de agotamiento, aunque lo más importante de ese programa ya se ha alcanzado y se abre una nueva etapa de diversificación de los campos de investigación.

El relato divide la acción de Leloir en dos grandes momentos: a) cuando integra la comunidad de estudiosos que rodea al maestro Houssay (y arma los vínculos con la comunidad internacional de investigadores en ciencias básicas de la medicina) y b) su secuencia de descubrimientos mientras es director del Instituto de Investigaciones Bioquímicas (que crece de ser un grupo inicial de 5 miembros a un centro que ya ha formado 3 generaciones de investigadores, con una marcada expansión hacia dentro y hacia afuera).

Lo presenta como un claro ejemplo de la no existencia del "genio solitario" y de la importancia de la "comunidad científica": cada investigador necesita para concretar su obra de los conocimientos que elaboraron los del pasado y del intercambio con los contemporáneos, ya que con la confrontación se enriquecen y fortalecen los aportes originales y entre todos se edifica la estructura de la ciencia.

El autor es médico y doctor en filosofía, graduado en las universidades de Buenos Aires y

en la Autónoma de México; fue profesor de Historia y Filosofía de la Ciencia en la U.N.A.M. y actualmente es director del departamento de Introducción al Pensamiento Científico en la U.B.A. y profesor de las facultades de Ciencias Sociales y Medicina.

El libro está bien impreso (y sólo hay un error en la página 26: debe decir siglo XVIII y no VIII, cuya responsabilidad no es del autor).

NORMA ISABEL SÁNCHEZ

## MENDOZA EN SUS LETRAS Y SUS IDEAS

*Arturo Andrés Roig*  
Mendoza, E.C.M., 1996, 307 pp.

El año 1996 se inauguró, en cuanto a la producción bibliográfica, con un nuevo texto. Ediciones Culturales de Mendoza, dio a conocer el libro de Arturo Andrés Roig, *Mendoza en sus letras y en sus ideas*.

Es meritorio que la provincia sostenga a esta editorial. En una época en que tanto se habla de la crisis de la lectura, uno de los varios obstáculos con que se enfrentan los "escritores" es justamente la dificultad para publicar sus aportes. Mendoza intenta, en parte, paliar este escollo.

El Prof. Roig es una figura conocida y valorada como para reiterar, una vez más su labor docente, de investigador, de difusor de ideas, de publicista. Habría que dar gracias, en cambio, que, habiendo sido en algún momento de nuestro pasado inmediato muy mal tratado, lo hayamos recuperado (y no deportado a otros lares) para que siga *rescatando* la cultura local y nacional.

En cuanto al valor de la obra. El editor anticipa que ha reunido un conjunto de trabajos dispersos, escritos por Roig hace tiempo. Advertencia fundamental, pues sino puede sorprender la falta de una coherencia interna entre los 13 apartados. Son aportes monográficos, publicados entre 1959 y 1970 pero, como todos ellos fueron trabajados con seriedad, el valor —pese al tiempo transcurrido— perdura y su acopio evita al interesado por la temática, la búsqueda (a veces infructuosa) en repositorios diversos. Al agruparse información, con comentario sesudos, que explora desde el siglo XVI, concretamente desde 1571 y se extiende aproximadamente hasta la primera mitad del XX, se consigue una visión concertada de la cultura mendocina. Imprescindible para ubicar y situar idelógicamente a los hombres (y mujeres) de la cultura local; a las instituciones y/u organismos culturales; al periodismo (en especial *El Debate* y *Los Andes*) y, el catálogo general de autores citados, facilita enormemente la búsqueda de información puntual.

Hay algunos errores de impresión, como el título *Los Modernos (1980-1925)* (p. 22), pero el lector advierte se trata de una inversión de números; y un uso abusivo de "negrillas", destacando no necesariamente lo fundamental.

Tal vez, no es el más rico de los libros de Roig; lo superan "Los krausistas argentinos" o "El espiritualismo argentino entre 1850 y 1900", para no mencionar a los que bucearon en el pensamiento latinoamericano; sin embargo, como ya se dijo, es una valiosa mirada sobre la provincia cuyana.

En el diseño de la tapa se utilizó un óleo de Fidel Roig Matons, "Viejos tapiales de Mendoza" (padre de A. A. Roig).

NORMA ISABEL SÁNCHEZ

## RECUPERAR LA HISTORIA EN SU VALOR EDUCATIVO Y SOCIAL

*Nidia Carrizo de Muñoz.*  
Mendoza, EDIUNC, 1995, 180 pp.

Nidia Carrizo de Muñoz, docente comprometida con los niveles medio y universitario de la provincia de Mendoza, ha dado a conocer su primer libro: *Recuperar la Historia en su valor educativo y social*. Se trata de una publicación de EDIUNC (Editorial de la Universidad Nacional de Cuyo), de la serie *Manuales*.

Esta casa de estudios, a través de la editorial, está brindando la oportunidad a sus docentes de sacar a luz los resultados de años de trabajo y de investigación. Lo que no es poco, en una época en que conseguirlo no es frecuente y mantiene otras series como: *Documentos y Testimonios, Estudios, América Latina, Breve y Catálogos*.

En cuanto a lo formal: estamos ante un libro cuidado, impreso con buenos materiales, muy "moderno" en su estructuración interna, con cuadros diagramados de manera esclarecedora. No podría ser de otra manera: la autora pretende que su obra sirva de orientaciones para el profesor y le brinda una herramienta que atienda a la vigente reforma educativa y quiere ayudarlo en "sus reflexiones teóricas para construir una historia cada vez más científica".

En cuanto a lo sustancial, lo más original está, posiblemente, en el desarrollo del ítem "programa-texto": incluye un modelo que puede ser orientador para elaborar otros (y en el "anexo" se incorpora valioso material al respecto). Hace hincapié en la conveniencia de enfocar temáticas ubicables en esquemas globales, contextualizables; esta es, tal vez, la tarea más engorrosa para el docente que, si bien suele presentarla así, no consigue —muchas veces— que el alumno alcance esta síntesis. Aboga por una enseñanza reflexiva, no puntual e informativa: "por ello es importante —dice— que todo conocimiento del hecho histórico esté inserto en un sistema comprensivo que lo incluya y lo relacione".

El libro integra una propuesta más vasta: mejorar la calidad de la educación. Beatriz Bragioni y Silvia Sosa, colaboraron con la autora.

NORMA ISABEL SÁNCHEZ

## EDUCACION EN LA QUIMICA

### REVISTA DE LA ASOCIACION DE EDUCADORES EN LA QUIMICA DE LA REPUBLICA ARGENTINA

Secretarías Capital Federal y Provincia de Buenos Aires, ISSN 0327-3504.

En fecha reciente (Agosto de 1996) apareció el Volumen 2, Número 3 de esta publicación periódica dedicada a la presentación de trabajos vinculados al quehacer educativo en el área de la Química. Ante todo se debe destacar que esta es una de las pocas (y escasas) revistas que tratan esta clase de temática tan importante para apuntalar el desarrollo de las ciencias y es de esperar que ejemplos de esta categoría sean rápidamente inspiradores de quehaceres similares en otras especialidades.

Este número de la revista incluye diversos aportes de interés para los docentes e investiga-

dores en la educación de la Química cuyos autores son especialistas nacionales en estos temas. Además de los usuales artículos vinculados a variados aspectos de los procesos de enseñanza-aprendizaje de la Química, se agregan notas editoriales, comentarios bibliográficos e informaciones generales de sumo interés en el quehacer docente en ciencias.

Cabe destacar que esta publicación es distribuída libremente entre los socios de la Asociación de Educadores en la Química de la República Argentina y que aquellos interesados en tener acceso a la revista deberán contactarse con la Prof. Mabel A. Perfetti, Bermúdez 694, (1407) Capital Federal, Tel. 672-8715.

EDUARDO A. CASTRO

## XXII CONGRESO ARGENTINO DE QUÍMICA 23 - 25 DE SEPTIEMBRE DE 1998 LA PLATA

### PRIMERA CIRCULAR

Este es el primer anuncio del Congreso que se realizará en la ciudad de La Plata. El mismo consistirá en la realización de 6 conferencias plenarias y 12 semiplenarias a cargo de investigadores argentinos destacados en las distintas áreas de la Química. Se podrán presentar trabajos en la modalidad de carteles los que se expondrán durante todo el Congreso. Se organizarán reuniones sectoriales de discusión de los trabajos presentados las que serán moderadas por las Conferencistas Plenarios. Se ha previsto la realización de 3 mesas redondas.

Las secciones que componen el Congreso son las siguientes:

1. Química Analítica
2. Química Inorgánica
3. Química orgánica
4. Fisicoquímica
5. Tecnología Química
6. Farmacoquímica
7. Química Biológica
8. Química Ambiental
9. Educación en Química

Los trabajos serán incorporados a cada sección de acuerdo con la elección del autor. Se ha previsto la edición del libro de actas que incluirán los resúmenes de los trabajos presentados para lo cual se informará en la próxima circular el formato, medio y fecha de envío de los mismos.

#### Comisión organizadora

<i>Presidente:</i>	Dr. R. R. Brenner (INIBIOLP - UNLP)
<i>Secretario:</i>	Dr. A. Califano (CIDCA - UNLP)
<i>Secretario Ejecutivo:</i>	Dr. E. J. Bottani (INIFTA - UNLP)
<i>Tesorero:</i>	Dr. O. Ferretti (Fac. ING - UNLP)



---

*Protesorero:* Dr. L. Cafferata (Fac. Cs. Exactas - UNLP)  
*Vocales:* Dr. L. B. Blanch (Fac. Cs. Exactas - UNLP)  
Dr. A. Ronco (CIMA - UNLP)  
Dr. M. Casella (UNLP)  
*Coordinador AQA:* Dr. E. Castro (AQA - UNLP)

*Informes:* **XXII Congreso Argentino de Química**

Dr. J. E. Bottani - INIFTA - C. C. 16 Suc. 4 (1900) La Plata

Tel.: (021) 25-7430 / 25-7291

Fax: (021) 25-4642



## INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

### General

Los Anales de la Sociedad Científica Argentina es una revista multidisciplinaria que considera para su publicación trabajos o notas de investigación originales en cualquier área de la ciencia, así como trabajos de revisión y/o actualización, biografías, etc.

Se sugiere a los autores que lean las instrucciones antes de preparar los manuscritos.

Tres copias de los manuscritos deben ser enviadas al Editor, Anales de la Sociedad Científica Argentina, Avda. Santa Fe 1145, Capital Federal, (1059), Argentina.

Los autores serán notificados de inmediato de la recepción de sus manuscritos. Todos los trabajos son enviados a los revisores que asesoran científicamente al editor acerca de la aceptación o rechazo de las correspondientes publicaciones de los mismos. La decisión final respecto de la publicación o no de un trabajo es solamente responsabilidad del Editor.

El envío de un Manuscrito a los Anales implica que éste es un informe de un trabajo original de investigación que no ha sido publicado previamente ni que actualmente esté siendo considerado para su eventual publicación. En caso de ser aceptado para su impresión en los Anales, el trabajo no será publicado en la misma forma ni con alteraciones en otras publicaciones sin previo consentimiento del Editor.

El Editor se reserva el derecho de no aceptar aquellos manuscritos que por una diferencia y/o inadecuada preparación no se ajusten a las normas indicadas a continuación.

Los Anales de la Sociedad Científica Argentina constan de las siguientes secciones:

- Artículos de investigación
- Notas de investigación
- Artículos de revisión y/o actualización
- Cartas al Editor, biografías, etc.
- Anuncios de interés general.

### Manuscritos

Todos los manuscritos deberán ser preparados cuidadosamente en idioma castellano o inglés, comenzando cada sección en hojas separadas. Se recomienda prestar atención a la pulcritud del tipeado y sujetarse a la estructura habitual de las publicaciones primarias que consisten generalmente en:

1ra. Página: Título del Trabajo, listado de los autores, lugar y dirección del sitio donde se llevó a cabo la investigación y cuando corresponda persona y dirección a la cual se remitirá toda la información concerniente al manuscrito.

2da. Página: Resumen en idioma español y en idioma inglés de hasta 200 palabras.

En las páginas subsiguientes se incluirán las secciones Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias. A continuación se agregarán las tablas con sus títulos, leyendas de las figuras y gráficos y finalmente las figuras y gráficos preparados como se indica más abajo.

El tipeado del manuscrito deberá hacerse a doble espacio en papel tamaño carta (aproximadamente 21 cm. x 29 cm.), dejando 3 cm. de márgenes izquierdo, superior, e inferior, debiéndose numerar secuencialmente todas las páginas.

No se aceptará la inserción de notas de pie de página. Cuando ello sea necesario, se deberá incluir tales notas en el mismo texto.

Se recomienda emplear el Sistema Métrico decimal de medidas y las abreviaturas universales estándar. Sólo se permitirá el empleo del sistema Internacional de unidades para las medidas.

Como regla general no se deberá repetir la misma información en tablas, figuras y texto. Salvo en casos especiales que justifiquen alguna excepción se aceptará presentar esencialmente la misma información en dos formas simultáneas.

Cada sección se numerará consecutivamente, recomendándose no emplear subsecciones.

### Tablas

Las tablas deben prepararse en hojas aparte y a doble espacio. Las mismas incluirán un título suficientemente aclaratorio de su contenido y se indicará en el texto su ubicación, señalándolo con lápiz sobre el margen izquierdo.

Cada tabla se numerará consecutivamente con números arábigos. Sólo se deberá incluir en las tablas información significativa, debiéndose evitar todo dato accesorio y/o que pueda ser mejor informado en el mismo texto del trabajo.

Cada tabla se tipeará en hoja separada.

Los títulos de las filas y columnas deben ser lo suficientemente explícitos y consistentes, pero al mismo tiempo se recomienda concisión en su preparación.

## Ilustraciones

Las ilustraciones (gráficos y fotografías) deberán ser de suficiente calidad tal que permitan una adecuada reproducción debiéndose tener en cuenta que la reproducción directa de los mismos conlleva una relación de reducción entre 1:2 y 1:3. Todas las ilustraciones se numerarán consecutivamente y en el reverso de las mismas se indicarán con lápiz blando el nombre de los autores, el número de la misma y cuando corresponde la orientación para su pertinente impresión.

Los títulos de las ilustraciones se tipearán en hoja aparte, debiéndose denotar el posicionado de las mismas en el texto por medio de una indicación con lápiz en el margen izquierdo.

Las dimensiones de las ilustraciones no deberán exceder las de las hojas del manuscrito y no se deberán doblar.

Los gráficos se dibujarán con tinta china sobre papel vegetal de buena calidad y por los mismos medios se incluirán los símbolos, letras y números correspondientes. No se deberá tipear símbolo, letra o número alguno en los gráficos y fotografías.

Enviar un original y dos copias de cada ilustración. Las fotografías sólo se podrán enviar en blanco y negro, ya que no es posible imprimir fotografías en otros colores.

Cada ilustración se presentará en hoja separada.

## Referencias

Los Anales adoptan el sistema de referencias por orden, el cual consiste en citar los trabajos en el orden que aparecen por medio de número cardinal correspondiente entre barras, e.g./1/. Los libros se indicarán en la lista de referencias dando el/los autor/es, título, edición, editorial, ciudad, año y página inicial. Para indicar capítulo de libro se añadirá a lo anterior el título del mismo y el nombre del editor.

El listado de referencias se tipeará en hoja separada y a doble espacio. Se recomienda especialmente a los autores emplear las abreviaturas estándar sugeridas por las propias fuentes.

Sólo se admitirán citas de publicaciones válidas y asequibles a los lectores por los medios normales debiéndose evitar recurrir a informes personales, tesis, monografías, trabajos en prensa, etc., de circulación restringida.

Lo que sigue son algunos ejemplos de indicar las citas bibliográficas en la lista de referencia:

*Publicación periódica:* A. M. Sierra y F. S. González. J. Chem. Phys. 63 (1977) 512.

*Libro:* R. A. Day, How to write and publish a Scientific paper, Second Edition, ISI Press, Philadelphia, 1983, p. 35.

*Capítulo de libro:* Z. Kaszab, Family Tenebrionidae en W. Wittmer and Buttiper (Eds.) Famma of Sandi Arabia, Ciba-Geigy, Basel, 1981, p. 3-15.

*Conferencia o Simposio:* A. Ernest, Energy conservation measures in Kuwaiti buildings. Proceedings of the First Symposium on Thermal Insulation in the Gulf States, Kuwait Institute for Scientific Research, Kuwait, 1975, p. 151.

Se recomienda revisar cuidadosamente las citas en el texto y la lista de referencias a los efectos de evitar inconsistencias y/u omisiones.

*Pruebas:* Todo artículo deberá ser revisado en la forma de prueba de galera por el autor indicado en la carta de presentación del trabajo, la cual se devolverá debidamente corregida a las 72 horas de recibida a la Redacción de los Anales. No se admitirá en forma alguna alteración substancial del texto y en caso imprescindible se procederá a la inclusión al final del trabajo de lo que correspondiera bajo el título de "Nota agregada en la prueba".

Impreso en los talleres gráficos de la  
COOPERATIVA GRÁFICA BELGRANO  
Aristóbulo del Valle 1942 • Capital Federal.

Composición, diagramación y armado:  
RAFAEL DE ARMAS & ASOC.



**ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA**

**Director**

Dr. Eduardo A. Castro

**Secretario**

Dr. Eduardo Bottani

**Comisión de Redacción**

Dr. Luis A. Santalo - Dr. Jorge A. Arvia  
Dr. Pedro J. Aymonino - Dr. Rubén H. Contreras  
Dr. Jorge E. Wright - Dra. María H. Bertoni -  
Dr. Eduardo G. Gross - Dr. Horacio H. Camacho  
Dr. José A. Castro

**Comisión Asesora**

Dr. Andrés O. M. Stoppani y Dr. Pedro Cattáneo





# ANALES

DE LA

# SOCIEDAD CIENTIFICA

# ARGENTINA

Director: Dr. EDUARDO A. CASTRO

AÑO 1996 - VOLUMEN 226 - Nº 2

## SUMARIO

	Pág.
MARCELO VERNENGO: Palabras sobre el Dr. Andres Stoppani .....	1
ANDRES O. M. STOPPANI: Bernardo A. Houssay: Etica universitaria y conducta civica .....	3
M. BERMUDEZ MORETTI, S. CORREA GARCIA, M. V. ROUVIER GARAY, E. RAMOS y A. BATLLE: Transporte del ácido $\delta$ -aminolevulínico en levaduras .....	7
RODOLFO R. BRENNER: Regulación del metabolismo de los ácidos grasos esenciales por los alimentos y las hormonas .....	13
P. CATTANEO, M. H. BERTONI, G. COVAS y A. SELDES: Información analítica comparada de granos germinados y naturales de amarantos ( <i>A. Cruentus L.</i> ) .....	25
G. A. REVELLI and E. G. GROS: $\alpha$ -iodination-dehydrohalogenation of lactams. A novel sequence for the preparation of N-(2-methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-ene-17 $\beta$ -carboxamide, a potent human steroid 5 $\alpha$ -reductase inhibitor .....	29
RUBEN H. VALLEJOS: La ingeniería genética y la producción agrícola...	37
C. A. STELLA, M. S. CHIANELLI, D. A. SAENZ y E. H. RAMOS: Multiplicidad de los sistemas de transporte de L-leucina en <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .....	43
K. EIGUCHI DE PALMERO y D. J. PALMERO: Introduccion al conocimiento de las moléculas de adhesión. Implicancias futuras en su regulacion en el curso de diferentes enfermedades .....	51
J. A. BRIGNONE y OTROS. Acción "in vivo" de la hiperbaria (2ATA) de oxígeno sobre la función de mitocondrias de hígado y sobre las concentraciones de lípidos sanguíneos de ratas diabéticas, efecto modulador de la adrenalectomía o tratamiento con RU 38486 (RU) por la via oral.....	61
M. FERRINI, A. LIMA y A. F. DE NICOLA: Regulación estrogénica de los receptores para glucocorticoides en el sistema nervioso central ... ..	69
COMENTARIOS BIBLIOGRAFICOS .....	83

# SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA

## SOCIOS HONORARIOS

Dr. Norman Borlaug	Dr. Enrique Ferri †	Dr. Walter Nernst †
Dr. Luis Leloir †	Dr. Angel Gallardo †	Dr. R. A. Phillippi †
Dr. Selman Waksman	Dr. Benjamin A. Gould †	Dr. Guillermo Rawson †
Dr. Florentino Ameghino †	Dr. Cristóbal M. Hicken †	Dr. Alfredo Sordelli †
Dr. Valentin Balbin †	Dr. Eduardo L. Holmberg †	Dr. Carlos Spegazzini †
Ing. Santiago E. Barabino †	Dr. Bernardo A. Houssay †	Dr. Pedro Visca †
Dr. Carlos Berg †	Ing. Luis A. Huergo †	Dr. Estanislao Zeballos †
Ing. Vicente Castro †	Dr. Mario Isola †	Dr. César Milstein
Ing. Enrique Chanourdie †	Dr. Juan J. J. Kyle †	Ing. Augusto Luis Baqué
Dr. Carlos Darwin †	Ing. Eduardo Huergo †	Dr. Pedro Cattáneo
Dr. German Burmeister †	Dr. César Lombroso †	Dr. Luis Maria Santaló
Dr. George Porter	Ing. Guillermo Marconi †	Dr. Andrés O. M. Stoppani
Dr. Alberto Einstein †	Dr. J. Mendizábal Tamborel †	Dr. Julio V. Uriburu

## JUNTA DIRECTIVA 1995

- PRESIDENTE	<i>Dr. Arturo Otaño Sahores</i>
- VICEPRESIDENTE 1º	<i>Dr. Andrés O. M. Stoppani</i>
- VICEPRESIDENTE 2º	<i>Dra. Noemi G. Abiusso</i>
- SECRETARIO	<i>Dr. Eduardo A. Castro</i>
- PROSECRETARIO	<i>Ing. Mario R. Chingotto</i>
- TESORERO	<i>Ing. Valerio J. Yacubsohn</i>
- VOCALES TITULARES	<i>Ing. Lucio R. Ballester</i> <i>Dr. Horacio H. Camacho</i> <i>Ing. Norberto A. Casaravilla</i> <i>Dr. Pedro Cattáneo</i> <i>Prof. Susana I. Curto de Casas</i> <i>Lic. Carlos de Jorge</i> <i>Ing. Mario C. Fuschini Mejia</i> <i>Dr. Fermin Garcia Marcos</i> <i>Ing. Osvaldo I. Martínez</i> <i>Ing. Juan Carlos Nicolau</i>
- VOCALES SUPLENTE	<i>Dr. Juan Humberto Tramezzani</i> <i>Cont. Margarita Mariscal</i> <i>Ing. Juan José Sallaber</i> <i>Dr. Eduardo A. Pigretti</i> <i>Dr. Jorge R. Agustin Vanossi</i> <i>Dr. Gustavo A. Schickendantz</i>
- REVISORES DE BALANZAS ANUALES	<i>Ing. Diego R. Cotta</i> <i>Ing. Ricardo Hertig</i>
- DIRECTOR DE ANALES	<i>Dr. Eduardo A. Castro</i>

ISSN 0037-8437

ANALES  
DE LA  
**SOCIEDAD CIENTIFICA**  
ARGENTINA

Director: Dr. EDUARDO A. CASTRO  
Secretario: DR. EDUARDO BOTTANI

AÑO 1996 - VOLUMEN 226 - Nº 2



Avda. SANTA FE 1145  
1059 BUENOS AIRES  
ARGENTINA  
1996



## **PALABRAS SOBRE EL DR. ANDRES STOPPANI**

*Dr. Marcelo Vernengo*

Presidente de la Asociación Química Argentina

Hace muy poco tiempo me tocó presidir una sesión de la Asociación Química Argentina en la que homenajeamos al Dr. Andrés Stoppani con motivo de cumplir sus primeros ochenta años de vida. Ese homenaje se debía no sólo a su capacidad científica demostrada a lo largo de toda su carrera sino también en razón de su acendrada vocación y su agudo sentido de la responsabilidad como universitario. En esa ocasión sus colegas y discípulos, representados por los Dres. Paladini y Boveris, hicieron una cálida y completa descripción de su vida, de su personalidad y de sus trabajos en función del conocimiento personal y estrecho que mantuvieron y los intereses científicos comunes.

En mi caso, me toca cumplir esa función desde una posición diferente porque no soy bioquímico pero no he dejado, sin embargo, de tener una relación bastante próxima al Dr. Stoppani ya que como él soy egresado no solamente de la calle Perú 222 sino también de la Universidad de Cambridge en Inglaterra habiendo compartido con él reuniones científicas y reuniones sociales enmarcadas en nuestra común relación como ex-becarios del British Council, socios del Pickwick Club y partícipes de las cenas anuales de los egresados de Oxford y Cambridge. Hace poco el Dr. Stoppani me hizo llegar un curriculum vitae actualizado y debo aclarar que no incluyó estos datos por lo que estimo que mi información constituye una nueva actualización.

El Dr. Stoppani egresó del Colegio Nacional Domingo F. Sarmiento de ahí pasó a la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires donde recibió el título de Doctor en Medicina en 1941 y a la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales donde recibió el de Dr. en Química. Inició su vida de investigador en el Instituto de Fisiología que dirigía el Dr. Bernardo Houssay y, posteriormente, se trasladó a Cambridge donde obtuvo, como indiqué antes, el grado de Doctor of Philosophy (Ph. D.) en 1953. La docencia universitaria y la investigación la ejerció siempre en la Universidad de Buenos Aires. En 1949 fue nombrado Profesor Titular de Química Biológica dejando el cargo en 1981 para transformarse en Profesor Emérito en 1982. Es miembro de la Carrera del Investigador Científico en la categoría de Investigador Superior y ha sido distinguido como Investigador Emérito en 1994 y designado Presidente Honorario del Consejo en 1996. Ha dictado numerosos cursos de posgrado en diversas universidades e instituciones del exterior.

Interminable sería la enumeración de premios, distinciones y otros galardones que el Dr. Stoppani ha recibido. Es miembro de todas las Academias Nacionales que tienen vinculación

con su área de trabajo y también de varias Academias Latinoamericanas. La lista de premios comienza con la recepción del Premio Cosme Argerich y la Medalla de Oro del Doctorado en Medicina en los albores de su carrera de investigador, el Diploma de Honor en el Doctorado de Química, los premios Weissmann, Fundación Campomar, Laurel de Plata del Rotary Club, el Premio Bunge y Born de Química en 1980, la Medalla Miguel Lillo, el Premio J. J. J. Kyle, el más importante de la Asociación Química Argentina, el Diploma Mérito en la disciplina Bioquímica y Microbiología de la Fundación Konex, el Premio Consagración Nacional en Ciencias Puras y Aplicadas del Ministerio de Cultura y Educación de la Nación, el Premio Konex de Platino, el Premio al Mérito Científico, etc.

Ha publicado más de 200 trabajos originales en el área de la farmacología, enzimología, el metabolismo celular, el metabolismo y la enzimología del *Trypanosoma cruzi* y su biología molecular incluyendo la acción de quimioterápicos, actividad molecular de hormonas, esteroides, enzimología y diabetes y fisiología y patología mitocondrial, todo esto en revistas nacionales y extranjeras del mejor nivel científico. Sus investigaciones han sido financiadas por la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias, E. R. Squibb and Sons Argentina, el Ministerio de Educación de la Nación, el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, la Universidad de Buenos Aires, la Comisión Nacional de Energía Atómica, la Fundación Rockefeller, el Fondo Jane Coffin Childs para la investigación médica, el Trust Wellcome, la Oficina de Investigaciones Científicas de la Fuerza Aérea Americana, la Organización de Investigaciones Celulares de la Unesco, la Unión Internacional de Biofísica, la similar de Bioquímica y la Organización Mundial de la Salud.

Como consecuencia de toda esa labor ha formado un equipo de trabajo con el que todavía actúa como Director del Centro de Investigaciones Bioenergéticas del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas y un gran número de tesis y discípulos que se han destacado en la investigación bioquímica. Entre sus primeros tesis se encuentran el Dr. César Milstein que en 1984, recibió el Premio Nobel de Química por su descubrimiento de los hibridomas y otros destacados investigadores argentinos como los Dres. Sacerdote, Brignone, Cannata, de Boiso, Vallejos, Cazzulo, Boveris, Favelukes, Schwarcz de Tarlovsky y extranjeros como los Dres. Brandao del Brasil, Garazza Pereira, Reig Verdier de Uruguay, Amils de España, Anzola de Colombia, Pacheco Bolaños de Costa Rica, etc.

El Dr. Stoppani ha actuado también en organismos de promoción de la investigación científica como miembro de comisiones asesoras, de juntas de calificación y promoción de investigadores y miembros del Directorio y del Comité Ejecutivo del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, de la Comisión Asesora Honoraria para la reestructuración del sistema científico nacional y asesor de la Secretaría de Ciencia y Tecnología así como asesor de programas de investigaciones de enfermedades endémicas en el Ministerio de Educación. Esa actividad la ha extendido al Uruguay como miembro de la Comisión Asesora del Área Biológica del programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas del Ministerio de Educación y Cultura del Uruguay y ha actuado en el Comité de Expertos de Quimioterapia y parasitología del Programa Especial de Enfermedades Tropicales de la Organización Mundial de la Salud.

El Dr. Stoppani sin duda ha contribuido al progreso de las ciencias en la Argentina, un país que habitualmente se ensaña con quienes, sin pretensiones de figuración, actúan en pro de su desarrollo cultural en los ambientes universitarios. No se trata con esta nota de verter una catarata de elogios sino puntualizar que Stoppani al incorporarse a la Universidad hace muchos años inició una trayectoria que supo asumir con capacidad, dignidad y fidelidad cumpliendo una vocación a la que destinó toda su vida.



*Andrés O. M. Stoppani*

**BERNARDO A. HOUSSAY:  
ETICA UNIVERSITARIA Y CONDUCTA CIVICA**

*Andrés O. M. Stoppani*

Conferencia dictada en ocasión del Acto de Entrega de Premios Año 1996  
"Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales" y "Ernesto E. Galloni",  
realizado en la Academia Nacional de Medicina, el 22 de noviembre de 1996.

El 21 del corriente mes se cumplió el veinticinco aniversario del fallecimiento de Bernardo A. Houssay. Varias instituciones recuerdan ese acontecimiento con homenajes a su memoria y lo hacen ahora las Academias Nacionales de ciencias Morales y Políticas y de Ciencias Exactas, Físicas y naturales. Como académicos, consideramos siempre oportuno exaltar los méritos de un hombre excepcional y expresar nuestra gratitud por su legado histórico.

Houssay fue fisiólogo eminente, Premio Nobel, maestro de muchas generaciones de médicos y creador de una escuela que formó investigadores sobresalientes, entre ellos, otro Premio Nobel, Luis F. Leloir. Houssay fue también propulsor incansable de la investigación y la docencia superior, enseñó las normas severas del cumplimiento del deber, el culto por la justicia y la verdad, la integridad moral y el amor a la patria y a la humanidad, En el Instituto de Fisiología, en el Consejo Directivo de la Facultad de Medicina, en las varias Academias que lo contaron entre sus miembros, en la Asociación Argentina para el progreso de las Ciencias, que creó, en el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, que presidió desde su fundación hasta su muerte, en la Sociedad Argentina de Biología, que creó y sostuvo, en fin, en todos los órdenes de una actividad tan útil como variada, Houssay demostró siempre sus cualidades morales, su inextinguible vocación de servicio público y su capacidad de organizador.

El análisis pormenorizado de la vida de Houssay excedería los límites impuestos por este homenaje. Por ello, en esta exposición me referiré solamente a los principios éticos que inspiraron su conducta, aún en las circunstancias más adversas.

Bachiller a los 13 años y farmacéutico a los 17, a la edad en que la inmensa mayoría de los jóvenes cursan estudios secundarios, Houssay sobresalía en la Universidad. Médico a los 23 años con muy altas calificaciones, la lectura de la Introducción a la Medicina Experimental, del fisiólogo Claude Bernard, lo decidió tempranamente por la investigación fisiológica. Los trabajos de Cushing sobre el papel de la hipófisis en la acromegalia, lo indujeron al estudio de las glándulas endócrinas, tema al que dedicaría su obra, cuyos notables resultados lo llevarían al Premio Nobel en 1947. Pocos tuvieron como él la suerte de iniciarse muy joven en la ardua tarea de la investigación y la enseñanza superior. Pero con cuantos esfuerzos, agotadoras fatigas y amargos sinsabores tuvo que pagar ese pequeño favor del destino. En un medio indiferente y hasta hostil a la ciencia pura, dió vida a la investigación científica en nuestro país, predicando con el ejemplo, con perseverancia y poder de convicción. Todo lo dejó por la Ciencia: las seguras ganancias materiales; la medicina clínica que había empezado a ejercer con éxito; un elevado cargo en el instituto Bacteriológico; el profesorado en la Facultad de Agronomía y Veterinaria y una jefatura de servicio hospitalario. Desde su designación, en 1919, como Profesor de Fisiología en la Facultad de Medicina, Houssay se consagró totalmente a la Cátedra y a la investigación. Fue el primero en el país en dar a la Universidad la plenitud de su tiempo y de sus esfuerzos, la dedicación exclusiva, por la que bregaría toda su vida, para imponerla como norma. Muchos años después, solía decir que todos sus ascensos habían significado una disminución de sus entradas y que muchas veces había tenido que costear con sus exiguos recursos gastos de investigación. Según sus palabras, "al dedicarme a la ciencia debí elegir entre una probable situación pecuniaria holgada y una labor científica. Elegí lo mejor, lo que vale más que el dinero, con lo que salí ganando. Pero nunca presumí que mi dedicación a la Cátedra fuera un mérito excepcional pues, en verdad, los profesores de materias básicas que no la tienen constituyen la excepción anacrónica. Si algún mérito tuve fue el de iniciar el sistema en el país. Lo hice por respecto a mi Facultad, amor a la Ciencia y confianza en mi Patria".

En 1942, la obra de Houssay sobre la diabetes experimental había alcanzado muy alto nivel y había sido reconocida en todo el mundo. Houssay comenzó entonces a preocuparse cada vez más por el adelanto de la ciencia y la enseñanza superior como necesidades nacionales. Su palabra, se escuchó repetidas veces en los ambientes profesionales y académicos de mayor prestigio. Desde la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias, reclamó enérgica e insistentemente un progreso orgánico y sostenido de todas las disciplinas científicas, mediante el apoyo a los institutos de investigación, la formación de becarios e investigadores y cambios en la Universidad, para asegurar el perfeccionamiento de la investigación y de la enseñanza en todos sus niveles. Pero las instituciones que tanto preocupaban a Houssay no solían constituir los modelos que, a su juicio, el país necesitaba. En su discurso en el centro Argentino de Ingenieros, año 1943, al referirse a la Universidad, Houssay dice: "se va produciendo una paulatina re-



lajación moral y falta de respeto creciente a la justicia, que conviene contener antes que avancen más. Constituyen una causa de desmoralización en las Universidades la increíble tolerancia de las faltas graves: plagios, asaltos y hasta delitos comunes” y a continuación: “Las causas más graves de perturbación de nuestras Universidades son el caciquismo, el electoralismo y la demagogia, porque tienden a hacer predominar los intereses personales subalternos sobre los intereses superiores y permanentes de la Universidad, la nación y la sociedad. El caciquismo es un mal clásico en tierras de habla española, en las que es frecuente el sensualismo del mando, que se trata de conquistar por cualquier medio para luego gobernar a capricho, regalando favores aún a expensas de la justicia”. Años después escribiría: ¡Es evidente que las Universidades de nuestro país están sometidas a una continua demagogia, ya sea de la izquierda o de la derecha. Esa demagogia, que las corrompe, traba e impide sus progresos fundamentales, es manejada por gente inescrupulosa y poco capaz, por lo cual no puede esperarse que haya progreso”.

En 1943, la segunda guerra mundial tomaba un curso definitivo. Nuestro país era neutral lo que había creado resentimiento externo y preocupación interna. En junio de ese año asumió un nuevo gobierno. Muchos lo recibieron con la esperanza que rectificaría políticas y moralizaría la administración pública. Sin embargo, meses después, importantes y variados sectores del quehacer nacional consideraron necesaria una gestión directa ante las más altas autoridades, para solicitar retorno a la Constitución y una nueva política exterior. Una comisión constituida por importantes personalidades. Houssay entre ellas, se apersonaron el Presidente de la república como intérpretes de una extendida opinión pública. El Presidente manifestó una opinión favorable a cambios admitidos como necesarios, sugiriendo la conveniencia de un debate público que diera el consenso necesario para las decisiones a adoptar. Pocos días después apareció una declaración suscripta por más de cien ciudadanos notables, entre ellos Houssay, reclamando “solidaridad americana y democracia efectiva”. Contrariamente a lo convenido, los cambios no se produjeron y los firmantes del manifiesto que ocupaban cargos públicos fueron declarados cesantes.

Tan pronto se supo que Houssay había sido separado de la Cátedra de Fisiología, recibió invitaciones para ocupar cargos de profesor en universidades extranjeras, entre otras, de Estados Unidos, Brasil, Uruguay y Chile. En todos los casos su respuesta fue “deseo trabajar en el país, pues he dedicado mi vida a servirlo y a luchar por su adelanto científico. Solo en el caso de no tener donde trabajar, lo que espero no suceda, o que se me molestara personalmente, lo que me parece absurdo, me vería obligado a aceptar las propuestas ventajosas recibidas del extranjero”. Emprendió inmediatamente dos empresas trascendentes: la redacción de un tratado de fisiología y la organización de un instituto de investigaciones que habría de llamarse Instituto de Biología y Medicina Experimental. La redacción del libro estaba decidida el mes de noviembre y la fundación del instituto en diciembre, lo que muestra la energía y la celeridad de Houssay para enfrentar la nueva situación. El libro, escrito con la colaboración de sus discípulos más destacados, fue un fiel reflejo de las investigaciones fisiológicas de la escuela de Houssay. Tuvo gran éxito y fue traducido a varios idiomas. El Instituto de Biología y Medicina Experimental nació con el apoyo de la Fundación Saubert y al principio albergó a Houssay y sus colegas cesantes o renunciados. Actualmente es uno de los más importantes centros de investigación fisiológica en la República Argentina.

En los últimos meses de 1943 y durante 1944 se rumoreó una posible amnistía a los sancionados por el manifiesto “demócrata efectiva y solidaridad americana”, si lo solicitaban. El pensamiento de Houssay fue entonces terminante: “No necesitamos ni queremos amnistías o perdones ya que entendemos no haber incurrido en faltas ni haber agraviado, puesto que el manifiesto reflejaba opiniones de los firmantes, amparados por derechos constitucionales. Nuestra intención era buscar la unidad de los argentinos”. En febrero de 1945, los profesores fueron repuestos en sus cargos sin que mediara gestión alguna de su parte. Un episodio revelador de los principios éticos de Houssay, fue su actitud respecto a los sueldos no percibidos durante su ce-

santía. Invitado a suscribir un pedido de reintegro, sin duda justo, contestó: "Me opongo completamente a toda reclamación de sueldos al gobierno. En ningún caso firmaré eso. En mi país donde la difamación es una institución fundamental, se nos llenaría de lodo con los comentarios alrededor de este asunto. Por otra parte, no aceptaré pagos por tareas que no he desempeñado y si se me acordase ese dinero lo destinaría a alguna obra benéfica de carácter científico. Me parece deplorable y equivocada la idea de hacer ese pedido".

Pero por esas paradojas del destino, en 1946 el curso de la política nacional resultaría adverso al Dr. Houssay. En marzo de ese año, le escribe a su discípulo y amigo el Profesor Juan T. Lewis: "Tendremos días difíciles, pero los hombres de ciencia estamos acostumbrados a vivir dificultades incesantes. Seguiremos cumpliendo dignamente con nuestro deber". El 6 de septiembre de ese año fue jubilado de oficio, en base a un decreto que dejó sin efecto la disposición del Estatuto Universitario que autorizaba el ejercicio de la Cátedra hasta los 65 años de edad. Houssay tenía entonces 59 años. Retornó a la Facultad de Medicina en octubre de 1955, como Profesor Titular y Director del Instituto de Fisiología, sin obligaciones docentes. A pesar de ello, en 1956 dictó 15 clases, debidamente anotadas en las planillas reglamentarias, prueba de su inextinguible sentido de responsabilidad universitaria. Teniendo discípulos sobresalientes dispuestos a continuar su obra, en 1957 se alejó definitivamente de la Facultad. En 1958 presidió el Congreso Internacional de Ciencias Fisiológicas, a cuya organización dedicó ingentes esfuerzos y que fue en realidad un homenaje de la fisiología mundial a su persona.

Vuelto Houssay a la función pública en 1956, el estadista reemplazó al fisiólogo y como fruto magnífico de esa gestión quedó el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, al que Houssay impuso sus principios desde el comienzo y presidió hasta su muerte en 1971.

En 1967, con motivo de cumplir 80 años, se realizó un homenaje en el que pronunció un discurso memorable, en cierta manera, una síntesis final de las ideas que habían guiado su vida. En esa oportunidad dijo: "No apruebo que se realice un acto de homenaje por cumplir 80 años u otra edad. La obra humana debe ser ininterrumpida durante toda la vida, hasta que la detenga la muerte. Cada hombre debe trabajar continuamente para sí y sus semejantes, mientras lo permitan su salud física y mental. Cambiará en parte sus tareas cuando lo aconseje la edad, pues no debe bloquear los puestos y promoverá la llegada continua de hombres más jóvenes y con nuevas ideas de progreso. No considero un ideal humano aconsejable el querer jubilarse para ser inactivo, lo que daña el cuerpo, el alma y a la sociedad. Siempre he creído que un fisiólogo auténtico debe experimentar, pensar, leer e intercambiar ideas todos los días, sin excluir ninguno de ellos. Trabajar en algo que interesa o apasiona; es un placer, es una de las felicidades humanas más grandes. El trabajo es la diversión más barata y permite ser útil a sus semejantes".

Dijo una vez Borges que los hombres viven un tanto viven sus amigos. Houssay dejó amigos y discípulos entrañables, que lo recuerdan con afecto y orgullo. Por ello, Bernardo A. Houssay no ha muerto.

## TRANSPORTE DEL ACIDO $\delta$ - AMINOLEVULINICO EN LEVADURAS

*Mariana Bermúdez Moretti*

Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP) (CONICET, FCEyN, UBA),  
Ciudad Universitaria, Pab II, 2° Piso, (1428) Buenos Aires, Argentina.

*Susana Correa Garcia*

Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP) (CONICET, FCEyN, UBA),  
Ciudad Universitaria, Pab II, 2° Piso, (1428) Buenos Aires, Argentina.

*María Verónica Rouvier Garay*

Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP) (CONICET, FCEyN, UBA),  
Ciudad Universitaria, Pab II, 2° Piso, (1428) Buenos Aires, Argentina.

*Eugenia Ramos*

Departamento de Bioquímica (CONICET, Facultad de Medicina, UBA),  
Paraguay 2155, 5° Piso, (1121), Buenos Aires, Argentina

*Alcira Batlle*

Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP) (CONICET, FCEyN, UBA),  
Ciudad Universitaria, Pab II, 2° Piso, (1428) Buenos Aires, Argentina.

### RESUMEN

Este trabajo constituye el primer estudio del sistema de transporte del ácido  $\delta$ -aminolevulínico (ALA) a través de membrana de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, un organismo eucariótico simple.

Se determinaron las características cinéticas, de especificidad y de regulación de este sistema. Se detectó un único sistema (Km 0,1 mM) regulado tanto por la fuente de carbono como de nitrógeno.

Se estableció que la permeasa involucrada en la incorporación de ALA es la permeasa específica para el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), UGA4. Así, el transporte de ALA, un precursor de la biosíntesis de porfirinas sufre una regulación característica de las permeasas de compuestos del metabolismo del nitrógeno

## ABSTRACT

This work represents the first approach to characterize the transport system of  $\delta$ -aminolevulinic acid (ALA) in a simple eucaryotic organism such as *Saccharomyces cerevisiae*.

Specificity, kinetics and regulatory behaviour studies were carried out. A sole system (Km 0.1 mM) regulated by both carbon and nitrogen sources was detected. It was determined that ALA is incorporated into yeast cells through the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)-specific permease, UGA4. Thus, the transport of ALA, a precursor of porphyrin biosynthesis, undergoes a typical regulation of permeases of compounds involved in the nitrogen metabolism.

La estructura tetrapirrólica de las porfirinas es la base química de una serie de compuestos imprescindibles para la vida, involucrados en los procesos de respiración y fotosíntesis, a través del hemo y la clorofila, respectivamente. Los tetrapirroles también participan en otras reacciones metabólicas importantes como transportadores de electrones, energía y gases, oxidaciones biológicas, fijación de nitrógeno, etc.

El transporte de un metabolito a través de la membrana plasmática puede ser un paso limitante de su metabolización intracelular. Además, el ácido  $\delta$ -aminolevulínico (ALA), primer compuesto específico de la vía de las porfirinas, se forma en la mitocondria y, para su posterior metabolización a porfobilinógeno (PBG) en el citosol, debe atravesar la membrana de esta organela. Por este motivo, el estudio del transporte del ALA a través de membrana es de gran importancia para un mejor y más profundo conocimiento de la vía metabólica de las porfirinas y su regulación.

Debemos tener en cuenta también, que en las porfirias agudas, por fallas en la regulación del camino de las porfirinas, se acumula ALA en las células, incluyendo las del sistema nervioso, a lo cual se atribuye el síndrome neurológico que caracteriza a estas enfermedades.

Si bien la secuencia de eventos enzimáticos que conduce a la biosíntesis de las porfirinas está muy bien documentada<sup>1,2</sup>, es hasta el momento poco lo que se sabe en cuanto a los procesos de entrada de los precursores de esta vía, ALA y PBG, a la célula.

El transporte de ALA a través de membrana ha sido estudiado sólo en algunas fuentes.

En túbulo proximal de riñón de rata, el ALA sufre transporte concentrativo compartido, por lo menos en parte, con el ácido p-aminohipúrico<sup>3</sup>.

*Bradyrhizobium japonicum*<sup>4</sup> y *Rhizobium leguminosarum*<sup>5</sup> son capaces de incorporar ALA de su entorno, tanto en sus formas de vida libre como de vida simbiótica. Este proceso es mediado principalmente por el sistema de transporte del malato.

En cambio, tanto en *Escherichia coli*<sup>6</sup> como en *Salmonella typhimurium*<sup>7</sup> el ALA es transportado a través de membrana por la permeasa de dipéptidos, probablemente debido a su relación estructural con el dipéptido glicil-glicina.

Cepas de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* deficientes en la actividad de ALA-Sintetasa, enzima que cataliza la formación de ALA, son capaces de crecer utilizando este precursor de las porfirinas, presente en el medio de cultivo<sup>6,7</sup>, que necesariamente atraviesa la membrana. Por lo tanto se estudió el transporte de ALA en este organismo eucariótico simple ampliamente utilizado como modelo experimental.

El ALA sufre transporte concentrativo<sup>10</sup>, aún cuando las cepas no requieren ALA para su crecimiento.

Como ya se ha observado para otros sistemas de transporte de aminoácidos<sup>11,12</sup>, la fuente de nitrógeno también regula el transporte de ALA en levaduras. No se detectó incorporación cuando se empleó una fuente rica de nitrógeno (amonio)<sup>10</sup>.

De la misma forma en que la glucosa reprime la biosíntesis de citocromos<sup>13,14</sup>, también regula al transporte de ALA<sup>10</sup>.

Como ya se ha descrito para la mayoría de los aminoácidos<sup>15</sup> se demostró que el flujo de ALA es unidireccional y que no ocurre eflujo ni intercambio con el ALA extracelular<sup>10</sup>.

La inactivación del sistema de transporte de ALA por conocidos inhibidores del metabolismo energético indicó que es un proceso dependiente de energía<sup>10</sup> y mediante estudios cinéticos se determinó la existencia de un único sistema transportador de ALA, con un Km aparente de 0,1 mM<sup>10</sup>.

Los estudios de especificidad demostraron que la incorporación de ALA es fuertemente inhibida por compuestos que poseen un grupo metil-amino terminal, sugiriendo que este grupo es esencial para el transporte de ALA<sup>10</sup>.

En *S. cerevisiae*, el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) es el compuesto que más fuertemente inhibe la incorporación de ALA<sup>10</sup> y se ha visto que la inhibición es competitiva (Ki 14  $\mu$ M)<sup>16</sup>, lo cual sugirió que ambos compuestos comparten un mismo sistema de transporte.

En 1987, Grenson y col.<sup>17</sup> determinaron genéticamente que el transporte de GABA es mediado por tres permeasas: la permeasa general de aminoácidos (GAP<sub>1</sub>), la permeasa específica para prolina (PUT4) y una permeasa específica para GABA, UGA4.

Mediante estudios de especificidad (Tabla I) se determinó que el ALA, a diferencia del GABA, no utiliza la permeasa PUT4 para entrar a las células<sup>10,18</sup>. Por otra parte, el ALA produce una inhibición competitiva (Ki 0,5 mM) sobre el transporte de GABA (Km 48  $\mu$ M)<sup>18</sup>.

El porcentaje de inhibición de GABA sobre el transporte de ALA es mayor que el de ALA sobre el transporte de GABA. Los parámetros cinéticos obtenidos para ambos sistemas de transporte justificaron plenamente estos resultados<sup>10,18</sup>.

Teniendo en cuenta entonces, que el ALA no es incorporado a través de la permeasa PUT4, y mediante el uso de una mutante sin actividad de GAP1<sup>18</sup>, se concluyó que la permeasa específica para GABA, UGA4, es posiblemente la permeasa que comparten ambos compuestos.

La inhibición competitiva y los comportamientos cinéticos y de regulación son usados como criterios para distinguir un sistema de transporte de otro. Por lo tanto, frente a las evidencias de que el ALA y el GABA comparten una misma permeasa, se decidió estudiar en forma paralela la regulación de la incorporación de ambos compuestos para confirmar esta hipótesis.

Se analizó el efecto de la fuente de carbono sobre los sistemas de transporte de ALA y GABA. Como se puede ver en la Tabla II, la velocidad inicial de incorporación de ambos compuestos es mayor cuando la fuente de carbono presente es glicerol. Además, en todos los casos, la presencia de glucosa durante la última hora de crecimiento mejora la actividad de la permeasa.

Las máximas velocidades de incorporación de ALA y GABA se miden en células crecidas en glicerol y luego transferidas, durante la última hora de crecimiento a un medio fresco con glucosa como única fuente de carbono. En la fase exponencial tardía, las células de los medios 5-8 están en mejores condiciones energéticas que las de los medios 1-4, ya que las células de levadura consumen sólo el 10% del glicerol presente en el medio de crecimiento<sup>19</sup>.

**TABLA I**  
**Especificidad del transporte de ALA y de GABA**

	% de inhibición	
	Transporte de ALA	Transporte de GABA
ALA	-	30
GABA	95	-
Prolina	15	45

Estos resultados han sido publicados<sup>10,18</sup>.

**TABLA II**  
**Incorporación de ALA y GABA en la cepa D27**

<i>Condiciones de crecimiento</i>	<i>Vel. Iniciales Incorp.</i>	
	<i>ALA</i>	<i>GABA</i>
1) MPM-Glu 2%	0,74	1,44
2) MPM-Glu 2% + Glu 1%	0,84	1,88
3) MPM-Glu 2% —→ MPM-Glu 1%	6,98	4,70
4) MPM-Glu 2% —→ MM-Glu 1%	9,67	4,01
5) MPM-Gli 3%	3,29	2,57
6) MPM-Gli 3% + Glu 1%	19,74	11,03
7) MPM-Gli 3% —→ MPM-Glu 1%	19,87	11,66
8) MPM-Gli 3% —→ MM-Glu 1%	26,70	14,07

MM: medio mínimo sin fuente de nitrógeno; MPM: medio mínimo prolina; Glu: glucosa; Gli: glicerol.

La incorporación de ALA y GABA se midió en presencia de prolina. Las velocidades iniciales de incorporación están expresadas en  $\mu\text{mol/g}$  peso seco.min. Para metodología ver cita 10.

1 y 5) Las células crecieron durante 22 horas en el medio de cultivo indicado.

2 y 6) Una hora antes de cosechar (21 horas de crecimiento) se agregó glucosa estéril al medio de cultivo.

3, 4, 7, 8) Las células crecieron 21 horas en el primer medio, luego se cosecharon y se pasaron al segundo medio donde se dejaron crecer la hora restante.

De esta manera se demuestra que el transporte de ALA y el de GABA dependen igualmente de las condiciones energéticas de las células.

Cabe destacar que este trabajo constituye el primer estudio acerca de la regulación de un sistema de transporte de aminoácidos por la fuente de carbono de *S. cerevisiae*.

En las células de levadura los niveles de actividad y/o síntesis de enzimas y permeasas cambian como respuesta a alteraciones en la disponibilidad de la fuente de nitrógeno en el medio de crecimiento<sup>20</sup>.

**TABLA III**  
**Incorporación de ALA y GABA en la cepa D27**

<i>Condiciones de crecimiento</i>	<i>Vel. Iniciales Incorp.</i>	
	<i>ALA</i>	<i>GABA</i>
1) MPMGlu —→ MPMGluGABA —→ MPMGlu	5,85	4,86
2) MPMGlu —→ MPMGluGABA —→ MMGlu	8,55	5,25
3) MUMGlu —→ MUMGluGABA —→ MUMGlu	0,72	0,39
4) MAMGlu —→ MAMGluGABA —→ MAMGlu	0,05	0,20

MM: medio mínimo sin fuente de nitrógeno; MPM: medio mínimo prolina; MUM: medio mínimo urea; MAM: medio mínimo amonio; Glu: glucosa; GABA: agregado como suplemento (0,1 mM).

La incorporación de ALA y GABA se midió en presencia de prolina. Las velocidades iniciales de incorporación están expresadas en  $\mu\text{mol/g}$  peso seco. min<sup>10</sup>.

Las células crecieron 19 horas en el primer medio, se cosecharon y se pasaron al segundo medio donde se dejaron crecer durante 2 horas, y luego se volvieron a cosechar y se dejaron crecer 1 hora más en el último medio.

La síntesis de la permeasa UGA4 es inducida al agregar GABA al medio de cultivo<sup>17</sup>.

En base a la evidencia de que la permeasa compartida por ALA y GABA sería la UGA4, se decidió estudiar la regulación del transporte de ALA y GABA por la fuente de nitrógeno en células tratadas previamente para favorecer la síntesis de esta permeasa<sup>17</sup>.

Las velocidades iniciales de incorporación de ALA varían con la fuente de nitrógeno de igual manera que las de GABA.

Estos resultados constituyeron una nueva evidencia de que ambos compuestos comparten una misma permeasa.

Finalmente, mediante el uso de cepas isogénicas con mutaciones en uno o más de los genes que codifican para las permeasas del GABA, se demostró que la permeasa involucrada en el transporte de ALA es la UGA4, mientras que las permeasas GAP1 y PUT4 no tienen una participación significativa en este transporte<sup>21</sup>.

La transcripción del gen UGA4 es regulada por un mecanismo complejo que involucra el elemento UAS<sub>GATA</sub>, una secuencia compartida por varios genes del camino del nitrógeno en *S. cerevisiae*<sup>20</sup>, y en *Neurospora crassa* y *Aspergillus nidulans*<sup>24</sup>. Estos elementos integran la expresión del gen UGA4 al metabolismo celular del nitrógeno.

El ALA, que no puede ser utilizado como fuente de nitrógeno por las células de levadura<sup>18</sup>, no regula la síntesis de la permeasa UGA4<sup>21</sup>.

Es decir que el ALA, un precursor de la biosíntesis de porfirinas, es incorporado a las células de levadura a través de una permeasa codificada por un gen cuya expresión sufre una regulación característica de los genes del metabolismo del nitrógeno.

Teniendo en cuenta las conocidas propiedades neurotóxicas del ALA y el hecho de que en *Saccharomyces cerevisiae*, ALA y GABA comparten una misma permeasa, la extensión de los resultados obtenidos al resto de los organismos eucarióticos, podría contribuir al esclarecimiento de la etiopatogenia de las porfirias agudas y al desarrollo de alternativas terapéuticas en base al control del transporte de ALA, fundamentalmente a nivel neuronal.

En conclusión, hemos caracterizado exhaustivamente el transporte de ALA a través de membrana, por primera vez en el organismo eucariótico simple *S. cerevisiae*, lo cual ha permitido ampliar nuestro conocimiento acerca del transporte y la metabolización en levaduras de un precursor de la vía biosintética de las porfirinas, el ALA.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó con subsidios otorgados por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). SCG, ER y AB son miembros de la Carrera del Investigador Científico de CONICET y MBM es becaria post-doctoral del mismo organismo.

Se agradece a los Dres. M. Grenson y S. Vissers (Universidad de Bruselas, Bélgica) y al Dr. J. R. Mattoon (Universidad de Colorado, USA) por facilitarnos las cepas de *Saccharomyces cerevisiae* empleadas.

## REFERENCIAS

1. A. Batlle, Semin. Dermatol. **5** (1986) 70.
2. C. Rimington, J. Clin. Chem. Biochem. **27** (1989) 473.
3. C. Cheeks y R. P. Wedeen, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **181** (1986) 596.
4. I. Sangwan y M. O'Brian, Science **251** (1991) 1220.
5. G. Herrada, I. Puppo y J. Rigaud, Biochem. Biophys. Res. Commun. **184** (1992), 1324.

6. E. Verkamp, V. M. Backman, J. M. Bjornsson, D. Soll y G. Eggertsson, *J. Bacteriol.* **175** (1993) 1452
7. T. Elliot, *J. Bacteriol.* **175** (1993) 325.
8. R. Woods, H. Sanders, M. Briquet, F. Foury, B. Drysdale y J. R. Mattoon, *J. biol. Chem.* **250** (1975) 9090.
9. J. R. Mattoon, D. R. Malamud, A. Brunner, G. Braz, E. Carvajal, W. E. Lancashire y A. D. Panek, *Biochemistry and Genetics of Yeast* en M. Bacilla, B. Horecker y A. O. M. Stoppa-pani (eds.) Acad. Press, N. Y., 1978, p.317.
10. M. Bermúdez Moretti, S. Correa García, C. Stella, E. Ramos y A. Batlle, *Int. J. Biochem.* **25** (1993), 1917.
11. R. J. Roon, H. L. Even, P. Dunlop y F. L. Larimore, *J. Bacteriol.* **122** (1975) 502.
12. R. J. Roon, G. M. Meyer y F. L. Larimore, *Mol. gen. Genet.* **158** (1977) 185.
13. L. M. Borralho, A. D. Panek, D. R. Malamud, H. K. Sanders y J. R. Mattoon, *J. Bacteriol.* **156** (1989) 1217.
14. S. Correa García, M. Bermúdez Moretti, C. Cardalda, M. V. Rossetti y A. Batlle, *Yeast* **9** (1993) 165.
15. M. Grenson, *Molecular Aspects of Transport Proteins*, Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands, 1992, p. 219.
16. M. Bermúdez Moretti, S. Correa García, M. Chianelli, E. Ramos y A. Batlle, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **27** (1995a) 169.
17. M. Grenson, F. Muyldermans, K. Broman y S. Vissers, *Biochem. (Life Sci. Adv.)* **6** (1987) 35.
18. M. Bermúdez Moretti, S. Correa García, E. Ramos y A. Batlle, *Cell. Mol. Biol.* **41** (1995b) 843.
19. C. Wills, *Biochem. mol. Biol.* **25** (1990) 245.
20. B. Magasanik, *The Molecular and Cellular Biology of the Yeast *Saccharomyces**, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1992, p. 283.
21. M. Bermúdez Moretti, S. Correa García, E. Ramos y A. Batlle, *Cell. mol. Biol.* **42** (4) (1996) 519.
22. B. André, D. Talibi, S. S. Boudekou, C. Hein, S. Vissers y D. Coornaert, *Nucleic Acid Res.* **23** (1995) 558.
23. D. Talibi, M. Grenson, y B. André, *Nucleic Acid Res* **23** (1995) 550.
24. G. A. Marzluf, *Ann. Rev. Microbiol.* **47** (1993) 31.



## **REGULACION DEL METABOLISMO DE LOS ACIDOS GRASOS ESENCIALES POR LOS ALIMENTOS Y LAS HORMONAS**

*Rodolfo R. Brenner*

Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata (INIBIOLP), CONICET-UNLP,  
Facultad de Ciencias Médicas, calles 60 y 120, (1900) La Plata, Argentina.

### **RESUMEN**

Se realizó una revisión de los efectos de los componentes de la dieta y de las hormonas sobre las transformaciones de los ácidos grasos esenciales series n-6 y n-3 en el organismo animal. Se describió la composición de estas series y el papel regulatorio que realizan las  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas. Se analizó la interacción de diversos ácidos polinosaturados y los fenómenos de inhibición competitiva, inhibición por producto y retroinhibición. Se compararon los efectos de dietas glucídicas, hiperproteicas, ricas en colesterol y del alcohol sobre la  $\Delta 6$  desaturasa. De igual manera se analizó la existencia de ritmos circadianos en las actividades de las  $\Delta 6$  y  $\Delta 9$  desaturasas. Por otro lado se compararon los efectos de diversas hormonas hipoglucemiantes como la insulina e hiperglucemiantes como adrenalina y glucagón sobre las  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas. La diabetes provoca una caída de la actividad que es recuperada por el tratamiento con insulina. La adrenalina, el glucagón, el ACTH, los glucocorticoides, los mineralocorticoides, el estradiol, el estriol y la testosterona inhiben la actividad de las  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas. Estos efectos hormonales modifican la composición acídica de los tejidos.

### **SUMMARY**

The effect of diet components and hormones upon the transformations of essential fatty acids series n-6 and n-3 in the animal organism, were reviewed. The composition of these series and the regulatory mechanism carried out by  $\Delta 6$  and  $\Delta 5$  desaturases, were described. Then, the interaction between several polyunsaturated acids and those phenomena of competitive inhibition, product inhibition and retroinhibition, were analyzed. The effect of glucidic, hyperproteic, rich in cholesterol and alcohol diets was compared on  $\Delta 6$  desaturase. In the same fashion, circadian rhythms were studied in relation to  $\Delta 6$  and  $\Delta 9$  desaturase activities. On the other hand, the effects of several hypoglycemic hormones as insulin and the hyperglycemic ones such as adrenaline and glucagon on  $\Delta 6$  and  $\Delta 5$  desaturases, were compared. Diabetes evokes a fall in desaturase activity which is then recovered by insulin treatment. Adrenaline, glucagon, ACTH, glucocorticoids, mineralocorticoids, estradiol, estriol and testosterone inhibit  $\Delta 6$  and  $\Delta 5$  desaturase activities. So, hormone effects modify the acidic composition of tissues.

## INTRODUCCION

Los ácidos grasos polinsaturados pueden sintetizarse en los animales a partir de ciertos ácidos no saturados, precursores por reacciones de desaturación que producen dobles ligaduras y reacciones de elongación que agregan unidades de dos carbonos (provistos por malonil CoA). Este conjunto de ácidos grasos derivados de precursores específicos constituyen series o familias independientes entre sí. Cuatro son las familias reconocidas: la del ácido linoleico o n-6, dado que en todos sus ácidos se mantiene como característica la doble ligadura en posición n-6 referente al grupo metilo; la del  $\alpha$ -linolénico o n-3; la del oleico o n-9 y la del palmitoleico o n-7.

Los ácidos oleico (n-9) y palmitoleico (n-7) pueden ser sintetizados de *novo* en los animales a partir de los ácidos esteárico (18:0) y palmítico (16:0), respectivamente, por medio de una  $\Delta 9$  desaturasa de modo que no son esenciales. Los ácidos linoleico y  $\alpha$ -linolénico que no pueden ser sintetizados por los animales son esenciales, así como sus derivados (Fig. 1).

Las enzimas que intervienen en estas series son comunes para todas, de modo que pueden producir reacciones de competencia por sustrato. Las reacciones se producen sobre los CoA derivados de los ácidos grasos. La primera reacción es catalizada por la  $\Delta 6$  desaturasa y su actividad afecta a todas las síntesis de ácidos grasos de las series. Es una enzima altamente regulada como veremos enseguida. Todas las reacciones de desaturación, tanto las catalizadas por la  $\Delta 6$  o por la  $\Delta 5$  desaturasa, son más lentas que las de elongación por agregado de malonil CoA, de modo que son controladoras de la velocidad de síntesis de las series<sup>1</sup>. De allí resulta la existencia de una etapa de síntesis a nivel de la  $\Delta 6$  desaturasa para ácidos no saturados de 18 carbonos, y otra etapa a nivel de la  $\Delta 5$  desaturasa para ácidos de 20 carbonos.

La etapa para la síntesis de los ácidos no saturados de 22 carbonos no es controlada por una  $\Delta 4$  desaturasa sino de manera diferente, según Sprecher<sup>2</sup>. Los ácidos no saturados de 22 carbonos, por ejemplo, el 22:5n-3 en lugar de su desaturación por vía de una  $\Delta 4$  desaturasa, es elongado nuevamente a 24:5n-3, desaturado por una  $\Delta 6$  desaturasa a 24:6n-2 y  $\beta$ -oxidado a 22:6n-3 en los peroxisomas. En forma similar ocurre para la serie n-6 (Fig. 2). Esta  $\Delta 6$  desaturasa es posiblemente la misma  $\Delta 6$  desaturasa de los ácidos no saturados de 18 carbonos, pero no ha sido aún probado.

Las desaturasas son enzimas ubicadas en el retículo endoplásmico celular, de naturaleza proteica, anfipáticas que tienen un grupo activo que contiene hierro y es sensible al cianuro. Utilizan ácidos grasos unidos a la CoA y requieren un aporte de electrones provistos por el NADH o NADPH a través de una cadena de transporte de electrones, constituida por la flavoproteína citocromo b5 reductasa y citocromo b5. Utiliza además oxígeno. En este trinomio, el paso más lento es el de la desaturasa que por consiguiente, dirige la reacción y además, la velocidad del aporte de electrones supera muchísimo las necesidades de la propia desaturasa.

## INFLUENCIA DE LA COMPOSICION DE LA DIETA

Una primera conclusión que se saca del estudio de las series mencionadas es que la composición y abundancia de los ácidos grasos de la dieta afecta la composición de los ácidos grasos de los tejidos por su presencia y por competencia de sustrato y producto de las  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas.

La desaturación en  $\Delta 6$  de los ácidos oleico, linoleico y  $\alpha$ -linolénico, tiene diferente velocidad, según el ácido. Es mayor para el  $\alpha$ -linolénico, le sigue el linoleico y es mucho menor para el oleico. Además, los tres ácidos compiten entre sí por la  $\Delta 6$  desaturasa<sup>3</sup>. En una dieta rica en ácido linoleico o  $\alpha$ -linolénico, el ácido oleico no es desaturado a 18:2n-9. Pero si el animal recibe una dieta carente en ácidos grasos esenciales, la reacción se produce y el 18:2n-9 a su

vez es elongado y desaturado por la  $\Delta 5$  desaturasa a 20:3-n<sub>9</sub> (Ácido de Mead) que reemplaza en los fosfolípidos al ácido araquidónico 20:4-n<sub>6</sub> que no se produce. La presencia de este ácido se usa como distintivo de una alimentación carente de ácidos grasos esenciales. La realimentación de los animales o humanos con una dieta rica en ácidos grasos esenciales retrotrae la composición de los tejidos a la situación anterior<sup>4,5</sup>.

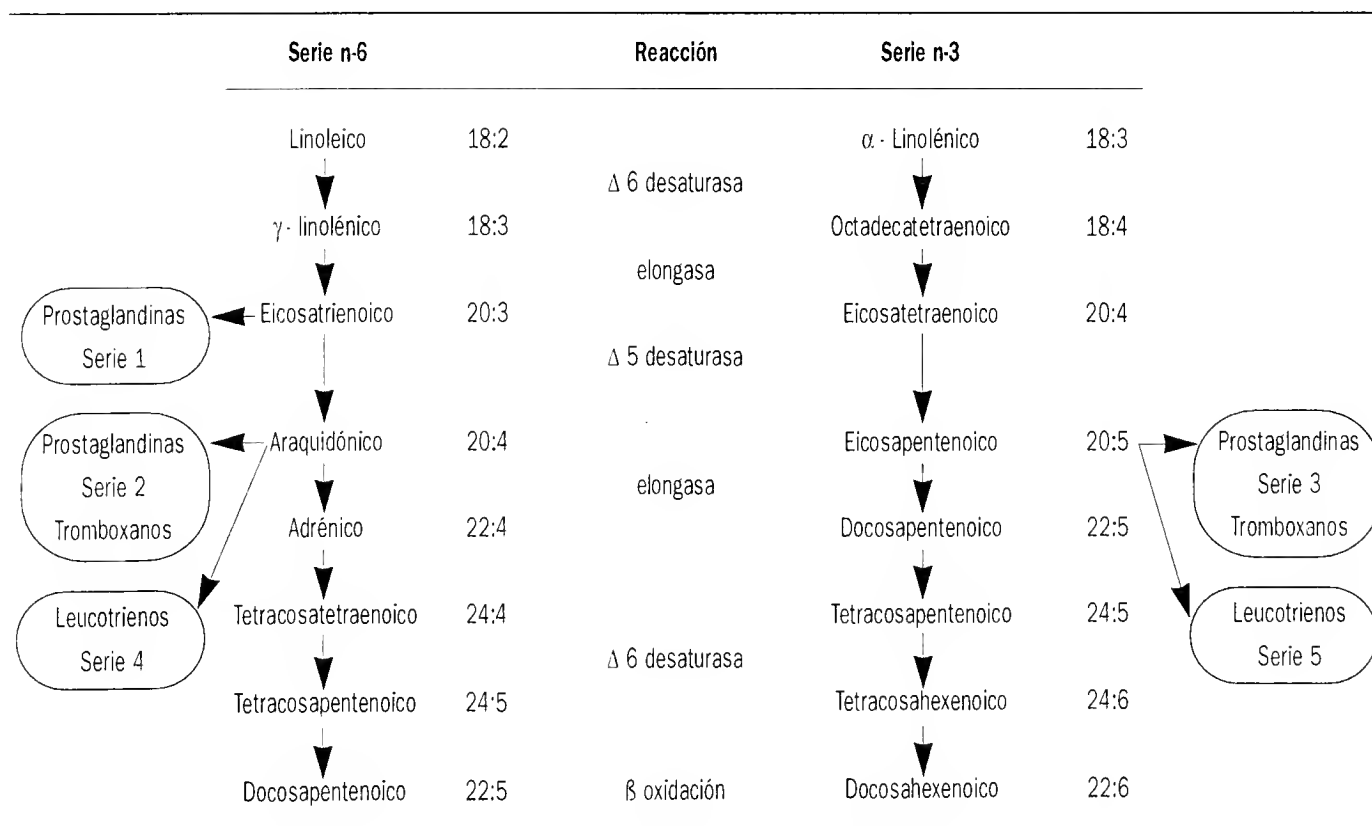
La inhibición por producto de reacción ha sido comprobada en el caso del ácido  $\gamma$ -linolénico, producto de la  $\Delta 6$  desaturasa sobre ácido linoleico, que inhibe su propia formación<sup>6</sup>. De igual manera, el ácido araquidónico retroinhibe su síntesis por vía de las  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas<sup>6</sup> (Fig. 3).

Una retroinhibición muy importante, digna de tenerse en cuenta al elaborar una dieta con ácidos grasos polinosaturados es el efecto que produce el ácido docosahexenoico (22:6n-3) sobre la desaturación en  $\Delta 6$  tanto del linoleico (18:2n-6) como del  $\alpha$ -linolénico (18:3n-3)<sup>7</sup>. Es común, en la actualidad, enriquecer ciertas dietas humanas con ácidos polietilénicos de la serie n-3 provenientes de aceites de pescados marinos que son ricos en eicosapentenoico y docosahexenoico. Ello puede acarrear, en consecuencia, un desbalance en ácido araquidónico, al inhibir su síntesis a partir del ácido linoleico.

Los ácidos grasos saturados, palmítico y esteárico, no compiten con los ácidos grasos no saturados substratos de las  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas, de modo que no inhiben su actividad y biosíntesis de ácidos grasos polietilénicos esenciales<sup>3</sup>.

Los ácidos linoleico y  $\alpha$ -linolénico, así como el oleico y ácidos polinosaturados derivados de ellos, tienen estructura *cis* y las  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas reconocen esta estructura y actúan sobre esos ácidos. Además de estos ácidos grasos no saturados, existen en la naturaleza y en ciertos casos ácidos con dobles ligaduras con estructura *trans*.

En el rumen de vacas y ovejas se producen por hidrogenación pequeñas cantidades de diversos ácidos no saturados con estructura *trans* que pasan a la leche que puede contener de 4 a 10% de ácido eláidico (*trans* 18:1). En la leche humana también se ha detectado un bajo porcentaje de ácidos *trans*<sup>8</sup>. Sin embargo el mayor aporte de estos ácidos en la dieta proviene de las grasas hidrogenadas que durante ese proceso han producido diversos ácidos *trans*.



**Figura 1:** Series de los ácidos grasos esenciales n-6 y n-3.

Los ácidos no saturados *trans* de la dieta son incorporados a los tejidos y β-oxidados sin dificultad, pero nosotros hemos observado que tanto el ácido elaídico como el ácido *trans-trans* linoleico no es un sustrato para la Δ6 desaturasa<sup>9</sup>.

Los ácidos *trans* tienen mayor punto de fusión que los ácidos *cis* y además tienen una estructura espacial rectilínea muy parecida a la de los ácidos saturados de modo que su comportamiento fisicoquímico en las membranas los hace muy parecidos a éstos y diferentes de los *cis* no saturados. No fluidifican las membranas como los ácidos *cis* no saturados<sup>10</sup>.

La composición de los otros componentes de los alimentos además de los ácidos no saturados *cis* modifican en forma importante la actividad de la Δ6 desaturasa y alteran la composición grasa de los tejidos (Fig. 4).

El ayuno hace disminuir la actividad de las enzimas desaturantes, no sólo la Δ6 desaturasa sino también la Δ9<sup>11</sup>. La realimentación con glucosa las reactiva y el fenómeno se explica por una disminución de la cantidad de enzima al decaer la cantidad de insulina. Veremos más adelante que la insulina promueve la síntesis de las desaturasas. Al realimentar al animal ayunado con glucosa se provoca la secreción de insulina y resíntesis de las desaturasas. El proceso no se produce si se inyecta actinomicina D simultáneamente, de modo de inhibir la síntesis proteica e inducción enzimática<sup>11</sup>.

Una dieta hiperglucídica produce un efecto depresor sobre la Δ6 desaturasa, mientras una dieta hiperproteica (> 35% de las calorías) es elevadora<sup>12</sup>. Dado que la proteína modifica la Vmax y no el Km de la reacción y además una inyección de actinomicina D, puromicina o cicloheximida inhiben el efecto, se considera que el mecanismo se basa en una inducción enzimática<sup>13</sup>.

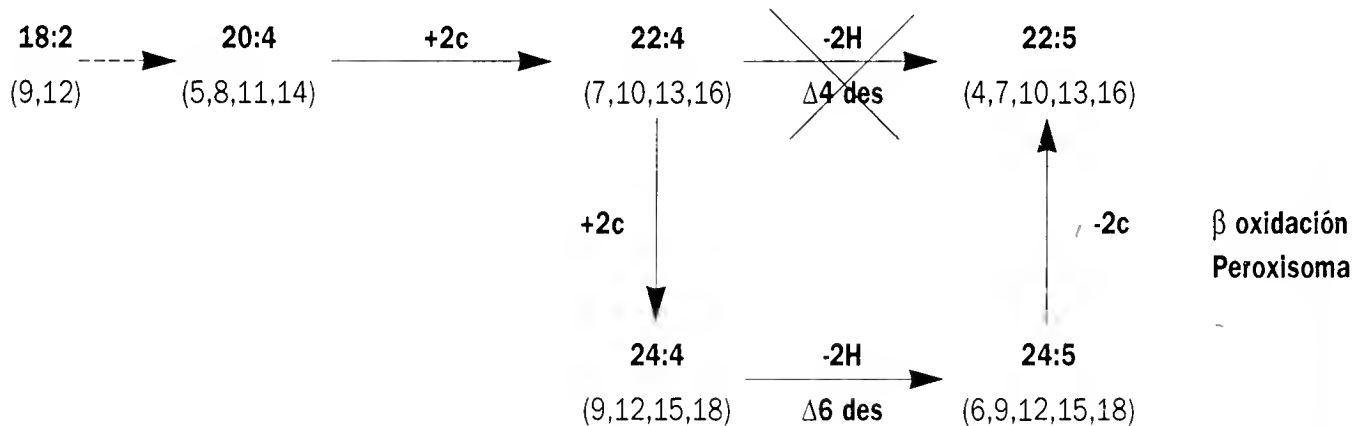


Figura 2: Ausencia de la Δ4 desaturasa en la biosíntesis de los ácidos polinosaturados de la serie n-6.

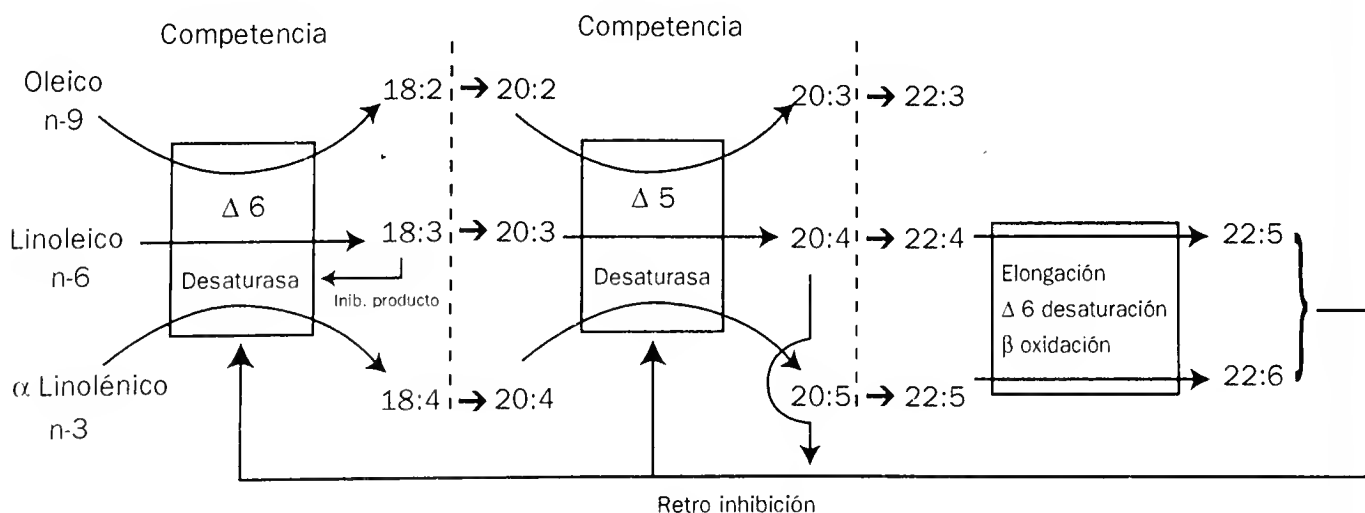


Figura 3: Interacción e inhibición de las desaturasas de ácidos grasos no saturados.

El efecto de las proteínas dietarias no se produce sobre la  $\Delta 9$  desaturasa ni sobre las elongasas<sup>14</sup>. La activación de la  $\Delta 6$  desaturasa se produce sobre individuos jóvenes y adultos y dado que en los individuos de alta edad se observa una depresión de la actividad de la enzima, una dieta hiperproteica podría compensar esa caída.

El efecto proteico señalado parece obedecer a una acción de la molécula proteica total. Sin embargo, la alimentación de una rata con una dieta proteica sintética de la que se eliminó la fenilalanina y la tirosina, activa la  $\Delta 6$  desaturasa, mientras cantidades masivas de estos aminoácidos en la dieta la inhiben<sup>15</sup>. Con respecto a este efecto último, debemos señalar que ambos aminoácidos son precursores de la adrenalina y que la inyección de la adrenalina en la rata produce una inhibición de la  $\Delta 6$  desaturasa hepática como se verá más adelante.

Una dieta hipoproteica genera en el lactante una baja actividad de la  $\Delta 6$  desaturasa, lo cual sugiere que en los niños malnutridos se produce una deficiencia de ácidos grasos polinsaturados que pueden afectar su desarrollo cerebral<sup>16,17</sup>.

El aumento del contenido de colesterol de los alimentos disminuye la actividad de las  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas de los microsomas hepáticos<sup>18</sup>.

Adicionando 1% de colesterol a la dieta normal de la rata se observa a los 21 días una notable disminución de las  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas y un incremento de la  $\Delta 9$ . Los valores retornan a sus niveles anteriores al suprimir el exceso de colesterol durante un nuevo período de 21 días<sup>19</sup>. Es interesante observar que la fluidez de la membrana disminuye durante este efecto, medida por la anisotropía de fluorescencia de una sonda de difenilhexatrieno. La variación de las desaturasas repercute en la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos microsomales hepáticos. Mientras el contenido de ácido oleico aumenta, tanto el 20:5n-3, 22:6n-3 como el araquidónico (20:4n-6) caen muy significativamente. Ello muestra muy claramente que el nivel de colesterol dietario produce un efecto en la composición lipídica de los tejidos animales y especialmente en el contenido de ácidos grasos polinsaturados esenciales cuyo efecto fisiológico es evidente.

Por efecto de la dieta también puede disminuirse el contenido de fosfatidilcolina del retículo endoplásmico celular. En efecto, suprimiendo la colina en la dieta de la rata durante 21 días y eliminando la metilación de la etanolamina a colina por inyección de adenosina oxidada con periodato y ciclo leucina, Leikin y Brenner<sup>20</sup> demostraron un descenso de la fosfatidilcolina microsomal, un aumento de la fosfatidilserina de la relación colesterol/fosfolípido y de la rigi-

Dieta	18:2 $\longrightarrow$ 18:3	$\alpha$ 18:3 $\longrightarrow$ 18:4
Ayuno	↓	↓
Glucosa (luego del ayuno)	↑	↑
Hiperhidrocarbonada	↓	↓
Hiperproteica	↑	↑
Colesterol	↓	↓
Alcohol	↓	↓

**Figura 4:** Efecto de los componentes de la dieta sobre la  $\Delta 6$  desaturasa.

dez de la membrana acompañados de un descenso de la actividad de la  $\Delta 5$  desaturasa. En la composición acídica se observa un descenso de los ácidos 20:4n-6 y 22:6n-3.

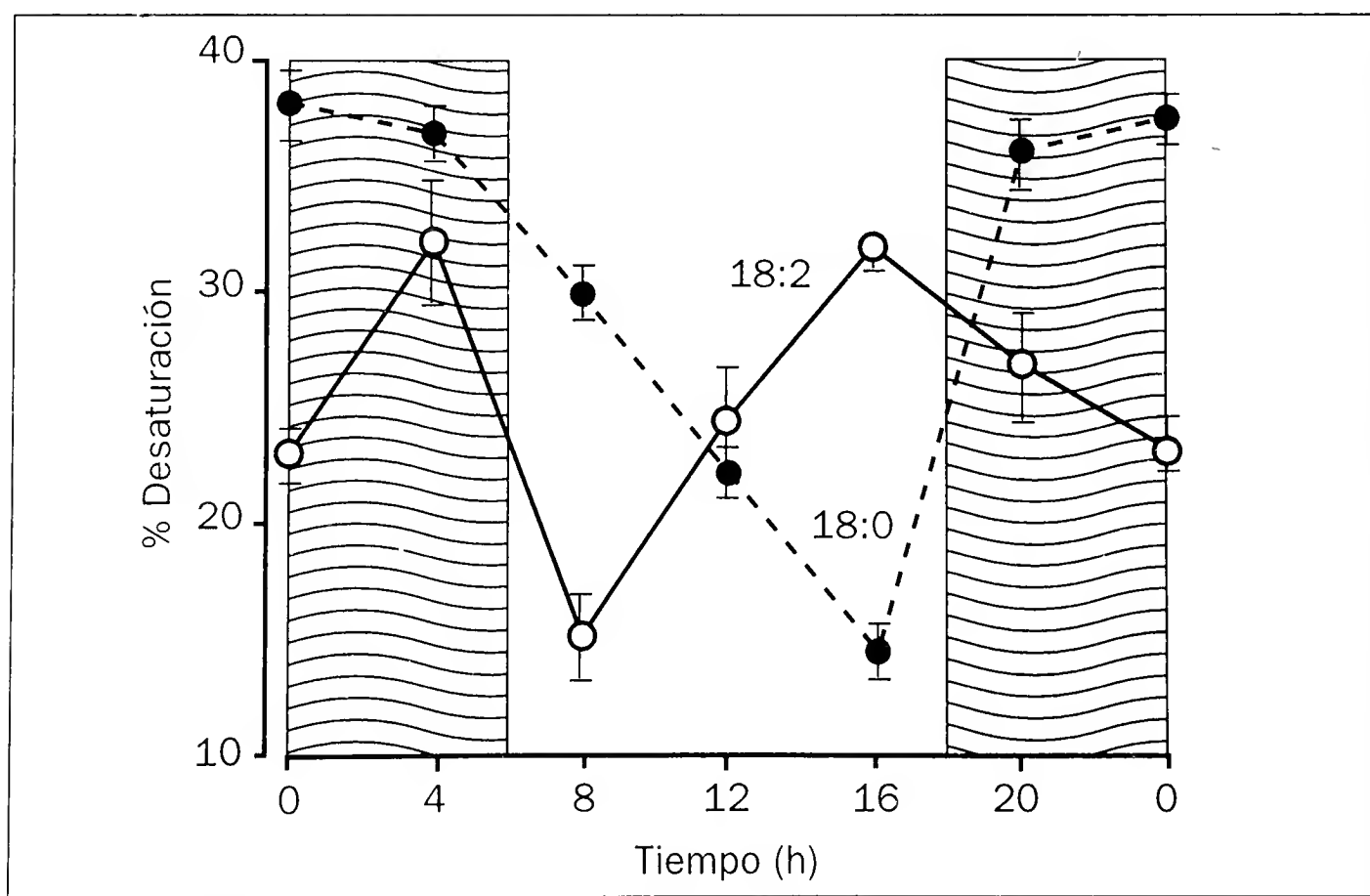
## EFFECTO DE LOS RITMOS ALIMENTICIOS

Tanto el hombre como los animales tienen ritmos alimenticios. Esos ritmos en la ingestión de alimentos generan ritmos circadianos en la secreción de hormonas tales como insulina, adrenalina, corticoides, síntesis de proteínas y actividad de ciertas enzimas. Con referencia a las ácidos grasos desaturadas, Actis Dato y col. pudieron demostrar en 1973<sup>21</sup> que la  $\Delta 6$  desaturación del ácido linoleico o  $\alpha$ -linolénico sigue variaciones circadianas en la laucha C3H5 sometida a ciclos de luz y oscuridad que fueron diferentes a los de la  $\Delta 9$  desaturasa (Fig. 5).

Estos ritmos de las enzimas dependerían de una variación cíclica de la síntesis de proteínas específicas, dado que son inhibidas por la inyección de cicloheximida.

La ingestión cíclica de alimentos durante la noche en estos animales genera también variaciones en la composición de los ácidos grasos de los lípidos del hígado, riñón y aun tejido adiposo<sup>22</sup>. Las variaciones son diferentes según los órganos considerados y se manifiestan principalmente y generalmente en los ácidos palmitoleico, esteárico y oleico. Son consecuencia de la conjunción de factores tales como la composición acídica y otros componentes de la dieta, la biosíntesis de ácidos grasos, la  $\beta$ -oxidación de los mismos y transporte a otros tejidos (lipoproteínas y ácidos grasos no esterificados plasmáticos).

Que la presencia de lípidos y la composición en ácidos grasos de la dieta juega un papel importante en los ritmos circadianos de las desaturadas y en la composición acídica de los diversos órganos fue comprobada por Gómez Dumm y col.<sup>23</sup> al estudiar su cambio de ritmo al alimentar ratas Wistar con una dieta libre de grasa durante 24 hs. después de recibir una dieta normal de Purina. En este experimento se observó un ritmo marcado con gran actividad nocturna



**Figura 5:** Ritmo circadiano de la actividad de las  $\Delta 6$  y  $\Delta 9$  desaturasas en ratones C3H5 sometidos a ciclos de luz y oscuridad.

de la  $\Delta 5$  desaturasa hepática en animales recibiendo una dieta completa, pero la práctica desaparición del ritmo con la dieta libre de grasa. El contenido de ácidos linoleico y araquidónico del hígado y microsomas hepáticos que es máximo en el período nocturno de ingestión de alimentos completos decae con la carencia de grasa en la alimentación.

### EFECTO HORMONAL (Fig. 6)

Ya en 1966<sup>24</sup> demostramos que la diabetes experimental inhibía en la rata la desaturación en  $\Delta 6$  del ácido linoleico y en 1967<sup>25</sup> la del ácido  $\alpha$ -linolénico y disminuía a su vez el contenido de ácido araquidónico del hígado. En 1964, Gellhorn y Benjamín<sup>26</sup> habían demostrado por otra parte que la diabetes aloxánica inhibía a la  $\Delta 9$  desaturasa que convierte al ácido esteárico en oleico.

Un tratamiento por inyección durante 48 hs de insulina corregía en la rata diabética la actividad de las  $\Delta 6$  y  $\Delta 9$  desaturasas, llevándolas a sus valores normales. Este efecto no se producía si se inyectaba simultáneamente un inhibidor de la síntesis proteica demostrándose con ello que la acción de la insulina se producía por inducción enzimática<sup>11</sup>.

Estos importantes resultados por desgracia pasaron prácticamente desapercibidos por bastante tiempo hasta que de pronto, actualmente se ha reconocido su valor especialmente cuando El Bustani y co.<sup>27</sup> usando ácido 20:3n-6 marcado con deuterio pudieron medir la desaturación en  $\Delta 5$  directamente en humanos normales y con diabetes tipo 1. Encontraron que la actividad  $\Delta 5$  desaturante dependía de la insulina. En nuestro laboratorio pudimos demostrar también que en la rata diabética por inyección de streptozotocina, la  $\Delta 5$  desaturasa y síntesis de ácido araquidónico no sólo está disminuída en hígado sino también en adrenales y que la actividad se recupera por inyección de insulina<sup>28</sup>. Es interesante señalar que el mecanismo de acción de la insulina es directo sobre las adrenales porque al aislar las células de la zona fasciculata reticularis de ratas diabéticas, la actividad disminuída de la  $\Delta 5$  desaturasa se recuperaba por incubación de las células con insulina.

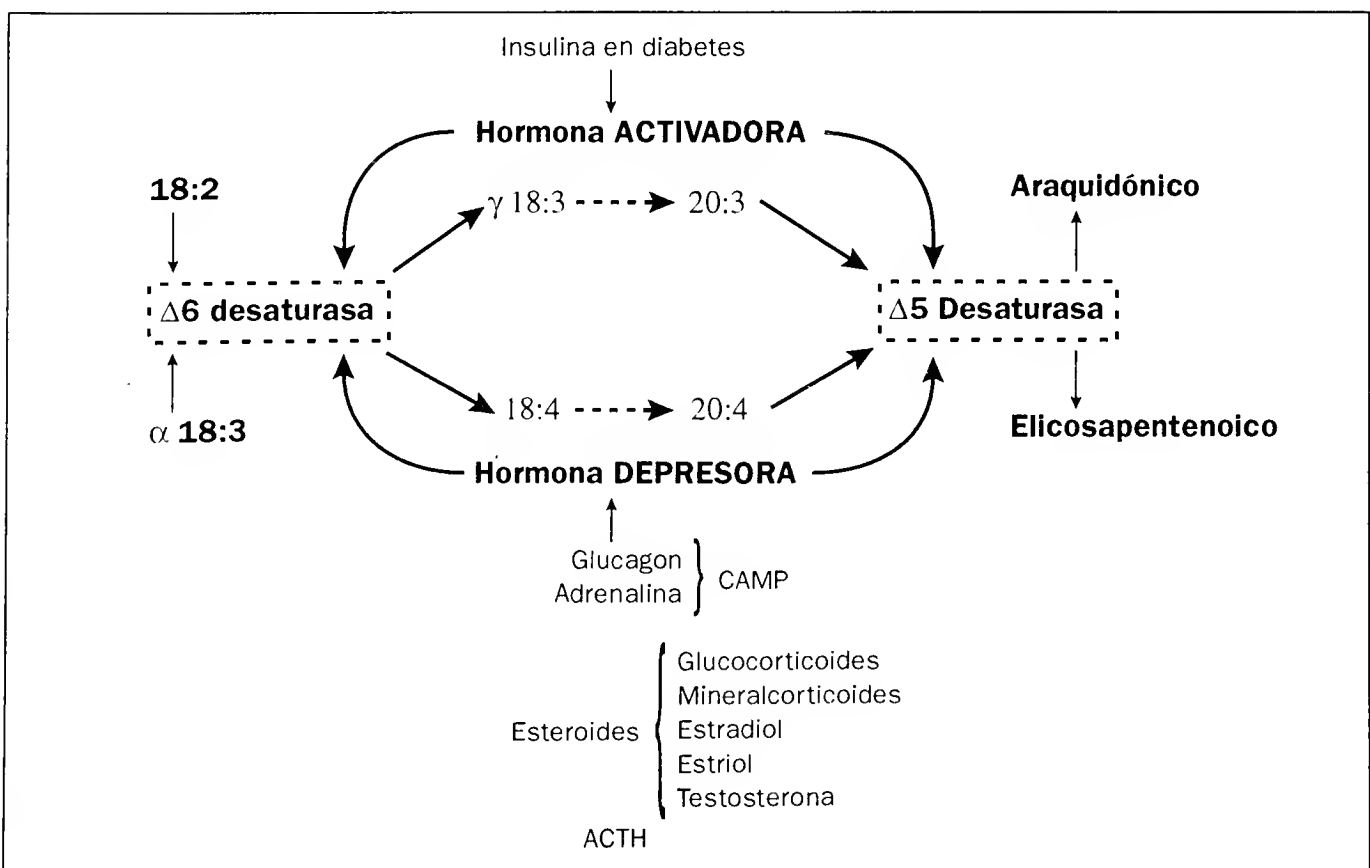


Figura 6: Acción hormonal sobre las  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas de ácidos grasos.

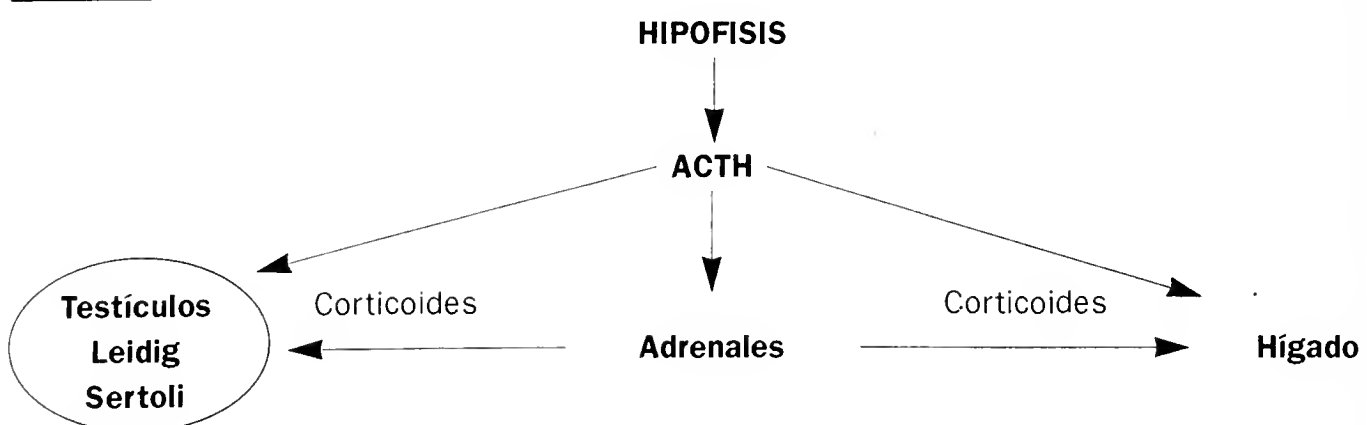
En el caso del metabolismo del glucógeno la acción de la insulina, es antagonizada por la adrenalina y el glucagón. Lo mismo ocurre con las  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas, dado que inyectando adrenalina o glucagón se inhiben estas enzimas<sup>29,30,31,32</sup>. El mecanismo de acción parece ser mediado a través de la producción de cAMP. Al menos la inyección de dibutilil AMP cíclico a la rata produce inhibición de estas enzimas. Por otro lado incubando células aisladas HTC (derivadas de un hepatoma de Morris de rata) con dibutilil cAMP ( $10^{-3}M$ ) se produce una disminución de la desaturación  $\Delta 6$  del  $\alpha$ -linolenato<sup>33</sup>. Como comprobación del efecto depresor de la adrenalina sobre la  $\Delta 6$  desaturasa es importante agregar que el efecto puede ser reproducido en la rata por inyección de estimuladores  $\beta$ -adrenérgicos como el isoproterenol e inhibido por los bloqueadores  $\beta$ -propranolol y dicloroisoproterenol<sup>34</sup>.

La adrenalina deprime no sólo la actividad de las  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas hepáticas sino también las de las adrenales<sup>35</sup>. No obstante, este efecto se produce al inyectar 1 mg/kg de peso en el animal pero no al incubar las células adrenales con adrenalina. Esta discrepancia nos llevó a sospechar que el efecto de la adrenalina no era directo sino se debería a una acción de la adrenalina sobre la hipófisis. Esta, como se sabe, segrega adrenocorticotrofina (ACTH) que actuaría sobre las adrenales inhibiendo las desaturasas. En efecto, la inyección de 3 UI de ACTH a ratas 30 min antes de su decapitación provocaba un efecto depresor de las  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas de hígado y adrenales. Más aún, la incubación de hepatocitos o células adrenales (zona fasciculata reticularis) con 250  $\mu U$  de ACTH durante 3 hs. deprimió la conversión de 20:3n-6 a araquidónico demostrando una acción directa sobre la  $\Delta 5$  desaturasa de esos órganos<sup>36</sup>.

El efecto inhibitorio del ACTH sobre la  $\Delta 5$  desaturasa también fue demostrado en las células aisladas de Sertoli y Leydig de testículo de rata tanto por inyección de la rata con la hormona (4.5 UI) y sacrificio de los animales a los 30 min como por incubación directa de las células con 250  $\mu U$ <sup>37</sup>. La incubación de esas células con dibutilil cAMP o corticosterona también producía un decaimiento de la  $\Delta 5$  desaturasa. Se sabe que el ACTH provoca la liberación de corticosterona *in vivo* y ésta inhibe a la  $\Delta 5$  desaturasa, de modo que éste podría ser uno de los mecanismos actuantes al inyectar ACTH a la rata, pero no explica la acción directa sobre las células. En consecuencia, el ACTH inhibe directamente a la  $\Delta 5$  desaturasa de hígado, adrenales y testículo pero además tendría un efecto suplementario por estimular la secreción de corticoides (Fig. 7).

Los glucocorticoides producen una inhibición sobre las  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas, pero no sobre la  $\Delta 9$  desaturasa<sup>38</sup>. El efecto lo observamos tanto con la inyección de glucocorticoides naturales tales como hidrocortisona (10 mg por rata) como por los glucocorticoides sintéticos, dexametasona (1 mg por rata) y triamcinolona (2,5 mg por rata). El efecto se observa ya a las 6 hs de la inyección y es máximo a las 24 hs., recuperándose luego la actividad normal prácticamente en unas nuevas 24 hs. El efecto depresor es más lento que el producido por la adrenalina que ya es importante a las 3 hs.

El efecto directo de la dexametasona sobre las células fue investigado incubando la droga (0.1 mM) con hepatocitos aislados y células HTC (línea derivada de un hepatoma de Morris)



**Figura 7:** Diferentes acciones del ACTH sobre la  $\Delta 5$  desaturasa.

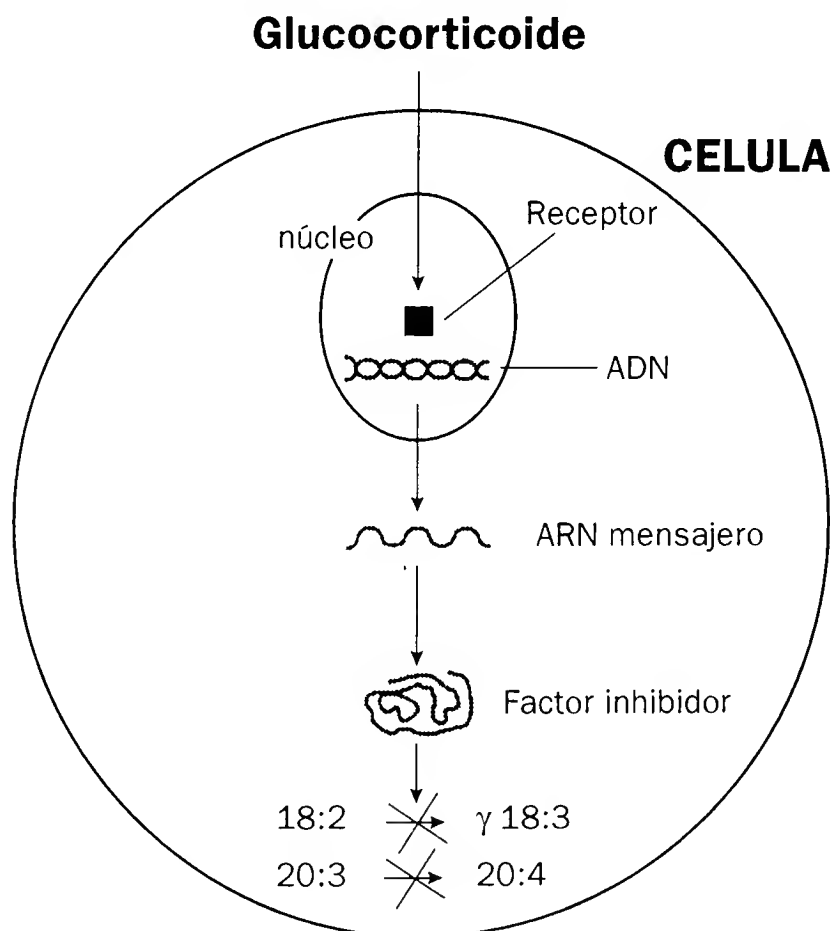


que conservan los receptores para glucocorticoides<sup>39</sup>. Ya a las 2 hs para las células HTC y a 1 h para los hepatocitos se observó una caída de la  $\Delta 5$  desaturación del ácido 20:3n-6 radiactivo a araquidónico. El efecto inhibitorio de la dexametasona y glucocorticoides en general fue eliminado por agregado previo al medio de cicloheximida ( $10^{-6}$ M) lo que indica que el proceso es mediado a través de la síntesis de alguna proteína. En efecto, la dexametasona induciría la síntesis de un factor proteico que modula la actividad de las  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas. Este factor depresor, pudimos demostrar<sup>40</sup> está presente en la fracción citosólica de las células tratadas exclusivamente con dexametasona. Se pega a los microsomas dado que puede extraerse de los mismos por lavado con solución de baja fuerza iónica y centrifugado a  $100.000 \times g$  y es de naturaleza proteica porque es destruido por la tripsina. Su peso molecular es inferior a 25 KDa.

En base a estos resultados y considerando el mecanismo clásico de la acción de los glucocorticoides podemos especular que la hormona penetra la célula destinataria, alcanza un receptor nuclear que activa al ADN que produce un ARN mensajero específico que abandona el núcleo y se expresa en los ribosomas sintetizando el factor proteico inhibitorio de las  $\Delta 5$  y  $\Delta 6$  desaturasas (Fig. 8).

El efecto inhibitorio de los glucocorticoides sobre las  $\Delta 6$  y  $\Delta 5$  desaturasas es también producido por los mineralocorticoides, 11-desoxicorticosterona y aldosterona<sup>41,42</sup>. Sin embargo, mientras el mecanismo de acción de la 11-desoxicorticosterona es genómico y exactamente similar al de los glucocorticoides y debido a que posee un remanente de esa actividad, el mecanismo de la aldosterona no lo es. La aldosterona probablemente modifique la membrana del retículo endoplásmico de tal modo que afecta y reduce la actividad de la  $\Delta 5$  desaturasa.

Se ensayó el efecto de otros esteroides sobre las enzimas  $\Delta 5$  y  $\Delta 6$  desaturasas demostrándose que la hormona masculina testosterona produce a las 24 hs de su inyección un descenso significativo que va acompañado también por la caída del contenido de los ácidos 20:4n-6 y 22:6n-3 en hígado y plasma<sup>43</sup>.



**Figura 8:** Mecanismo de acción de los glucocorticoides sobre las  $\Delta 5$  y  $\Delta 6$  desaturasas.

En la rata hembra ovariectomizada se investigó también la acción del 17- $\beta$ -estradiol y se observó un descenso de la actividad microsomal hepática de la  $\Delta 6$  desaturasa<sup>44</sup>.

Utilizando hepatocitos aislados y el cultivo de células HTC 7288, mencionados anteriormente, se pudo analizar rápidamente el efecto de una serie de hormonas sobre la síntesis del ácido araquidónico a partir del ácido 20:3n-6<sup>45</sup>. Se observó que la 11-ketoetiocolanona, el pregnanediol, la progesterona, la epietiocolanona, la 11- $\beta$ -hidroxiandrosterona, la dehidroepiandrosterona y la cortexolona no afectaban la  $\Delta 5$  desaturasa de ambas células. Como era de esperar la dexametasona, la 11-desoxicorticosterona y el 17- $\beta$ -estradiol inhibieron la enzima en ambas células. La testosterona, el estriol, la aldosterona y la corticosterona inhibieron a la  $\Delta 5$  desaturasa de las células HTC. Se ensayó también el efecto de estas hormonas directamente sobre los microsomas hepáticos aislados y no se observó ningún efecto. En consecuencia, se concluyó que el efecto de estas hormonas sobre la  $\Delta 5$  desaturasa se manifiesta a través de la ocupación inicial de receptores.

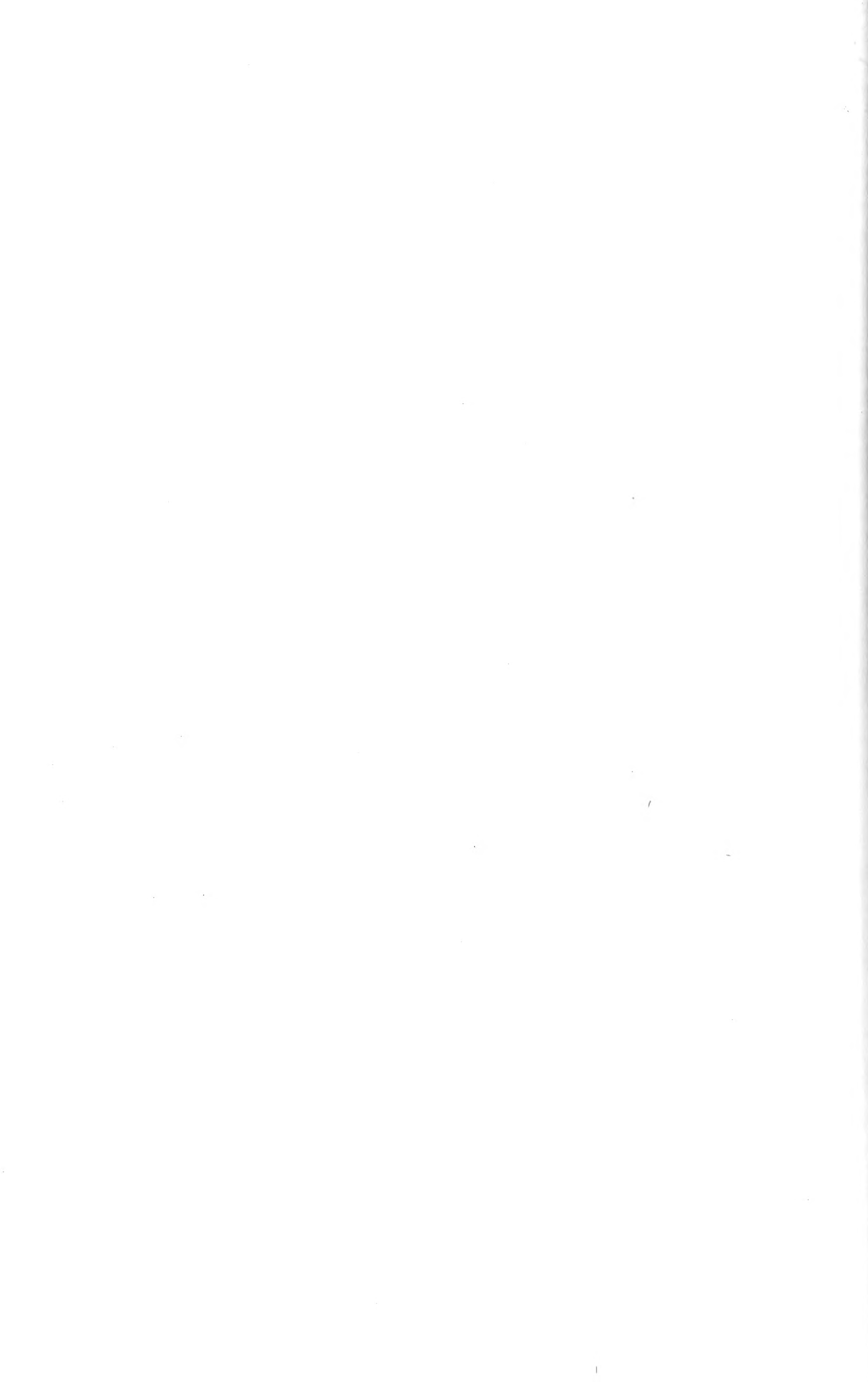
Por lo expuesto resulta evidente que tanto la composición de las dietas y también las hormonas al actuar sobre las etapas de la síntesis de ácidos polietilénicos esenciales regidas por la  $\Delta 5$  y  $\Delta 6$  desaturasas provocan una alteración de las proporciones celulares de los mismos. Ello afecta la constitución de las membranas y también las proporciones de los metabolitos derivados de los ácidos dihomogamalinolénico (20:3n-6), araquidónico (20:4n-6) y eicosapentenoico (20:5n-3) por acción de las ciclooxigenasas y lipoxigenasas. Estos metabolitos: las prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos tienen acciones fisiológicas diferentes según los ácidos polinosaturados de los cuales derivan. Resulta, por otro lado, que las prostaglandinas derivadas de los ácidos 20:3n-6 y 20:4n-6 tienen diferentes propiedades. La actividad resultante será consecuencia de su proporción y ésta depende de la relación molecular de los ácidos presentes que a su vez depende de la actividad de la  $\Delta 5$  desaturasa y de la composición acídica de la dieta.

A su vez los leucotrienos derivados del ácido 20:5n-3 tienen poca actividad comparados con los del ácido 20:4n-6, de modo que al suministrarse en la dieta ácidos de la serie n-3, se inhibe la síntesis de los correspondientes eicosanoides de la serie n-6 y desciende la actividad inflamatoria general.

## REFERENCIAS

1. R. R. Brenner, Regulatory function of  $\Delta 6$  desaturase. Key enzyme of polyunsaturated fatty acid synthesis en N. G. Bazán, R. R. Brenner and N. M. Giusto (Eds.) Function and Biosynthesis of Lipids, Plenum Press, New York and London, 1977, p. 85-101.
2. H. Sprecher, D. B. S. Mohammed y S. P. Baykousheva, J. Lipid Res. 36 (1995) 2471.
3. R. R. Brenner y R. O. Peluffo, J. Biol. Chem. 241 (1966) 5213.
4. R. R. Brenner y A. M. Nervi, J. Lipid Res. 6 (1965) 363.
5. A. M. Nervi y R. R. Brenner, Acta Physiol. Latinoam. 15 (1965) 308.
6. R. R. Brenner, R. O. Peluffo, A. M. Nervi y M. E. De Tomás, Biochim. Biophys. Acta 176 (1969) 420.
7. R. R. Brenner y R. O. Peluffo, Biochim. Biophys. Acta 137 (1967) 184.
8. R. R. Mensink y M. B. Katan, Prog. Lipid Res. 32 (1993) 111.
9. R. R. Brenner, Lipids 6 (1971) 567.
10. R. R. Brenner, Prog. Lipid Res. 23 (1984) 69.
11. R. R. Brenner, R. O. Peluffo, O. Mercuri y M. A. Restelli, Am. J. Physiol. 215 (1968) 63.
12. R. O. Peluffo I. N. T. de Gómez Dumm y R. R. Brenner, Lipids 7 (1972) 363.
13. R. O. Peluffo y R. R. Brenner, J. Nutr. 104 (1974) 894.

14. I. N. T. de Gómez Dumm, R. O. Peluffo y R. R. Brenner, *Lipids* 7 (1972) 590.
15. R. O. Peluffo, A. M. Nervi, M. S. González y R. R. Brenner, *Lipids* 19 (1984) 154.
16. M. E. De Tomás, O. Mercuri y M. A. Rodrigo, *J. Nutr.* 110 (1980) 595.
17. M. E. De Tomás, O. Mercuri, C. T. de Serres, M. C. Marín y M. A. Rodrigo, *Medicina* 54 (1994) 385.
18. A. I. Leikin y R. R. Brenner, *Biochim. Biophys. Acta* 963 (1988) 311.
20. A. I. Leikin y R. R. Brenner, *Biochim. Biophys. Acta* 1165 (1992) 189.
21. S. M. Actis Dato, A. Catalá y R. R. Brenner, *Lipids* 8 (1973) 1.
22. S. M. Actis Dato y R. R. Brenner, *Acta Physiol. Latinoam.* 24 (1974) 199.
23. I. N. T. de Gómez Dumm, M. J. T. de Alaniz y R. R. Brenner, *Lipids* 19 (1984) 91.
24. O. Mercuri, R. O. Peluffo y R. R. Brenner, *Biochim. Biophys. Acta* 116 (1966) 409.
25. O. Mercuri, R. O. Peluffo y R. R. Brenner, *Lipids* 2 (1967) 284.
26. A. Gellhorn y W. Benjamín, *Biochim. Biophys. Acta* 84 (1964) 167.
27. S. El Bustani, J. E. Cause, B. Descomps, L. Monnier, F. Mendy y A. Crastes de Paulet, *Metabolism* 38 (1989) 315.
28. R. A. Igal, E. C. Mandon e I. N. T. de Gómez Dumm, *Mol. Cell. Endocrinol.* 77 (1991) 217.
29. I. N. T. de Gómez Dumm, M. J. T. de Alaniz y R. R. Brenner, *J. Lipid Res.* 17 (1976) 616.
30. I. N. T. de Gómez Dumm, M. J. T. de Alaniz y R. R. Brenner, *J. Lipid Res.* 16 (1975) 264.
31. I. N. T. de Gómez Dumm, M. J. T. de Alaniz y R. R. Brenner, *Lipids* 11 (1976) 833.
32. I. N. T. de Gómez Dumm, M. J. T. de Alaniz y R. R. Brenner, *Lipids* 15 (1980) 1064.
33. M. J. T. de Alaniz, I. N. T. de Gómez Dumm y R. R. Brenner, *Mol. Cell. Biochem.* 12 (1976) 3.
34. I. N. T. de Gómez Dumm, M. J. T. de Alaniz y R. R. Brenner, *Lipids* 13 (1978) 649.
35. E. C. Mandon, I. N. T. de Gómez Dumm, y R. R. Brenner, *Lipids* 21 (1986) 41.
36. E. C. Mandon, I. N. T. de Gómez Dumm, M. J. T. de Alaniz, C. A. Marra y R. R. Brenner, *J. Lipid Res.* 28 (1987) 1377.
37. G. E. H. de Catalfo, E. C. Mandon e I. N. T. de Gómez Dumm, *Lipids* 27 (1992) 593.
38. I. N. T. de Gómez Dumm, M. J. T. de Alaniz y R. R. Brenner, *J. Lipid Res.* 20 (1979) 834.
39. C. A. Marra, M. J. T. de Alaniz y R. R. Brenner, *Biochim. Biophys. Acta* 879 (1986) 388.
41. C. A. Marra y M. J. T. de Alaniz, *Biochem. Internat.* 22 (1990) 483.
42. M. J. T. de Alaniz, y C. A. Marra, *Lipids* 27 (1992) 599.
43. C. A. Marra y M. J. T. de Alaniz, *Lipids* 24 (1989) 1014.
44. M. S. González, A. M. Nervi y R. O. Peluffo, *Lipids* 21 (1986) 440.
45. C. A. Marra, M. J. T. de Alaniz y R. R. Brenner, *Lipids* 23 (1988) 1053.



## INFORMACION ANALITICA COMPARADA DE GRANOS GERMINADOS Y NATURALES DE AMARANTOS (*A. CRUENTUS* L.)

*Pedro Cattáneo*  
*María H. Bertoni*  
*Guillermo Covas*  
*Alicia Seldes*

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UBA)  
Dpto. de Química Orgánica  
Áreas Química Orgánica y Bromatología  
Instituto Nac. de Tecnología Agropecuaria (INTA, Anguil, La Pampa)

### ABSTRACT

Natural and germinated grains of *A. cruentus* L., cv. *Don Guiem* (72 hs. after aparition of the radicle were naturally desecated and grinded). The products were extracted with Folch liquid, obtaining lipids and meals (free solvent), submitted to chemical general analysis. It was verified the show up of reducing sugars and some increases in crude protein, lysine, calcium, and a decrease of hydrolizable carbohydrates in the meal of germinated grains.

On the other hand the acidic composition showed lower values in 18:1 and significative increase in 18:2 and 18:3, with higher iodine number (calc.) for the lipids of germinated grains.

Sterol composition was the same registered in the american amarant sp. oils showing a significant change in the concentration of two components.

### RESUMEN

Se presenta un estudio comparativo de valores de composición química general de granos germinados y naturales de *A. cruentus* L., cv. *Don Guiem*. Transcurridas 72 hs. de la aparición de la radícula y secados naturalmente fueron molidos y extraídos según el método Folch, obteniendo así las harinas y lípidos respectivos libres de solventes, que se sometieron a análisis químico general. Se verificó la aparición de azúcares reductores, ligero aumento de proteína cruda, lisina, calcio e hidratos de carbono sacarificables en el caso de harina de granos germinados. Además disminución en la concentración de 18:1 y aumentos significativos para 18:2 y 18:3 y un mayor índice de yodo (calc.) en el caso de granos germinados.

La composición en esteroides fue la misma registrada anteriormente para aceites de espe-

---

*Dedicado al Prof. Dr. Andrés O. Stoppani en ocasión de su 80 cumpleaños.*

cies de amarantos americanos, si bien dos componentes mostraron concentraciones diferentes y significativas.

## INTRODUCCION Y DISCUSION

Una de las múltiples formas de utilización de los granos de amarantos para consumo humano es el empleo de los "brotes" de amaranto, nombre que a similitud de los aplicados a plántulas de alfalfa, soja, porotos, etc., se da a las semillas germinadas de tales plantas. Existen pocos antecedentes sobre la eficiencia de esta forma de utilización de los granos de amarantos. Colmenares de Ruiz y Bressani<sup>1</sup> y Bressani, Sánchez Marroquín y Morales<sup>2</sup> informaron sobre aspectos de la composición química de granos germinados de *Amaranthus cruentus* L. en relación a los granos no germinados. Los "brotados" a las 48 y 72 horas de la germinación, acusaron similar contenido de proteína, menor contenido en extracto etéreo, presencia de azúcares reductores (ausentes en el grano natural), mucha mayor proporción de azúcares solubles totales y mayor contenido de tiamina, riboflavina y ácido ascórbico (en estos dos últimos cerca de tres veces más). En cuanto a la calidad de la proteína, en los "brotes" a las 72 horas, se observó un incremento de NPR (2.7 vs. 2.0) y una disminución neta en los "brotes" sometidos a cocción (3.8 vs. 1.4).

En procura de información adicional, se analizaron en el Departamento de Química Orgánica (Area Bromatología) de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Univ. de Buenos Aires, "brotes" de granos de *Amaranthus cruentus*, L. cv. Don Guiem tomados aproximadamente 72 horas después de la aparición de la radícula del embrión de los granos. Los brotes se de-

**TABLA 1**  
**Análisis químico general de harina de grano de amaranto natural y germinado**

	<i>Harina integral grano natural color crema</i>	<i>Harina integral grano germ. (brotes) color rosado (amarantina)</i>
Humedad (100, vacío) %	10,65	7,66
Cenizas (500-550) % b.s.	3,26	3,87
Nitrógeno total % b.s.	2,98	3,18
Proteína cruda (N x 6,25) % b.s.	18,62	19,87
Proteína (N x 5,85) (factor para amaranto) % b.s.	17,43	18,60
Fibra cruda % b.s.	4,79	6,41
Hidratos de carbono reductores (como glucosa) % b.s.	no detectados	0,45
Hidratos de carbono invertibles (como sacarosa) % b.s.	2,25	2,05
Hidratos de carbono sacarificables (como almidón) % b.s.	55,75	44,28
Calcio (como Ca) mg % g.b.s.	176,4	222,0
Lisina disponible g/16 g N	5,42	6,84
Lípidos totales (Folch) % b.s.	8,49	7,82
Insaponificable % lípidos	15,48	11,22
Acidos grasos totales % lípidos	80,29	73,10

**TABLA 2**  
**Composición en ácidos grasos de los lípidos totales (Folch)**

<i>Ácidos grasos (% ácidos totales)</i>	<i>grano No germinado</i>	<i>grano germinado</i>
14:0.....	0,2	0,2
16:0.....	21,2	19,1
16:3 (?) .....	0,3	0,4
18:0.....	2,3	2,0
18:1.....	37,4	32,5
18:2.....	38,1	42,8
18:3.....	0,3	2,5
20:0.....	0,2	0,5
12:0; 15:0; 17:0 y r-17:0 .....	trazas	trazas
Índice de yodo (calc.).....	104,3	114,7

**TABLA 3**  
**Composición en esteroides en lípidos de grano natural y germinado**

<i>Componente (% en esteroides totales)</i>	<i>Grano natural</i>	<i>Grano germinado</i>
24 $\xi$ - metil-5 $\alpha$ colest-7,22 (E) dien-3 $\beta$ -ol	2,4	3,0
24 $\xi$ - etil-5 $\alpha$ colest-7en-3 $\beta$ -ol	35,3	15,9
24 $\xi$ - etil-5 $\alpha$ colest-7,22 (E)-3 $\beta$ -ol	52,1	70,4
24 $\xi$ - etil-5 $\alpha$ colest-7,24 (28)-dien-3 $\beta$ -ol	10,2	10,7

jaron secar naturalmente y la harina integral de los mismos, así como la obtenida de granos no germinados fueron analizadas, lográndose los resultados que se muestran en la **Tabla 1**.

Se determinó la composición ácida de los ácidos grasos totales (libres de insaponificable) de los lípidos obtenidos por mezcla Folch ( $\text{Cl}_3\text{CH}:\text{CH}_3\text{OH}$  2:1)<sup>5</sup> (CGL de sus ésteres metílicos), con los resultados que se muestran en la **Tabla 2**, expresados en % de ácidos grasos totales.

Esteroides. Se determinaron sobre los insaponificables respectivos, que por fraccionamiento (sílicagel TLC) dieron una fracción de esteroides totales que se examinaron por CGL. Se observaron los mismos componentes que se registraron en los aceites de *A. caudatus*, *A. uantegazianus* y *A. cruentus*<sup>6</sup>. La **Tabla 3** ilustra sobre los esteroides detectados y evaluados en ambos casos.

Los resultados que se han detallado muestran que no hay diferencias significativas, en términos generales, entre las dos muestras analizadas, pudiéndose destacar la aparición de hidratos de carbono reductores, la disminución de los hidratos de carbono sacarificables, el incremento de calcio, de proteína y de lisina disponible (coincidente con los valores de NPR) y la ligera disminución de lípidos totales (Folch). La composición ácida de estos últimos registra incrementos en ácidos linolénico (18:3) y en linoleico (18:2), con un correspondiente aumento de índice de yodo y una disminución en ácido oleico (18:1). Se señala un aumento significativo en la concentración de los dos ácidos grasos esenciales (9-12-octadecadienoico y 9-12-15-octadecatrienoico) en los granos germinados, como ocurre con los lípidos de hojas de plantas comes-

tibles<sup>7</sup>. Respecto de la presencia de 16:3 (?) acusó el mismo orden de concentración que en lípidos de todas las especies de amarantos<sup>3,4</sup>.

Los esteroides hallados son prácticamente los mismos que se mencionan en lípidos de otras especies de amarantos<sup>6</sup>, registrándose un cambio en las concentraciones de dos de ellos.

La información analítica disponible hasta el presente, evidencia algunos cambios favorables en los granos germinados. Por otra parte, estos últimos facilitan la preparación de algunos alimentos, sean consumidos al estado fresco en ensaladas o conservados (previa deshidratación) para ser utilizados en sopas y otras aplicaciones culinarias.

## BIBLIOGRAFIA

1. R. Bressani, A. Sánchez Marroquín y E. Morales, *Food Reviews International*, **8**, 23-49 (1992).
2. A. S. Colmenares de Ruiz y R. Bressani, *Cereal Chem.*, **67**, 519-522 (1990).
3. M. H. Bertoni, R. G. Gómez, P. Cattaneo y G. Covas, *An. Asoc. Quim. Argent.*, **72**, 391-397 (1984).
4. M. H. Bertoni, R. G. Gómez, P. Cattaneo y G. Covas, *An. Asoc. Quim. Argent.*, **72**, 597-605 (1984).
5. J. Folch, M. Lee, G. H. Sloane Stanley, *J. Biol. Chem.*, **226**, 497 (1957).
6. A. M. Seldes, M. H. Bertoni, y P. Cattaneo, *An. Asoc. Quim. Argent.*, **75**, 91-94 (1987).
7. V. Boutheliey y P. Cattaneo, *An. Asoc. Quim. Argent.*, **75**, 159-172, (1987).



**$\alpha$ -IODINATION-DEHYDROHALOGENATION OF LACTAMS.  
A NOVEL SEQUENCE FOR THE PREPARATION OF  
N-(2-METHYL-2-PROPYL)  
-3-OXO-4-AZA-5 $\alpha$ -ANDROST-1-ENE-17 $\beta$ -CARBOXAMIDE,  
A POTENT HUMAN STEROID 5 $\alpha$ -REDUCTASE INHIBITOR**

*Gustavo A. Revelli and Eduardo G. Gros*

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales,  
Universidad de Buenos Aires, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, (1428) Buenos Aires, Argentina.

**ABSTRACT**

The preparation of N-(2-methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -andros-1-ene-17 $\beta$ -carboxamide from N-(2-methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-5-androstan-17 $\beta$ -carboxamide (**1**) was accomplished. Protection of the N-H group of **1** as its *p*-methoxybenzyl derivative, formation of the lithium enolate of the protected lactam, introduction of iodine at position 2, dehydrohalogenation of the iodo derivative, and removal of the protecting group afforded the title compound.

**RESUMEN**

N-(2-Metil-2-propil)-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-eno-17 $\beta$ -carboxamida fue obtenida a partir de N-(2-metil-2-propil)-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androstano-17 $\beta$ -carboxamida mediante protección del grupo NH como derivado *p*-metoxi-bencilo, formación del enolato de litio de la lactama, introducción de un átomo de yodo en la posición 2 de la misma, deshidrohalogenación del derivado yodado y eliminación del grupo protector sobre el grupo NH.

**INTRODUCTION**

Previous results (Rasmusson *et al.*, 1984; Weintraub *et al.*, 1985; Rasmusson *et al.*, 1986; Rasmusson, 1986) have shown that 4-azasteroids act as 5 $\alpha$ -reductase inhibitors preventing conversion of testosterone into 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT). The inhibition of the mentioned enzyme has become an useful non surgical option for the treatment of several androgen related disorders like benign prostatic hyperplasia, a common affliction of elderly men.

It has been well established that growth of the prostate is stimulated by androgens, and it now appears that DHT plays a primary role in the trophic support of this organ (Levy *et al.*, 1994).

The title product has found extensive clinical use over the last few years and is one of the drugs of choice for the treatment of the mentioned prostatic hyperplasia.

We wish to report here the synthesis of N-(2-methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-ene-17 $\beta$ -carboxamide (**5**) from N-(2-methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-ene-17 $\beta$ -carboxamide (**1**).

## RESULTS AND DISCUSSION

The introduction of the  $\Delta^1$ - double bond on compound **1** had been achieved by different methods, among them, by oxidation with benzene selenic anhydride (Baek, 1978; 1981) by silylation-mediated oxidation with DDQ (Bhattacharya *et al.*, 1988) and by a sulfenate intermediate (Weintraub *et al.*, 1985).

In the present work the introduction of the  $\Delta^1$ - double bond on compound **1** was performed by protection of the N-H group, iodination at C-2, dehydrohalogenation and removal of the protective group.

The key step of the sequence here described was the  $\alpha$ -iodination of the lactam enolate, a reaction that has been previously described for ester enolates (Singer *et al.*, 1978; Rathke and Lindert, 1971). Related to this reaction are the acylation (Rathke and Deitch, 1971) and alkylation (Rathke and Lindert, 1971a; Rassu *et al.*, 1992) of lithium enolates of esters described in the literature. To our knowledge, only the  $\alpha$ -hydroxylation of tertiary amides by reaction of the lithium enolates with molecular oxygen at 0° has been reported (Wasserman and Lipshutz, 1975).

All attempts to perform this reaction employing directly compound **1** failed, perhaps due to the insolubility of the enolate formed. For this reason, we decided to protect the N-H group of compound **1** before performing the iodination reaction.

*p*-Methoxybenzyl group (Shriner and Hull, 1945) proved to be the best protective group tried, since it was easily cleaved with ceric ammonium nitrate (CAN) at room temperature (Yoshimura, *et al.*, 1983; Yamaura *et al.*, 1985).

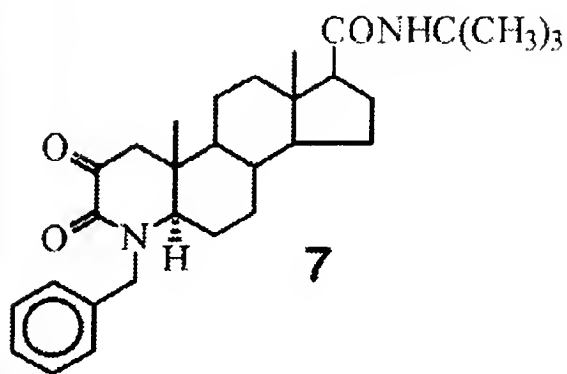
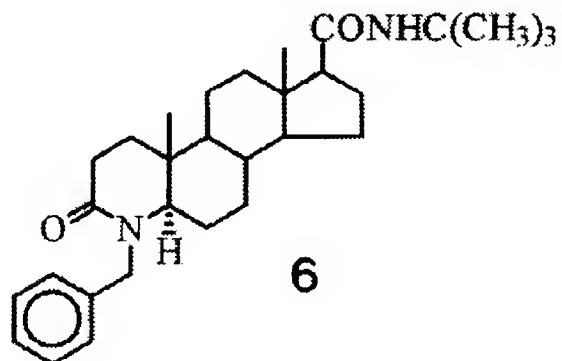
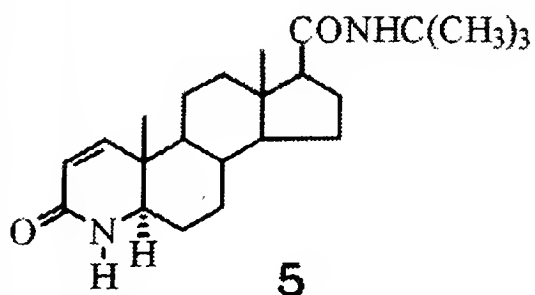
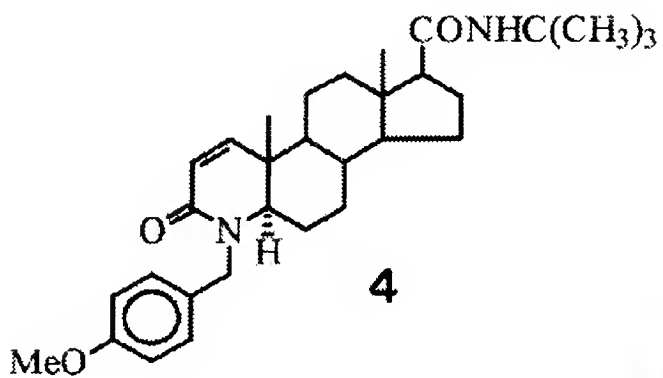
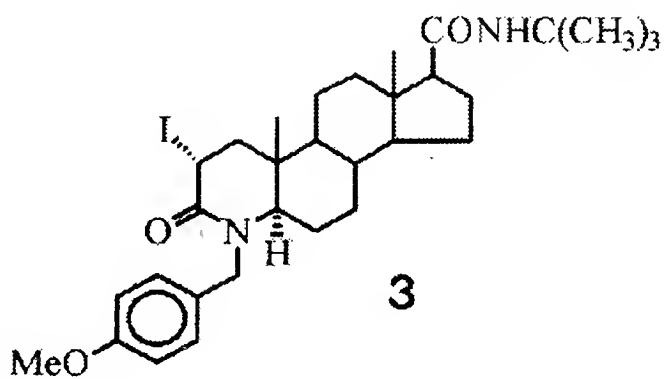
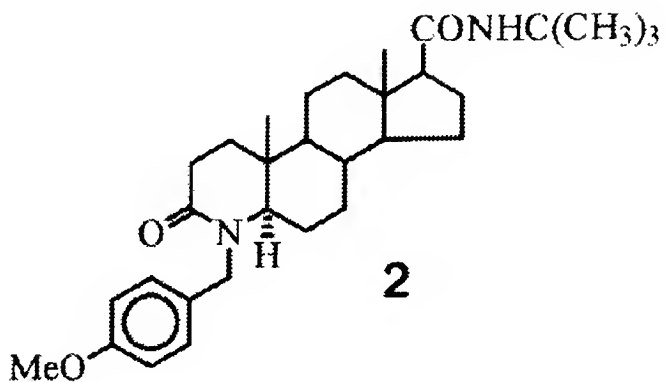
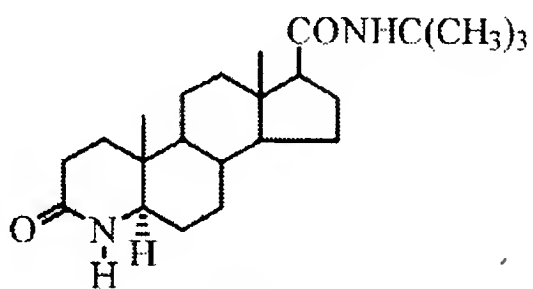
To prepare the lactam enolate, lithium isopropyl cyclohexyl amide (LICA) was the base of choice due to its high solubility in THF at low temperature. The precipitated enolate turned soluble on raising the bath temperature, and it was added to a cold solution of iodine in THF (Rathke and Deitch, 1971). In the <sup>1</sup>H-NMR spectrum of **3**, the signal from H-2, that on the carbon atom bearing the halogen, appears as a double doublet with coupling constants of 10 and 8 ppm indicating a  $\alpha$ -orientation for the iodine atom. Calculations for the preferred configuration of **3** gave coupling constants in agreement with the experimental values.

Without further purification, the  $\alpha$ -iodolactam **3** was dehydrohalogenated by reaction with 1,5-diazabicyclo [5.4.0] undecene-5 (DBU) in hot toluene yielding compound **4**. DABCO (1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane) was also tried but the reaction gave poorer yield and required longer times and more drastic temperature conditions.

As reaction conditions to cleave the *p*-methoxybenzyl group of **4** should not affect other functional groups in the molecule, acid treatment or hydrogenolysis were precluded. Elimination of the protective group was achieved by reaction with CAN giving compound **5**.

Previous attempts using a benzyl as the N-H protective group gave poor yields at the cleavage step with CAN. Besides, the reaction of the N-benzyl derivative **6** with LICA-I<sub>2</sub> (from -78° to room temperature) produced the 2-oxo- derivative **7**.

A  $\alpha,\alpha$ -diiodo compound could be a probable intermediate in this reaction. This result is clo-



sely related to the formation of  $\alpha$ -halo- $\alpha,\beta$ -unsaturated lactams from lactams already described (Newhouse *et al.*, 1993).

## EXPERIMENTAL

**General.** M. ps are uncorrected  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ -NMR spectra were registered at 200 and 50 MHz respectively on a Bruker AC-200 spectrometer for  $\text{CDCl}_3$  solutions; chemical shifts are reported in ppm ( $\delta$ ) relative to  $\text{Me}_4\text{Si}$ . J values are given in Hz. IR spectra for KBr pellets on a Nicolet 550 FT-IR spectrophotometer. EI-mass spectra at 70 V (direct inlet) on a VG-TRIO-2 mass spectrometer. High resolution EI-MS on a VG-ZAB-BEQ instrument. Molecular mechanics calculations: MMX, PC Mod. 5.1, Serena Software 1994.

*N*-(2-Methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-4-(*p*-methoxybenzyl)-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -carboxamide (**2**).

To a stirred suspension of KOH (232 mg) in DMSO (3 ml), *N*-(2-methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -carboxamide (**1**) (230 mg) was added. After stirring for 10 min., *p*-methoxybenzyl chloride (2 ml) was added and the mixture was stirred for 1h. The reaction mixture was poured into ice-water and extracted with EtOAc. The organic extract was dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and evaporated to dryness. The residue was chromatographed on dry silica gel column eluting with mixtures of n-hexane: EtOAc. Pure **2** (295 mg) had m.p. 244-246°C.  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta$  7.10 (2H, d, J 9, aromatic protons), 6.82 (2H, d, J 9, aromatic protons), 5.06 (1H, br s, NH), 5.00 (1H, d, J 16,  $\text{CHHAr}$ ), 4.36 (1H, d, J 16,  $\text{CHHAr}$ ), 3.78 (3H, s, OMe), 3.07 (1H, dd, J 3 and 12, H-5), 1.34 (9H, s, *t*-Bu), 0.92 (3H, s, Me-19), 0.66 (3H, s, Me-18). MS (m/z, %) 494 ( $\text{M}^+$ , 77), 479 (3), 463 (2), 374 (3), 274 (1), 121 (100). IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ) 3331, 2878, 1668, 1639. HRMS for  $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3$  calc. 494.3508, found 494.3515.  $^{13}\text{C}$ -NMR spectrum, see Table.

*N*-(2-Methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-4-(*p*-methoxybenzyl)-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -carboxamide (**4**).

*N*-(2-Methyl-2-propyl)-2- $\alpha$ -iodo-3-oxo-4-aza-4-(*p*-methoxybenzyl)-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -carboxamide (**3**).

A cold solution (-15°C) of isopropylcyclohexylamine (970  $\mu\text{l}$ , 5.90 mmol) in dry THF (5 ml) maintained under nitrogen atmosphere, was treated with *n*-butyl lithium (2M in pentane, 5.9 mmol). The solution was stirred for 15 min, cooled to -78°C, and a solution of compound **2** (358 mg, 0.72 mmol) in THF (4 ml) was added. The temperature was taken to -15°C and the mixture stirred for 2 h. The enolate was added to a cooled (-78°C) solution of **1**, in THF (5 ml) under nitrogen atmosphere. The suspension was occasionally shaken for 30 min, acidified with diluted HCl (3 ml) and extracted with ether. The organic extract was dried, and taken to dryness. The residue was chromatographed on a dry silica gel column eluting with n-hexane: EtOAc.

Compound **3** (398 mg) was obtained as a syrup and used with further purification.  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta$  7.16 (2H, d, J 9, aromatic protons), 6.85 (2H, d, J 9, aromatic protons), 5.18 (1H, d, J 16,  $\text{CHHAr}$ ), 4.25 (1H, d, J 16,  $\text{CHHAr}$ ), 5.05 (1H, s, NH), 4.98 (1H, dd, J 10 and 8, H-2), 3.79 (3H, s, OMe), 3.28 (1H, dd, J 3 and 12, H-5), 1.34 (9H, s, *t*-Bu), 0.87 (3H, s, Me-19), 0.65 (3H, s, Me-18).  $^{13}\text{C}$ -NMR spectrum, see Table.

To a solution of compound **3** (57 mg) in toluene (4 ml), DBU (0.1 ml) was added and the mixture heated at 100°C for 30 min. It was acidified by addition of diluted HCl and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The extract was washed, dried and evaporated. The residue was crystallized from MeOH- $\text{H}_2\text{O}$  giving pure **4** (280 mg). An additional 34 mg were obtained by chromatographic purification of the crystallization solvent. The product had m.p. 271-273°C.  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta$  7.12 (2H, d, J 8, aromatic protons), 6.82 (2H, d, J 8, aromatic protons), 6.74 (1H, d, J 10, H-2), 5.95 (1H, d, J 10, H-1), 5.17 (1H, br s, NH), 5.03 (1H, d, J 16,  $\text{CHHAr}$ ); 4.34 (1H, d, J 16,  $\text{CHHAr}$ ).

TABLE.  $^{13}\text{C}$ -NMR spectra of compounds 1-7 ( $\delta$  in ppm).

	1	2	3	4	5	6	7
C-1	27.0	33.0	48.0	123.0	123.0	25.3	51.4
C-2	28.5	29.2	19.7	149.0	150.8	29.0	191.6
C-3	172.3	171.0	168.1	165.4	166.8	170.9	158.9
C-5	60.6	64.8	64.1	63.5	59.6	64.8	64.8
C-6	33.3	25.4	25.0	24.1	25.8	32.9	25.3
C-7	29.4	30.1	29.8	29.8	29.4	30.0	29.8
C-8	35.0	34.3	34.0	34.7	35.3	34.2	33.9
C-9	51.2	52.0	51.6	47.8	47.6	51.8	51.2
C-10	35.5	36.4	39.5	39.5	39.3	36.3	38.9
C-11	21.0	21.1	21.0	21.2	21.2	21.0	20.9
C-12	38.4	38.6	38.2	38.3	38.4	38.4	38.1
C-13	43.7	43.7	43.5	43.7	43.9	43.6	43.5
C-14	55.6	55.7	55.2	55.5	55.6	55.5	55.3
C-15	24.2	24.2	24.0	23.2	23.3	24.0	24.0
C-16	23.1	23.3	23.1	24.1	24.3	23.1	23.1
C-17	57.4	57.5	57.2	57.2	57.4	57.3	57.2
C-18	13.1	13.1	13.0	13.1	13.3	13.0	13.0
C-19	11.2	12.5	12.2	12.5	12.0	12.4	13.2
C-20	171.6	171.6	171.4	171.5	171.6	171.6	171.3
$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$	50.9	51.0	50.9	50.9	51.0	50.9	50.9
$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$	28.9	29.0	28.9	28.9	29.0	28.9	28.9
C-1'		130.7	130.0	130.8		138.5	136.9
C-2'		128.1	128.0	127.9		126.7	126.9
C-3'		113.9	113.9	113.8		128.3	128.6
C-4'		158.4	158.4	158.3		126.5	127.2
$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$		44.5	45.2	43.7		45.1	46.1
$\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{OAr}$		55.2	55.1	55.1			

3.77 (3H, s, OMe), 3.45 (1H, dd, J 3 and 13, H-5), 1.34 (9H, s, *t*-Bu), 0.92 (3H, s, Me-19), 0.67 (3H, s, Me-18). MS ( $m/z$ , %) 492 ( $\text{M}^+$ , 24), 372 (2), 368 (5), 249 (47), 121 (100). IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ) 3342, 1668, 1653, 1599. HRMS for  $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3$  calcd 492.3352, found 492.3353.  $^{13}\text{C}$ -NMR spectrum, see Table.

*N*-(2-Methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-ene-17 $\beta$ -carboxamide (5).

A solution of compound 4 (100 mg) in 1,4-dioxane (14 ml)-water (4 ml) was treated with  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  (1.13 g) added in small portions, and the solution was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was extracted with ether, the extract was washed, dried and evaporated. The residue was purified by dry silica gel column chromatography eluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH mixtures. Pure 5 (71 mg) had m.p. 260-262 $^\circ$  C.  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta$  6.78 (1H, d, J 10, H-1), 6.62 (1H, br s, 4-NH), 5.80 (1H, dd, J 2 and 10, H-2), 5.17 (1H, br s, CONH*t*-Bu), 3.32 (1H, dd, J 5 and 11, H-5), 1.35 (9H, s, *t*-Bu), 0.97 (3H, s, Me-19), 0.70 (3H, s, Me-18). MS ( $m/z$ , %) 372 ( $\text{M}^+$ , 51), 357 (21), 317 (10), 272 (31), 110 (76). IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ) 3439, 3223, 1686, 1601. HRMS for  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$  calcd 372.2777, found 372.2777.  $^{13}\text{C}$ -NMR spectrum, see Table.

*N*-(2-Methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-4-benzyl-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -carboxamide (**6**).

To a stirred suspension of KOH (563 mg) in DMSO (3.5 ml.), *N*-(2-methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -carboxamide (**1**) (503 mg) was added. After stirring for 10 min benzyl chloride (2 ml) was added and the mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was poured into-ice-water and extracted with EtOAc. The organic extract was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and evaporated to dryness. The residue was chromatographed on dry silica gel column eluting with mixtures of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH. Pure **6** (610 mg) had m.p. 145-147° C. <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  7.14-7.34 (5H, aromatic protons), 5.06 (1H, br s, N-H), 5.03 (1H, d J 16, CHHPh), 4.44 (1H, d, J 16, CHHPh), 1.34 (9H, s, *t*-Bu), 0.94 (3H, s, Me-19), 0.66 (3H, s, Me-18). MS (m/z, %) 464 (M<sup>+</sup>, 34), 373 (5), 274 (2), 91 (100). IR ( $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$ ) 3319, 2874, 1631. HRMS: for C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> calcd 464.3403, found 464.3398. <sup>13</sup>C-NMR spectrum, see Table.

*N*-(2-Methyl-2-propyl)2,3-dioxo-4-aza-4-(benzyl)-5 $\alpha$ -androstan-17 $\beta$ -carboxamide (**7**).

A cold solution (-15° C) of isopropylcyclohexylamine (640  $\mu$ l, 3.85 mmol) in dry THF (2 ml) maintained under nitrogen atmosphere, was treated with *n*-butyl lithium (2.2 M in hexane, 3.85 mmol). The solution was stirred for 15 min, cooled to -78° C, and a solution of compound **6** (298 mg, 0.64 mmol) in THF (7 ml) was added. The temperature was taken to -15° C and the mixture stirred for 2 h. The enolate was added to a cooled (-78° C) solution of I<sub>2</sub> (1.014 g) in THF (3 ml) under nitrogen atmosphere.

The suspension was stirred for 80 min at -78° then for 40 min at -15° and finally for 30 min at room temperature. Diluted HCl (3 ml) was added and extracted with ether. The organic extract was dried, and taken to dryness. The residue was chromatographed on a dry silica gel column eluting with *n*-hexane: EtOAc. Compound **7** (279 mg) had m.p. 146-150° C. <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  7.10-7.34 (5H, aromatic protons), 5.12 (1H, d, J 16, CHHAr), 5.04 (1H, br s, NH), 4.55 (1H, d, J 16, CHHAr), 3.55 (1H, dd, J 4 and 12, H-5), 2.95 (1H, d, J 17, H-1), 2.33 (1H, d, J 17, H-1), 1.34 (9H, s, *t*-Bu), 1.01 (3H, s, Me-19), 0.66 (3H, s, Me-18). IR ( $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$ ) 3342, 2872, 1738, 1657. HRMS: for C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> calcd 478.3195, found 478.3187. <sup>13</sup>C-NMR spectrum, see Table.

**ACKNOWLEDGMENTS.** We thank UMYMFOR and LANAIS-EMAR for spectra, and CONICET for partial financial support.

**KEY WORDS:** *N*-(2-Methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-ene-17 $\beta$ -carboxamide, Human steroid 5 $\alpha$ -reductase inhibitor, Synthesis

## REFERENCES

- Back, T. G. (1978), Dehydrogenation of Hydrazines and of 4-Azacholestan-3-one with Benzeneseleninic Acid and Benzeneseleninic Anhydride. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 278-279.
- Back, T. G. (1981), Oxidation of Azasteroid Lactams and Alcohols with Benzeneseleninic Anhydride. *J. Org. Chem.* **46**, 1442-1446.
- Bhattacharya, A., DiMichele L. M., Dolling U. H., Douglas A. W. and Grabowski E. J. J. (1988), Silylation-Mediated Oxidation of 4-Aza-3-ketosteroids with DDQ Proceeds via DDQ-Substrate Adducts *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 3318-3319.

- Levy M. A., Brandt M., Sheedy K. M., Dinh J. T., Holt D. A., Garrison L. M., Bergsma D. J. and Metcalf B. W. (1994), Epristeride is a Selective and Specific Uncompetitive Inhibitor of Human Steroid  $5\alpha$  Reductase Isoform 2. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* **48**, 197-206.
- Newhouse B. J., Meyers A. I., Sirisoma N. S., Braun M. P. and Johnson C. R. (1993), Preparation of  $\alpha$ -Halo- $\alpha,\beta$ -Unsaturated Bicyclic Lactams and Their Use in Palladium-Catalyzed Cross Coupling Reactions. *Synlett.* 573-574.
- Rasmusson G. H., Reynolds G. F., Utne T., Jobson R. B., Primka R. L., Berman C and Brooks J. R. (1984), Azasteroids as Inhibitors of Rat Prostatic  $5-\alpha$  Reductase. *J. Med. Chem.* **27**, 1690-1701.
- Rasmusson G. JH., Reynolds G. F., Steinberg N. G., Walton E., Patel G. F., Lian T., Cascieri M. A., Cheung A. H., Brooks J. R. and Berman C. (1986), Azasteroids: Structure-Activity Relationships for Inhibition of  $5$ -Reductase and of Androgen Receptor Binding. *J. Med. Chem.* **29**, 2298-2315.
- Rasmusson G. J. (1986), Chemical Control of Androgen Action. *Annu. Rep. Med. Chem.* **21**, 179-188.
- Rassu G., Casiraghi G., Spanu P. and Pinna L. (1992), Homochiral  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated  $\gamma$ -Lactams: Versatile Templates. *Tetrahedron: Asymmetry* **3**, 1035-1048.
- Rathke M. W. and Lindert A. (1971), The Halogenation of Lithium Ester Enolates. A Convenient Method for the Preparation of  $\alpha$ -Iodo and  $\alpha$ -Bromo Esters. *Tetrahedron Lett.* 3995-3998.
- Rathke M. W. and Deitch J. (1971), The Reaction of Lithium Esters Enolates with Acid Chlorides. A Convenient Procedure for the Preparation of  $\beta$ -Keto Esters. *Tetrahedron Lett.* 2953-2956.
- Rathke M. W. and Lindert A. (1971a), The Reaction of Lithium N-Isopropyl cyclohexylamide with Esters. A Method for the Formation and Alkylation of Ester Enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2318-2320.
- Shriner R. L. and Hull C. J. (1945), Isoflavones. II. A Synthesis of Methylgenistein. *J. Org. Chem.* **10**, 228-231.
- Singer S. P. and Sharpless K. B. (1978), Synthesis of *dl*-Gabaculina Utilizing Direct Allylic Amination as the Key Step. *J. Org. Chem.* **43**, 1448-1455.
- Wasserman H. H. and Lipshutz B. H. (1975), Reactions of Lithium Enolates with Molecular Oxygen.  $\alpha$ -Hydroxylation of Amides and other Carboxylate Derivatives. *Tetrahedron Lett.* 1731-1734.
- Weintraub P. M., Blohm, T. R. and Laughlin M. (1985), Preparation of 20- (Hydroxymethyl)-4-methyl-4-aza- $5\alpha$ -pregnan-3-one as an Inhibitor of Testosterone  $5\alpha$ -Reductase. *J. Med. Chem.* **28**, 831-833.
- Yamaura M., Suzuki T., Hashimoto H., Yoshimura J. and Shin C. (1985), Oxidative Removal of N-(*p*-Methoxybenzyl) Group on 2,5-Piperazinediones with Cerium (IV) Diammonium Nitrate. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **58**, 1413-1420.
- Yoshimura J., Yamaura M., Suzuki T. and Hashimoto H. (1983), Oxidative Removal of N-(*p*-Methoxybenzyl) Group on Diketopiperazine Skeleton with Ceric Ammonium Nitrate. *Chem. Lett.* 1001-1002.





## LA INGENIERIA GENETICA Y LA PRODUCCION AGRICOLA \* \*\*

*Rubén H. Vallejos*

Centro de Estudios Fotosintéticos y Bioquímicos, (CONICET, UNR y F. Lillo)  
Suipacha 531, (2000) Rosario, Argentina

La producción agrícola está pasando en Argentina por momentos excepcionales, resultado de una conjunción de factores tales como el aumento de los precios internacionales de los cereales, lo que no sería un fenómeno transitorio, la desregulación de los subsidios agrícolas en Europa y Estados Unidos, el crecimiento del MERCOSUR y la mayor demanda global de alimentos generada en los principales países del Sudeste asiático.

A ello hay que sumar el avance acelerado de las Ciencias Biológicas, en que ha crecido exponencialmente en los últimos 50 años el conocimiento científico de los seres vivos y que permitirá contar en pocos años con la secuenciación completa del genoma de los principales cultivos. Los nuevos conocimientos se han volcado en la Biotecnología Vegetal, que ha comenzado a introducir en el mercado cultivos transgénicos con nuevas propiedades. Estamos ante una nueva oportunidad de tener una producción agrícola creciente, sostenida y exportable.

Esta circunstancia excepcional para la agricultura argentina ha hecho recordar a algunos una situación similar a comienzos del siglo XX. Sin embargo, las circunstancias no son las mismas, ya que no podemos limitarnos a producir y exportar materias primas, sino que tenemos que ponerle valor agregado y mayor calidad para poder competir en un mundo cada vez más globalizado. Si bien contamos, como se ha repetido hasta el hartazgo con ventajas naturales como la pampa húmeda y otros recursos biológicos, las características de la competencia internacional en este fin de siglo acentúan la capacidad de generar conocimiento y tecnología y aplicarlos a la producción.

La producción agrícola creció significativamente durante este siglo gracias a la revolución verde, que introdujo variedades e híbridos con grandes aumentos en el rinde gracias a la mecanización y tecnificación del agro. Hoy en día el fitomejoramiento requiere de las herramientas de la Biotecnología, en particular del cultivo de tejidos y de la Ingeniería Genética para poder seguir aumentando los rindes y responder a la mayor demanda de alimentos de una creciente población mundial.

---

\* *En homenaje al Dr. A. O. M. Stoppani con motivo de su 80º natalicio.*

\*\* Basada en la conferencia pronunciada en la Bolsa de Comercio de Rosario el 19 de Abril de 1996.

En los últimos 20 años las técnicas de DNA recombinante han permitido sucesivamente la transformación génica, de bacterias, plantas y animales generando nuevas industrias biotecnológicas que están produciendo nuevos productos terapéuticos y métodos de diagnóstico y cultivos transgénicos resistentes a plagas o con nuevas propiedades.

Hace 10 años que en el CEFOBI se trabaja en Ingeniería Genética de Cereales, lo que nos ha llevado a obtener maíz y trigo transgénicos. Por qué elegimos trabajar con maíz y trigo? Fundamentalmente por dos razones: son dos de los cereales de mayor importancia en Argentina y en el mundo, esenciales para la alimentación humana, y en segundo lugar porque es conocido que estos cultivos sufren permanentes e importantes pérdidas por el ataque de insectos y patógenos como se indica en la Tabla I. Se conocen adecuadamente dichas pestes y existirían mecanismos para controlarlas que requerirían la transformación génica de los cultivos.

La Figura 1 presenta un esquema de cómo se logró la transformación estable, tanto en trigo como en maíz. El proceso emplea una pistola génica desarrollada y construida en el CEFOBI y oportunamente patentada (1-3). Dicho aparato acelera micropartículas de oro o tungsteno mediante una carga de pólvora o la brusca expansión de helio a presión. Las mismas transportan absorbido el DNA que se desea introducir en el vegetal y atraviesan las paredes celulares gracias a la aceleración generada. La segunda etapa involucra el cultivo de los tejidos bombardeados en presencia de un agente selector, generalmente un antibiótico o herbicida, para lo cual se incluye en el DNA introducido, además del gen o genes de interés agrícola, un gen capaz de conferirle a las células vegetales resistencia a dicho agente. De esta manera crecen y se multiplican preferentemente las células transformadas.

En una tercera etapa las células o callos resistentes son transferidos a un medio de cultivo que permita su diferenciación, el desarrollo de plántulas y su crecimiento y enraizamiento. Finalmente las plántulas resistentes deben ser rusticadas, conducidas a madurez en salas de ambiente regulado y sometidas a análisis. El proceso descripto puede demorar 6-8 meses para obtener plantas maduras.

Aplicando esta tecnología logramos en 1992 la transformación estable de maíz y trigo con diversos genes reporteros y de interés agronómico. Las plantas transgénicas fueron multiplicadas y los transgenes transmitidos a la progenie siguiendo las leyes mendelianas. En la temporada 1995-96 se realizaron los primeros ensayos a campo de maíz y trigo transgénico bajo la supervisión de la CONABIA, siendo éstos los primeros ensayos a campo de cereales transgénicos

**TABLA I**

Cultivo	Rinde promedio (Kg/Ha)	Pérdidas promedio		
		Insectos	Enfermedades	(%)
Maíz	4.600	750 (16)	691 (15)	31
Trigo	1.880	336 (18)	134 (7)	25
Tomado de Ref. No. 14				

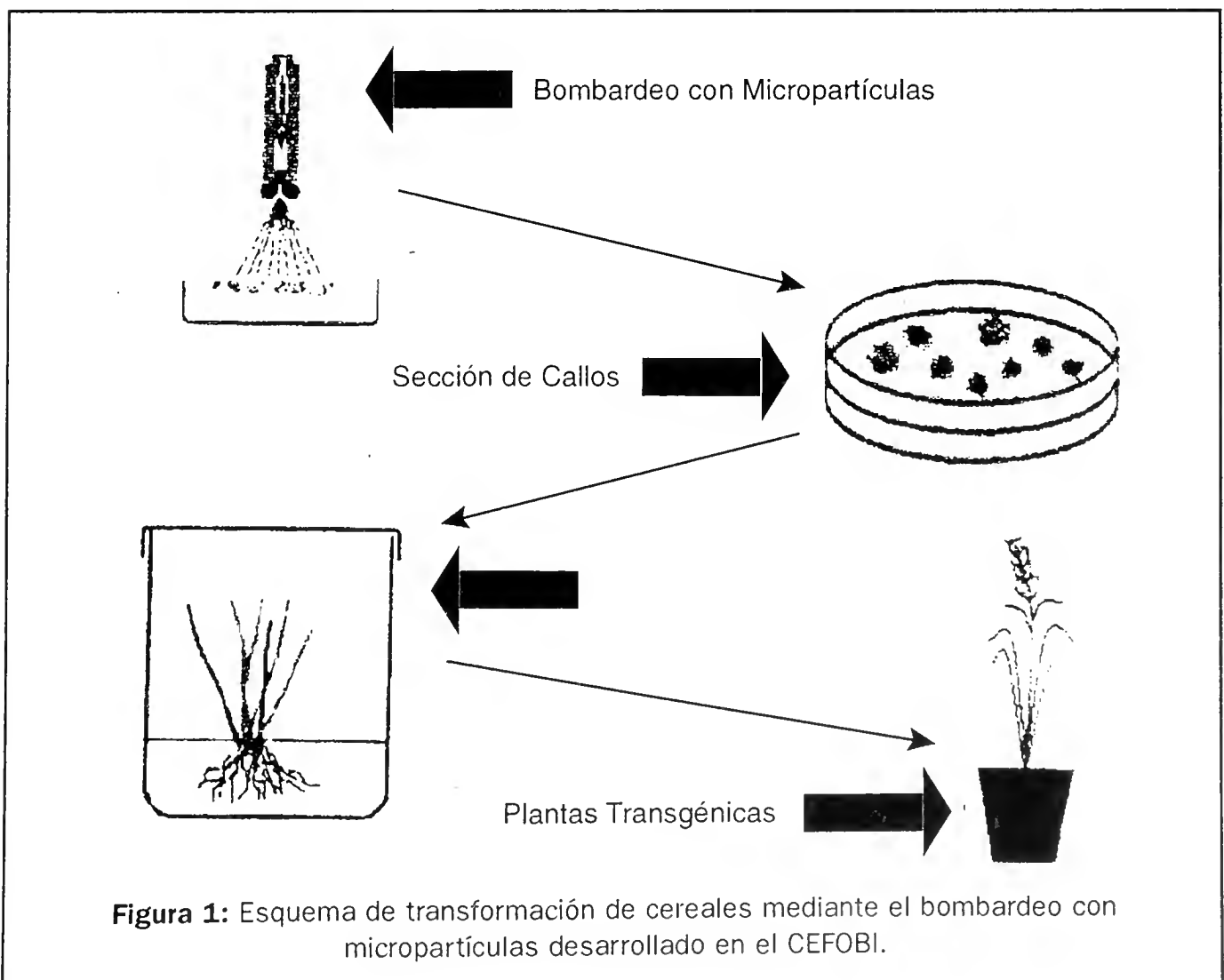
**TABLA II. Aplicaciones del maíz transgénico**

- Resistencia a herbicidas
- Barrenador del tallo (*Diatraea* sp.)
- Mal de Río Cuarto
- Productos Agroindustriales

obtenidos en el país. Se ha sembrado ya el segundo ensayo a campo de plantas de maíz y trigo transgénicas.

Cuáles son las aplicaciones prácticas de la tecnología que hemos desarrollado? La Tabla II muestra algunos de los objetivos buscados en maíz: en el primero de ellos la resistencia a herbicidas ha sido lograda para el glufosinato. Los ensayos a campo mencionados se están haciendo precisamente con plantas resistentes a este herbicida. Tenemos en desarrollo introducir resistencia en maíz a otros herbicidas. La aplicación práctica más importante en la Argentina es la resistencia al barrenador del tallo *Diatraea saccharalis*. Esta plaga provoca daños en los cultivos de maíz que se han estimado entre un 15 y un 48% de la producción, lo que significa un mínimo de 250 millones de pesos por año. Empresas multinacionales están realizando ensayos de campo en la Argentina con maíz transgénico que contiene un gen de la  $\beta$ -endotoxina del *Bacillus thuringiensis* que puede controlar el barrenador. En el CEFOBI estamos trabajando con varias construcciones de dicho gen, alguna de ellas con genes sintéticos para adecuarlo al contenido de GC de monocotiledóneas y mejorar su nivel de expresión.

La transformación de trigo se logró con un método similar al descrito en la Figura 1 (4). La aplicación agronómica del trigo transgénico es en principio similar a la señalada para el maíz y constituye la primer ola de aplicación biotecnológica que coincide en ayudar a los fitomejoradores a aumentar el rinde de los cultivos. En el caso del trigo en Argentina el problema principal no es tanto el ataque de insectos como el de hongos, destacándose en particular dos enfermedades. Las royas que son provocadas por *Puccinia* sp., parásitos obligatorios. En este caso existen variedades de trigo tolerantes al ataque de este hongo pero las variaciones o mutaciones en el patógeno con una cierta frecuencia aumenta el perjuicio que causa en variedades de trigo de importancia agronómica y comercial.



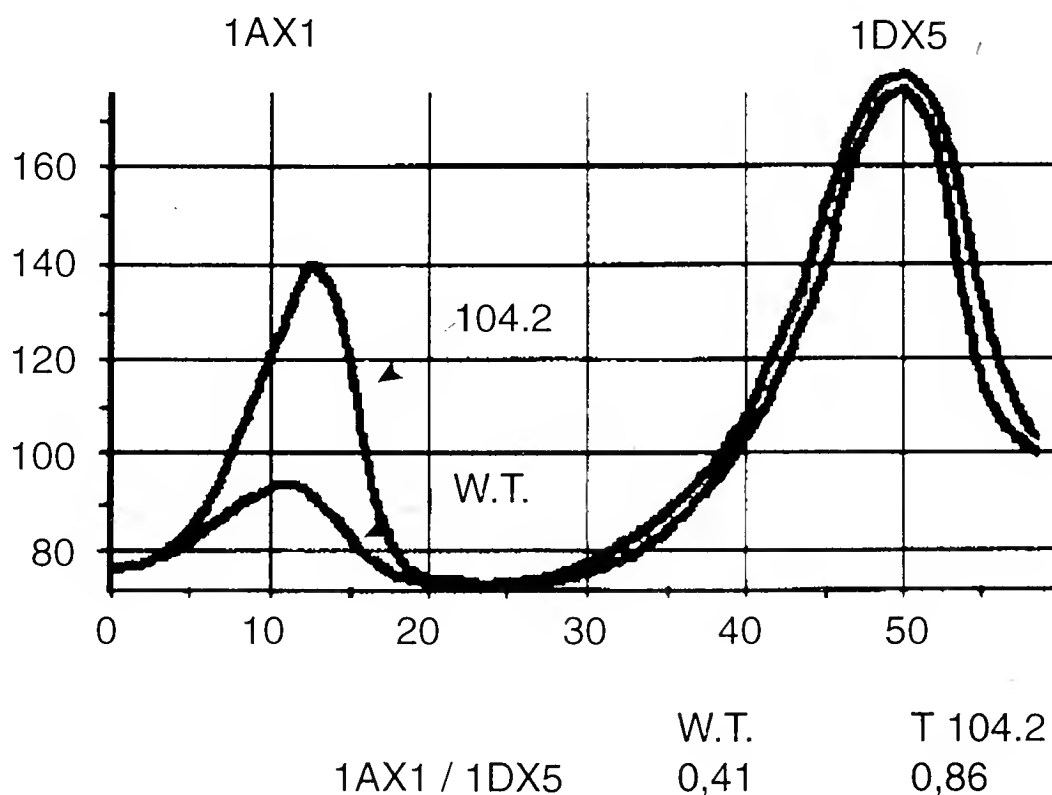
**Figura 1:** Esquema de transformación de cereales mediante el bombardeo con micropartículas desarrollado en el CEFOBI.

La enfermedad fúngica más seria es el golpe blanco de la espiga provocada por *Fusarium graminearum*, que ataca cuando las condiciones de humedad y temperatura son adecuadas en la época de la floración, provocando en ese caso daños considerables, como ocurrió recientemente en la temporada 1993-94, en que las pérdidas estimadas por esta enfermedad fueron de 10-25%, lo que a los precios de ese momento representó 100 a 250 millones de dólares. Pérdidas menores y focalizadas ocurren todos los años. Para esta enfermedad prácticamente no existen variedades resistentes, con lo que el fitomejorador no cuenta con herramientas para superarla.

En el CEFOTI estamos trabajando activamente en conferir al trigo resistencia a estos hongos mediante la introducción, por Ingeniería Genética, de proteínas de resistencia obtenidas de otras plantas y que otros autores han demostrado que son capaces de conferir resistencia a *Fusarium*. Estas proteínas son enzimas hidrolíticas, como la  $\beta$ -1,3-glucanasa y quitinasa, capaces de detener la invasión fúngica destruyendo las paredes de las hifas.

Otra aplicación práctica que sería posible obtener en trigo transgénico es el mejoramiento de su calidad panadera y nutricional. El trigo es usado fundamentalmente para fabricar harina para la producción de pan. Se sabe que la calidad panadera del trigo depende de la cantidad y propiedades de las proteínas del gluten que son las gliadinas y gluteninas (5).

El gluten consiste en un 70% en peso seco de proteínas y exhibe una inusual combinación de dos propiedades físicas: extensibilidad y elasticidad. Ambas propiedades son esenciales para permitir que el  $\text{CO}_2$  producido por fermentación quede atrapado en la masa, resultando en una estructura liviana, porosa y desmenuzable. Se sabe que la elasticidad está asociada con las gluteninas, que consisten en subunidades de alto peso molecular (HMW) y en subunidades de bajo peso molecular (LMW), ensambladas en polímeros de alto peso molecular y estabilizadas por puentes disulfuro intercadena. Por otro lado, la extensibilidad está asociada con las gliadinas, las cuales interactúan entre sí, y con los polímeros de glutenina, por puentes de hidrógeno



**Figura 2:** Densitometría de una electroforesis en dodecilsulfato de sodio de las gluteninas de alto peso molecular de semillas de trigo control (WT) y transgénica (T104.2). Sólo se muestran los picos correspondientes a las subunidades de las 1Ax1 y 1Dx5.

e interacciones hidrofóbicas. Una pobre calidad panadera se asocia con una baja elasticidad y extensibilidad del gluten (6-7).

El trabajo de Payne y colaboradores demostró que la variación alélica en número y tipo, de las subunidades HMW de la glutenina, estaban asociadas con variaciones en la calidad del pan (8). La especie de trigo usada en panificación (*Triticum aestivum*), es hexaploide y contiene de tres a cinco subunidades HMW. Estas subunidades están codificadas por el loci Glu-1 en el brazo largo del grupo 1 de cromosomas (cromosomas 1A, 1B, 1D). Cada locus consiste en dos genes que codifican una subunidad tipo X y una unidad tipo Y, dando un máximo teórico de seis subunidades diferentes. Sin embargo, el silenciamiento específico de genes resulta en la expresión de sólo tres, cuatro o cinco genes. Como consecuencia de ello, todas las plantas de esta especie de trigo contienen las subunidades 1Bx, 1Dx, y 1Dy, mientras que sólo algunas poseen también 1By y/o 1Ax (9,10). Estas subunidades se diferencian por su movilidad en SDS-PAGE. En base a ello, ha sido posible asignar puntaje a la calidad de las subunidades que se presentan más comunmente y así ha sido posible predecir la performance panadera de muchos cultivos, con sólo conocer la composición de subunidades HMW(6). Según estos estudios pudo demostrarse que la calidad panadera se halla particularmente asociada con variaciones de los loci Glu-D1 y Glu-A1. En el caso del locus Clu-D1, se ha asociado específicamente una buena calidad con un par de subunidades (1Dx5 + 1Dy10) y la comparación de sus secuencias de aminoácidos con las de aquellos alelos asociados con una pobre calidad panadera (1Dx2 + 1Dy12) ha indicado diferencias que pueden afectar la estructura y propiedades físicas del gluten.

En colaboración con el Dr. Peter R. Shewry, del Long Ashton Research Station, Universidad de Bristol, Bristol, Reino Unido, hemos logrado recientemente la sobreexpresión del gen de la subunidad 1Ax1 de las gluteninas de alto peso molecular. La figura 2 muestra una densitometría de las bandas de las subunidades 1Ax1 y 1Dx5 de gluteninas obtenidas por electroforesis en dodecilsulfato de sodio. La sobreexpresión de la subunidad 1Ax1 en la planta de trigo transgénica 104.2 es de aproximadamente el 100% comparada con el control (WT), mientras que la subunidad 1Dx5 no varía. El cociente de la superficie de los picos da, como se indica en la Figura 2, 0,41 y 0,86 para el control y la semilla transgénica. Se espera que haya un efecto detectable en la calidad panadera. Sin embargo, realizar estos ensayos requieren asegurarse la estabilidad del transgen y obtener homocigotas, los que deben ser amplificados para lograr la cantidad necesaria de semillas y por lo tanto harina para hacer los estudios reológicos correspondientes. Este tema es altamente competitivo por sus implicancias para la producción triguera y la industria panadera, como lo atestiguan recientes publicaciones (11,12).

El otro objetivo mencionado, el de calidad nutricional, se fundamenta en que, a pesar de que el contenido proteico es bajo, si se lo compara, por ejemplo, con semillas de leguminosas, el hombre consume más proteínas de trigo que de otras fuentes (13). Dichas proteínas son deficientes en el aminoácido esencial lisina, por lo que estamos actualmente realizando construcciones génicas con un gen de cebada con alto contenido en lisina que esperamos pueda mejorar, si se logra su expresión en trigo, la calidad nutricional del mismo.

## BIBLIOGRAFIA

1. M. I. Reggiardo, J. L. Arana, L. M. Orsaria, H. R. Permingeat, M. A. Spitteler y R. H. Vallejos, *Plant Science* 75 (1991) 237-243.
2. M. A. Spitteler, J. L. Arana, M. I. Reggiardo y R. H. Vallejos, *Anal. Acad. Nac. Ciencias Ex., Fís. y Naturales* 42 (1991) 237-242.
3. R. H. Vallejos y J. L. Arana, Patente N° 239704 (31/10/89).

4. J. P. Ortiz, M. I. Reggiardo, S. Altabe, G. D. Cervigni, M. A. Spitteler y R. H. Vallejos, *Plant Cell Reports* 15 (1996) 877-881.
5. P. Shewry, N. Halford, A. Tatham, *J. Cereal Science* 15 (1992) 105-120.
6. P. Shewry, A. Tatham, N. Halford, J. Barker, U. Hannappel, P. Gallois, M. Thomas y M. Kreis, *Transgenic Research* 3 (1994) 3-12.
7. N. Yeboah, R. Freedman, Y. Popineau, P. Shewry y A. Tatham, *J. Cereal Science* 19 (1994) 141-148.
8. P. Payne, *Ann. Rev. Plant Physiol.* 38 (1987) 141-153.
9. A. Tatham, A. Drake y P. Shewry, *J. Cereal Science* 11 (1990) 189-200.
10. N. Halford, J. Field, H. Blair, P. Urwin, K. Moore, L. Robert y R. Thompson, *Theor. Appl. Genet.* 83 (1992) 373-378.
11. A. E. Blechl y O. D. Anderson, *Biotechnology* 14 (1996) 875-879.
12. F. Altpeter, V. Vasil, V. Srivastava e I. K. Vasil, *Biotechnology* 14 (1996) 1155-1159.
13. P. Payne, Breeding for protein quantity and protein quality in seed crops en J. Dausant (Ed.) *Seed Proteins*, 1983, pp. 223-253.
14. J. S. Boyer, *Science* 218 (1982) 443-448.

## MULTIPLICIDAD DE LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE DE L-LEUCINA EN *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*

*Carlos A. Stella*  
*Mónica S. Chianelli*  
*Daniel A. Sáenz*  
*Eugenia H. Ramos*

Departamento de Bioquímica Humana. CONICET - Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires. Paraguay 2155 - 5° Piso, (1121) Buenos Aires

### RESUMEN

La incorporación de L-leucina en levaduras *Saccharomyces cerevisiae*, crecidas en medio rico conteniendo una fuente mixta de nitrógeno, es un proceso concentrativo. El mismo incluye el ligado previo del aminoácido a proteínas de la membrana citoplasmática y su transporte o translocación por las permeasas S1 y S2, dos sistemas de transporte caracterizados cinéticamente. S1 exhibe alta afinidad y baja velocidad y S2 baja afinidad y alta velocidad. S1 opera preferentemente a bajas y S2 a altas concentraciones externas de L-leucina. Las velocidades dependen del valor del gradiente de protones de membrana, son mayores en levaduras con alta carga energética. Los protonóforos y los inhibidores de la H<sup>+</sup>-ATPasa de membrana, provocan una disminución importante de las velocidades de S1 y S2. Los reactivos de grupos tioles que afectan la velocidad, no modifican los valores de K<sub>T</sub>. En cepas silvestres, crecidas en medio mínimo conteniendo L-prolina como única fuente de nitrógeno, el transporte de L-leucina es mediado por S1, S2 y GAP1 (permeasa general para aminoácidos). En mutantes *gap1*, sólo operan S1 y S2. Estas permeasas son amonio-sensibles y no transportan los D-aminoácidos. Mutantes defectivas en el transporte de L-leucina, aisladas de mutantes *gap1*, sólo presentan actividad de S1 o S2. S1 es específico para los L-aminoácidos neutros de cadena ramificada y L-metionina, S2 exhibe amplia especificidad para la mayoría de los L-aminoácidos.

---

Toda información deberá ser enviada a: Prof. Dra. Eugenia H. Ramos, Rodríguez Peña 2024 3° "7" - (1021) Buenos Aires - Argentina - Tel./Fax: 811-4327.

Dedicado al Prof. Dr. Andrés O. M. Stoppani en ocasión de su 80 cumpleaños.

## ABSTRACT

L-leucina uptake into *Saccharomyces cerevisiae*, cells grown in a rich mixed nitrogen medium, is a concentrative process. It includes a L-leucine binding to cytoplasmic membrane proteins previous to its transport or translocation by permeases S1 and S2, two transport systems kinetically characterized. S1 exhibits high affinity and low velocity and S2 low affinity and high velocity. S1 operates preferably at low and S2 at high L-leucine external concentrations. Velocities are dependent upon the proton gradient values across the membrane, and higher in cells with high energy charge. Proton conductors and membrane H<sup>+</sup>-ATPase inhibitors lead to an important decrease of S1 and S2 velocities. Thiol reagents affecting velocity values, do not modify K<sub>T</sub> values. In addition to S1 and S2 permeases, L-leucine transport in wild type strains is mediated by the general amino acid permease GAP1, in cells grown in a medium containing L-proline, as sole nitrogen source. Only S1 and S2 operates in *S. cerevisiae gap1* mutants. S1 and S2 are ammonia-sensible permeases and they do not mediate D-amino acids transport. L-leucine transport defective mutants isolated from *gap1* mutants show activity for S1 or S2. S1 transports the L-neutral branched L-amino acids and L-methionine, S2 is a permease of broad specificity for almost most L-amino acids.

El estudio del proceso de incorporación de compuestos exógenos al interior de distintas células, es uno de los temas más importantes de la bioquímica y ha avanzado notablemente por los conocimientos provenientes de la biofísica, la biología molecular y la genética.

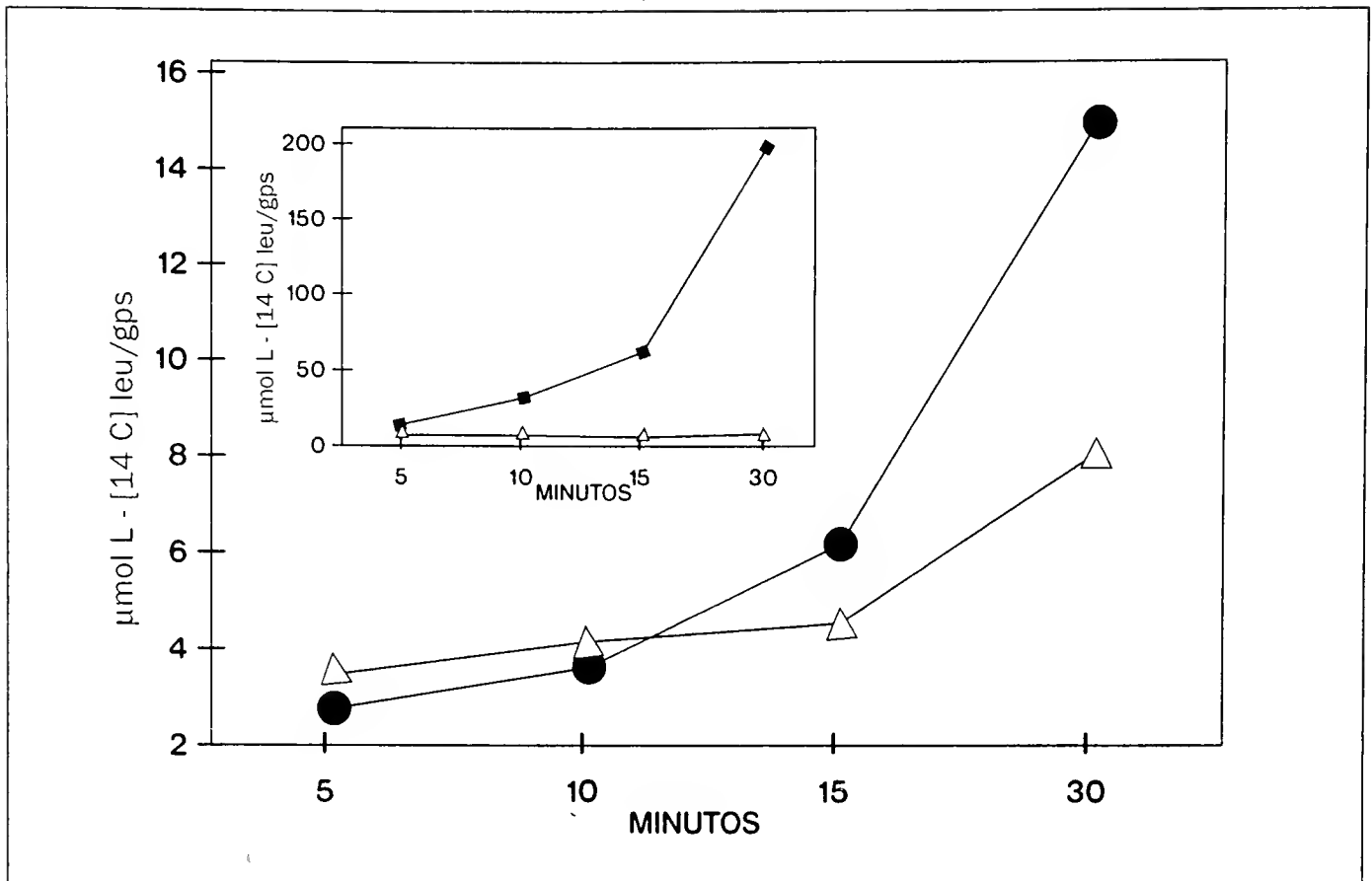
Las primeras investigaciones en el estudio del proceso del transporte de compuestos a través de la barrera de permeabilidad, tuvieron como objetivo indagar: 1) el tipo de transporte mediado –activo o de difusión facilitada, ambos con participación de entidades de la membrana citoplasmática– 2) difusión simple.

Para el transporte de aminoácidos en mamíferos, se presentaron evidencias de sistemas de amplia especificidad y otros específicos para aminoácidos estructuralmente relacionados. Contrariamente, en bacterias, los sistemas descriptos exhibieron alta especificidad. En el primer caso, la actividad de transporte era dependiente de la concentración externa de iones sodio y en el segundo, de la de protones.

En levaduras *Saccharomyces cerevisiae*, fue demostrado que la incorporación de aminoácidos es un proceso concentrativo y mediado por una proteína transportadora o permeasa para aminoácidos<sup>1</sup>. La participación de una permeasa general para D y L aminoácidos denominada AAP, fue posteriormente propuesta. En mutantes *aap* se encontró que la actividad de transporte de aminoácidos estaba altamente disminuída. Por otro lado, los trabajos de Grenson y col., en cepas silvestres de *S. cerevisiae* y mutantes de las mismas, presentaron evidencias de permeasas específicas para L-arginina, L-lisina y L-metionina. La operación de permeasas específicas y no específicas, fue confirmada por Grenson y col., quienes presentaron evidencias de una permeasa general para el transporte de la mayoría de los D- y L-aminoácidos, GAP1<sup>2</sup>.

En ese contexto, nuestro grupo de trabajo decidió estudiar el proceso de incorporación de L-leucina en *S. cerevisiae* en células cultivadas en medio conteniendo D-glucosa y una fuente mixta de nitrógeno. Ese aminoácido fue seleccionado por su lento metabolismo intracelular. Se demostró que el transporte de L-leucina es concentrativo y que los valores de la relación  $[L-leu]_{interna}/[L-leu]_{externa}$  aumentan por consumo simultáneo de propionaldehído, un sustrato capaz de ser oxidado por la levadura, y por D-glucosa (Fig. 1). La incorporación del L-aminoácido depende de aportes provenientes de procesos citoplasmáticos y mitocondriales. En ausencia de la función mitocondrial, anaerobiosis, o en mutantes ( $\rho^-$ ), deficientes respiratorias por ausencia





**Figura 1.** Efecto del propionaldehído y D-glucosa sobre la entrada de L-[<sup>14</sup>C] leucina. Células crecidas en medio Wickerham hasta alcanzar el final de la fase logarítmica, se ayunaron durante 12 hs. por burbujeo de aire (células ayunadas - baja carga energética). Las células se suspendieron en amortiguador ftalato ácido de potasio 20 mM pH 4,5 conteniendo L-[<sup>14</sup>C] leucina 5,0 mM. Control (Δ), idem más 5,0 mM propionaldehído (●). En inserto, control (Δ), idem más D-glucosa 160 mM (■). Experimentos a 30 °C<sup>3</sup>.

de citocromos a-a<sub>3</sub> y b, los valores de incorporación de L-leucina en presencia de D-glucosa son menores que en la cepa silvestre en aerobiosis (Fig. 2). No se detectó salida de L-leucina y la medida de la velocidad de transporte está dada unidireccionalmente por el influjo<sup>3</sup>.

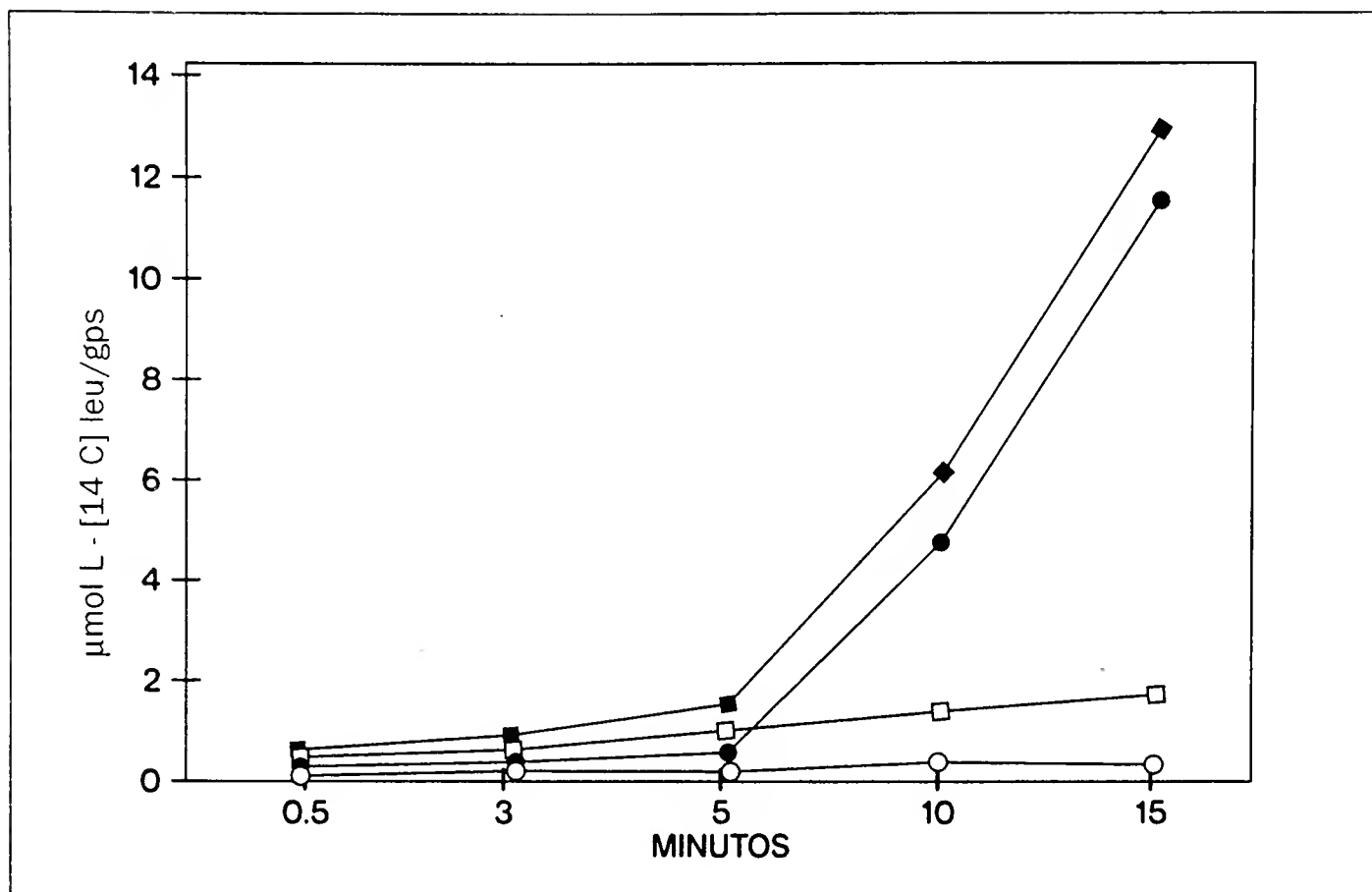
La cinética de la incorporación de L-leucina en levaduras con baja y alta carga energética intracelular, permitió establecer la operación de tres etapas sucesivas: 1) el reconocimiento y ligado a entidades de la barrera de permeabilidad; 2) el transporte, translocación o entrada a través de esa barrera y 3) el ulterior metabolismo intracelular de la leucina<sup>4,5</sup>.

En *S. cerevisiae* presentamos evidencias de la participación de proteínas de membrana citoplasmática, en la etapa de reconocimiento y ligado de L-leucina, previa a la translocación<sup>6</sup>. Por otro lado, en *S. carlsbergensis* participan proteínas del espacio periplasmático<sup>7</sup>.

El análisis de la cinética del transporte de L-leucina en función de su concentración externa, nos permitió la caracterización cinética de dos sistemas de transporte denominados S1 y S2, en diferentes cepas silvestres diploides y protoplastos<sup>4,6</sup>. El sistema S1 exhibe alta afinidad ( $K_{T1}$ ) y baja velocidad máxima ( $V_{max1}$  o  $J_{max1}$ ), mientras que el sistema S2 exhibe baja afinidad ( $K_{T2}$ ) y alta velocidad máxima ( $V_{max2}$ ). El primero opera preferentemente a baja concentración de L-leucina externa (0,05 mM) y el segundo, a alta concentración (1,0 mM). Los dos sistemas son concentrativos. (Tabla 1).

La capacidad de transporte de S1 y S2 depende de los valores del gradiente de protones de la membrana citoplasmática, las  $V_{max}$  aumentan significativamente en células con alta carga energética.

La actividad de S1 S2 está disminuida por efecto de protonóforos y de inhibidores de la H<sup>+</sup>-



**Figura 2.** Efecto de la D-glucosa sobre la entrada de L-[<sup>14</sup>C] leucina en células de la cepa 207 crecidas en anaerobiosis y su mutante deficiente respiratoria. Las células ayunadas se resuspendieron en amortiguador ftalato ácido de potasio 20 mM pH 4,5 conteniendo L-[<sup>14</sup>C] leucina 1,0 mM. Control cepa silvestre (□), idem más 160 mM D-glucosa (■); control cepa mutante (○), idem más 160 mM D-glucosa (●). Experimentos a 30 °C<sup>3</sup>.

ATPasa de membrana citoplasmática<sup>6</sup>. Los reactivos de grupos tioles disminuyen el ligado de L-leucina y la velocidad de transporte, sin modificar los valores de  $K_T$ <sup>8</sup>.

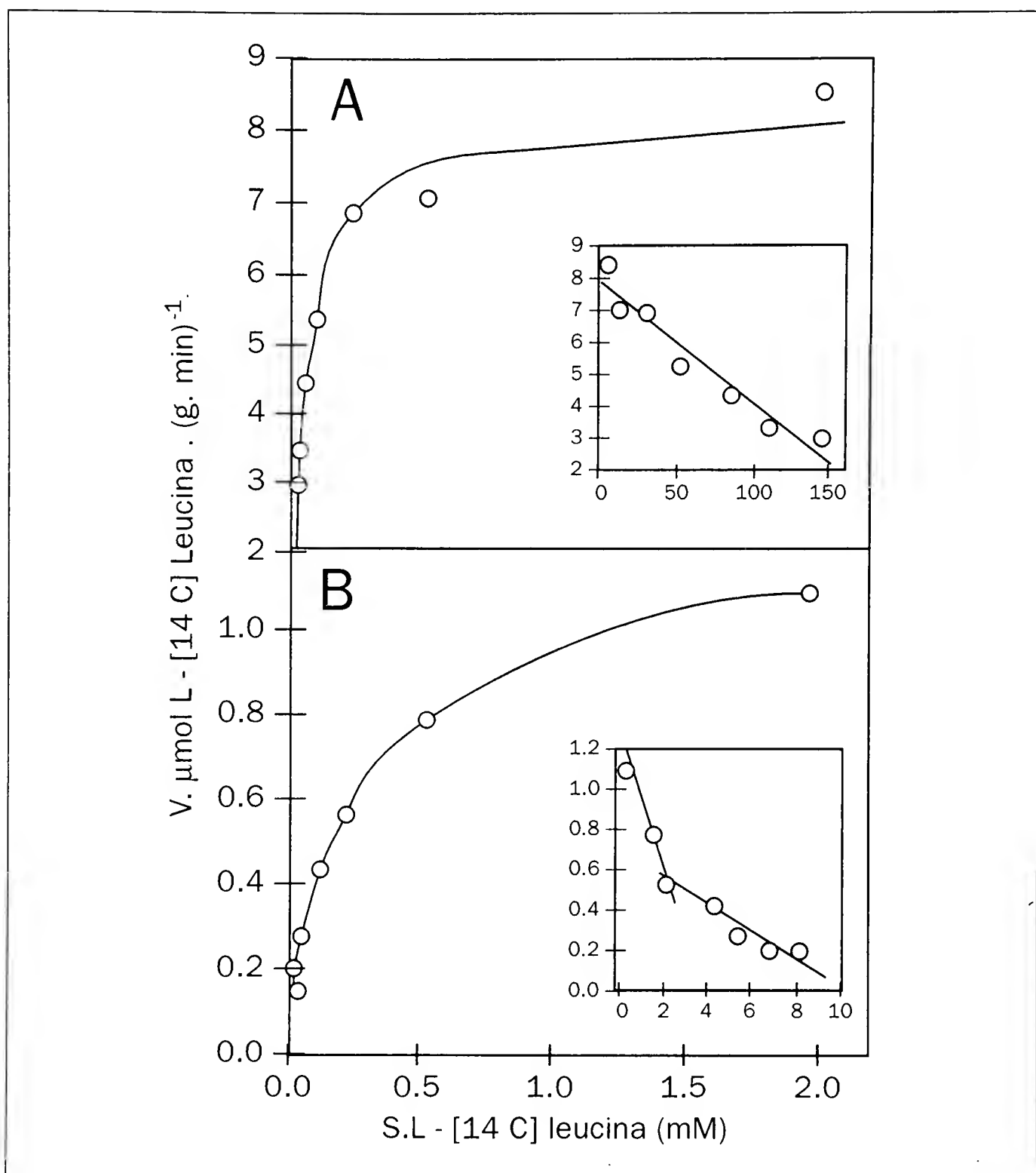
Con el fin de establecer las relaciones entre las permeasas de L-leucina S1 y S2 y la permeasa general de aminoácidos GAPI y conocer la contribución parcial de cada una en el valor total del transporte del L-aminoácido, investigamos la actividad de los mismos en la cepa silvestre MMY2, *MATa ura3* y su mutante MMY2/H3 *gap1*<sup>9</sup>.

Las levaduras crecieron en medio rico Wickerham o en medios mínimos conteniendo iones amonio o L-prolina como única fuente de nitrógeno, condiciones de represión y desrepresión de la GAPI, respectivamente. Los resultados en la cepa MMY2 demuestran que en condiciones de

**TABLA 1**  
**Parámetros cinéticos del transporte de L-leucina en cepas de *S. cerevisiae***

Cepa	$K_T$ mM	$V_{max}$ $\mu\text{mol} \cdot (\text{min} \cdot \text{g})^{-1}$	$K_T$ mM	$V_{max}$ $\mu\text{mol} \cdot (\text{min} \cdot \text{g})^{-1}$
207	0,048	2,70	0,41	6,60
JB65	0,034	0,53	0,41	1,59
JB65 (protoplastos)	0,084	1,06	0,93	3,77

Células energizadas por preincubación con D-glucosa 5 mM, 15 min<sup>5,6</sup>



**Figura 3.** Efecto de la concentración externa de L-[<sup>14</sup>C] leucina sobre la entrada del aminoácido. Células crecidas en medio mínimo conteniendo L-prolina como única fuente de nitrógeno, células ayunadas y luego incubadas con D-glucosa 5 mM, 15 min (células energizadas - alta carga energética). A) MMY2, B) MMY2/H3. En insertos la representación de Eadie-Hofstee.<sup>9</sup>

desrepresión de la GAP1, el transporte es mediado por S1, S2 y GAP1. Sólo S1 y S2 median el transporte en células crecidas en medio Wickerham o medio mínimo conteniendo amonio, así como en la mutante MMY2/H3, independientemente del medio de cultivo (Fig. 3 y Tabla 2). A diferencia de la amplia especificidad de la GAP1 que incluye el transporte de la mayoría de los D- y L-aminoácidos, las permeasas S1 y S2 no transportan los D-aminoácidos. Son permeasas amonio-sensibles y su actividad es dependiente del gradiente de protones de membrana, aunque en menor grado que la actividad de la GAP1<sup>10</sup>.

A partir de la mutante *gap1*, se aislaron distintas mutantes defectivas en el transporte de

**TABLA 2**  
**Parámetros cinéticos del transporte de L-leucina en cepa silvestre y mutante *gap***

Medios	Parámetros cinéticos					
	dos sistemas de transporte			un sistema de transporte		
	$K_T$ mM	$V_{max}$ $\mu\text{mol.}(\text{min.g})^{-1}$	$K_T$ mM	$V_{max}$ $\mu\text{mol.}(\text{min.g})^{-1}$	$K_T$ mM	$K_T$ $\mu\text{mol.}(\text{min.g})^{-1}$
A						
MW	0,06	0,62	0,65	2,00		
MMP					0,08	7,83
MMA	0,04	0,17	0,14	0,24		
B						
MW	0,06	0,60	0,45	1,70		
MMP	0,07	0,69	0,33	1,28		
MMA	0,07	0,11	0,43	0,29		
Células energizadas por preincubación con D-glucosa 5 mM, 15 min. A) cepa MMY2; B) cepa MMY2/H3; MW medio Wickerham; MMP medio mínimo L-prolina; MMA medio mínimo amonio <sup>9</sup>						

L-leucina, las que permitieron establecer: 1) el sistema S1 es específico para los L-aminoácidos neutros de cadena ramificada, L-leucina, L-isoleucina y L-valina y también para L-metionina; 2) el sistema S2 exhibe amplia especificidad para la mayoría de los L-aminoácidos<sup>11</sup>; 3) el gen *LEP1*, clonado y secuenciado (GenBank 35227) codifica una proteína nuclear responsable de la regulación del transporte en mutantes *gap1*<sup>12</sup>; 4) la transferencia de mitocondrias funcionales a mutantes ( $\rho^-$ ) restaura la actividad de transporte de L-leucina en la mutante y 5) la participación de la vía RAS2/PKA en el proceso de regulación de los sistemas<sup>13</sup>.

El transporte de aminoácidos a través de la barrera de permeabilidad celular puede ser un paso de velocidad limitante del crecimiento de distintos organismos. Por lo tanto, el estudio de los procesos de transporte es relevante para el conocimiento del metabolismo y crecimiento celular. A su vez, la regulación de la actividad de los sistemas de transporte depende del metabolismo intracelular y de factores extracelulares que controlan este último.

En *S. cerevisiae* demostramos que el transporte de L-leucina es mediado por las permeasas S1 y S2. Los dos sistemas de transporte han sido cinéticamente caracterizados y fueron determinados sus requerimientos energéticos, en particular la participación de la función mitocondrial<sup>14,17</sup>.

Los estudios diseñados para indagar la relación entre las actividades de S1, y S2 y GAP1, nos permitieron establecer que S1 y S2 son dos permeasas distintas de la GAP1. S1 es específica para L-leucina y L-aminoácidos estructuralmente relacionados y también para L-metionina. Probablemente la permeasa S1 sea codificada por el gen *BAP2* clonado y secuenciado recientemente<sup>18</sup>. S2 exhibe amplia especificidad para la mayoría de los L-aminoácidos. El mecanismo de regulación de la actividad de S1 y S2 por la fuente de nitrógeno del medio de cultivo es diferente del que opera para la GAP1. En mutantes *gap1*, el clonado y la secuenciación del gen

*LEP1* indica que la regulación de la actividad de los sistemas S1 y S2 es dependiente de la expresión de una proteína de unión a ADN. Por otro lado, la función mitocondrial participa en la actividad de las permeasas S1 y S2.

La operación simultánea o alternativa de múltiples sistemas de transporte permite a las levaduras una incorporación de los L-aminoácidos en un amplio margen, cuali y cuantitativo, de disponibilidad de los mismos. En el caso de la incorporación de L-leucina, la eficiencia del proceso está dada además por múltiples y selectivos mecanismos de regulación, tanto por los nutrientes externos (fuentes de nitrógeno y carbono del medio y concentración de protones) como por los reservorios endógenos de aminoácidos y por la participación de las funciones de la membrana citoplasmática, vacuola, mitocondria, retículo citoplasmático, citoesqueleto y núcleo.

Teniendo en cuenta los resultados de nuestra investigación y a partir del clonado y secuenciación de los genes que codifican las permeasas S1 y S2 o proteínas involucradas en la regulación de la actividad de las mismas, el objetivo es la proposición de un modelo de transporte de L-aminoácidos a través de la membrana citoplasmática y su integración en la información núcleo membrana y participación de la vía RAS2/PKA. El modelo propuesto para *S. cerevisiae*, un microorganismo eucariota, permitirá un avance importante para establecer el proceso de transporte en células de eucariotas superiores.

## Agradecimientos

Al Prof. Dr. J. R. Mattoon, Director del Biotechnology Center, University of Colorado, USA, agradecemos el envío de cepas de *S. cerevisiae*. El Dr. Mattoon ha dirigido a los Dres. N. Kotliar y C. A. Stella, becarios post-doctorales, beca externa, CONICET. Irene B. de López (UBA) y Hilda I. B. de Swit (CONICET) prestaron valiosa colaboración técnica.

C. A. Stella, M. S. Chianelli y E. H. Ramos son investigadores del CONICET y D. A. Sáenz de la Universidad de Buenos Aires.

Esta investigación ha contado con subsidios del CONICET y de la Universidad de Buenos Aires.

## BIBLIOGRAFIA

1. H. O. Halvorson and G. N. Cohen, *Ann. Inst. Pasteur* **95** (1958) 73.
2. M. Grenson, C. Hou and M. Crabeel, *J. Bacteriol.* **103** (1970) 770.
3. E. H. Ramos, L. C. de Bongioanni, M. Claisse and A. O. M. Stoppani, *Biochim. Biophys. Acta* **394** (1975) 470.
4. E. H. Ramos, L. C. de Bongioanni, M. C. Cuesta Casado and A. O. M. Stoppani, *Biochim. Biophys. Acta* **467** (1977) 220.
5. E. H. Ramos, L. C. de Bongioanni and A. O. M. Stoppani, *Biochim. Biophys. Acta* **599** (1980) 214.
6. N. Kotliar and E. H. Ramos, *Biochim. Biophys. Acta* **734** (1983) 378.
7. S. R. Wainer, A. Boveris and E. H. Ramos, *Arch. Biochem. Biophys.* **262** (1988) 481.
8. E. H. Ramos, L. C. de Bongioanni, S. R. Wainer and A. O. M. Stoppani, *Biochim. Biophys. Acta* **731** (1983) 361.
9. N. Kotliar, C. A. Stella, E. H. Ramos, J. M. Mattoon, *Cel. mol. Biol.* **40** (1994) 833.
10. C. A. Stella, N. Kotliar, D. A. Sáenz, L. C. de Bongioanni y E. H. Ramos, *Anales Asoc. Quim. Arg.* **80** (1992) 261.

11. M. S. Chianelli, D. A. Sáenz, J. R. Mattoon and E. H. Ramos, *Yeast special Issue* **11** (1995) S455.
12. C. A. Stella, C. Korch, E. H. Ramos and J. R. Mattoon, *Yeast special Issue* **11** (1995) S460.
13. D. A. Sáenz, M. S. Chianelli, A. A. Amitrano, C. A. Stella, J. R. Mattoon and E. H. Ramos, *Yeast special Issue* **11** (1995) S461.
14. T. G. Cooper, In: *The Molecular Biology of the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*. Metabolism and Gene Expression*. J. M. Strathern, E. W. Jones and J. R. Broach. (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor New York. **2** (1982) 399.
15. A. A. Eddy, *Adv. Microb. Physiol.* **23** (1982) 1.
16. J. Horak, *Biochim. Biophys. Acta* **864** (1986) 223.
17. C. P. Cartwright, A. H. Rose, J. Calderbank and M. H. J. Keenan. In: *The Yeasts*. A. H. Rose and J. S. Harrison (eds.) Acad. Press, London, **3** (1989) 5.
18. M. Grauslund, T. Didon, M. C. Kielland-Brandt and H. A. Andersen, *Biochim. Biophys. Acta* **1269** (1995) 275.

**INTRODUCCION AL CONOCIMIENTO  
DE LAS MOLECULAS DE ADHESION.  
IMPLICANCIAS FUTURAS EN SU REGULACION  
EN EL CURSO DE DIFERENTES ENFERMEDADES**

*Kumiko Eiguchi de Palmero*

Prof. Titular de Bioquímica y de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador.

*Domingo J. Palmero*

Profesor Adjunto de Neumonología. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador.

Nicolás E. Videla 559, (1424) Capital Federal, Telefax: (54-1) 432-6569

**RESUMEN**

Las moléculas de adhesión juegan un importante papel en los procesos inflamatorios, al permitir la unión entre células y la interacción de ellas con ligandos de la matrix extracelular y receptores tanto de células sanguíneas como endoteliales, fibroblastos y células accesorias. Son importantes tanto en la respuesta inmunológica natural como en la específica y la migración linfocitaria.

Bajo condiciones normales estas moléculas proveen un soporte para las células, regulan la migración celular y colaboran en las funciones normales de las células implicadas. En diversas enfermedades la función adhesiva está comprometida, dando como resultado desórdenes tisulares y desregulación en las vías de señales y migraciones celulares aberrantes. Las moléculas de adhesión mejor conocidas en los procesos inmunológicos, son las integrinas y selectinas, producidas por muchos tipos de células. En esta breve revisión se discute la importancia de éstas moléculas sugiriendo su aplicación futura en el estudio y terapéutica de distintas enfermedades.

**ABSTRACT**

Adhesion molecules play an important rol in the inflammation. Adhesion of different types of

cells to other and to the extracellular matrix plays a critical role in development of inflammation, as well as in cellular and immunological processes and cellular homing. Under normal conditions, these molecules provide support for cells, regulate cell migration and help in their normal functions. In several diseases, adhesive function is frequently compromised and results in tissue disorder, dysregulation of signalling pathways and aberrant cell migration. The best known adhesion molecules in immunological processes are the integrins and selectins, produced by most cell types. In this brief review is discussed the importance of these adhesion molecules and it is suggested future novel approaches for the application in diseases.

## INTRODUCCION

Las moléculas de adhesión son estructuras proteicas y polipeptídicas capaces de mantener una unión firme entre células. Pueden ser HOMOTÍPICAS, cuando mantienen la adhesión del mismo tipo de células y HETEROTÍPICAS, cuando son responsables de la interacción de células de distinto tipo (inflamación y metástasis tumorales). Por su estructura molecular pueden clasificarse en seis familias conocidas como: Integrinas, selectinas, cadherinas, adreínas, moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas y ligando glucoproteicos.

De éstas, las más importantes para la matriz celular son las integrinas que junto a las cadherinas, mantienen las uniones de las células epiteliales y endoteliales. En el proceso inflamatorio, donde los leucocitos cumplen un papel preponderante, son necesarias las integrinas, expresadas fundamentalmente en estas células y las selectinas, expresadas especialmente en las células endoteliales. La falta de éstas moléculas traen trastornos que han sido descritos entre las inmunodeficiencias, por lo cual es necesario su conocimiento para la mejor comprensión de los fenómenos fisiopatogénicos y futuras acciones terapéuticas en los procesos inflamatorios.

### **Integrinas:**

Las integrinas son glucoproteínas intrínsecas de la membrana celular que funcionan como moléculas de adhesión de células leucocitarias entre sí y entre éstas y las células sustrato a través de su ligando. Poseen puentes disulfuros intracatenarios y forman heterodímeros con subunidades alfa y beta. La subunidad beta es común a las tres familias de integrinas. Son ubicuas y se las encuentra en todas las células nucleadas del organismo<sup>1</sup>.

### **Cadherinas:**

Son moléculas de adhesión dependientes del Calcio<sup>2</sup>. Se trata de cadenas polipeptídicas con un dominio corto intracitoplasmático que interacciona indirectamente con el citoesqueleto y su función es la adhesión célula a célula. Diversos trabajos las relacionan con la prevención de la invasión de las células cancerosas y desarrollo de metástasis<sup>3,4</sup>

### **Familia del supergen de las inmunoglobulinas:**

Como su nombre lo indica, son moléculas emparentadas genéticamente con las inmunoglobulinas en su porción extracelular. Su función principal reside en la interacción leucocito-célula endotelial<sup>5</sup>.



## Selectinas:

Las selectinas son glucoproteínas intrínsecas de membrana (transmembrana), caracterizadas por la presencia de un dominio de lectina N-terminal, un dominio con funciones de factor de crecimiento epidérmico y una serie de dominios reguladores del complemento<sup>6</sup>. Son moléculas de adhesión que cumplen un papel preponderante en la interacción leucocito-endotelial en la fase inicial de la respuesta inflamatoria.

## Adresinas vasculares:

Las adresinas vasculares son glucoproteínas presentes en las membranas de las células endoteliales y serían responsables de la dirección específica o "homing" de los linfocitos a los nodulos linfáticos de los órganos específicos o tejidos linfáticos<sup>7</sup>.

## Ligando glucoproteicos:

Se trata de moléculas glucoproteicas similares a las moléculas de adhesión, que actúan de ligando de las selectinas<sup>8</sup>. La más estudiada es el antígeno Lewis x y el Sialil-Lewis x o CD15<sup>9</sup>.

En el presente trabajo se efectuará una breve introducción al conocimiento de las integrinas y selectinas.

**TABLA 1: Moléculas de adhesión: integrinas**

<i>Integrina</i>	<i>Ligando</i>
$\alpha$ 1 $\beta$ 1 (VLA-1)	Colágeno, laminia
$\alpha$ 2 $\beta$ 1 (VLA-2)	Colágeno, laminia
$\alpha$ 3 $\beta$ 1 (VLA-3)	Colágeno, laminia, fibronectina
$\alpha$ 4 $\beta$ 1 (VLA-4)	Fibronectina, VCAM-1
$\alpha$ 5 $\beta$ 1 (VLA-4)	Fibronectina
$\alpha$ 6 $\beta$ 1 (VLA-6)	Laminia
$\alpha$ 7 $\beta$ 1	Laminia
$\alpha$ 8 $\beta$ 1	
$\alpha$ 9 $\beta$ 1	
$\alpha$ v $\beta$ 1	
$\alpha$ L $\beta$ 2	ICAM-1, ICAM-2
$\alpha$ M $\beta$ 2	ICAM-1 C3bi, fibrinógeno
$\alpha$ X $\beta$ 2	Fibrinógeno, C3bi
$\alpha$ v $\beta$ 3	Vitronectina, fibrinógeno, factor de von Villibrand fibronectina, trombospondina
$\alpha$ IIb $\beta$ 3	idem v b 3
$\alpha$ 6 $\beta$ 4	Laminia
$\alpha$ v $\beta$ 5	Vitronectina
$\alpha$ v $\beta$ 6	Fibronectina
$\alpha$ 4 $\beta$ 7	Fibronectina, VCAM-1
$\alpha$ M290 $\beta$ 7	
v	
$\beta$ 89 $\beta$ ?	

## INTEGRINAS

Las primeras integrinas fueron identificadas estudiando marcadores de activación leucocitaria por un lado y receptores de la matrix extracelular por el otro, ya que es capaz de reconocer como ligando a moléculas de la superficie celular como a proteínas de la matrix extracelular. Se las consideró, por su función, moléculas de adhesión<sup>10,11</sup> o adhesinas. Sin embargo en la actualidad se les atribuye un papel importante en el mecanismo de señales para el crecimiento y diferenciación celular, migración<sup>12</sup> y fagocitosis. Integrando distintas señales (integrinas). También son fundamentales en la presentación antigénica, tanto de la adhesión de la célula presentadora de antígeno con el linfocito T, como en la unión de células T y B<sup>13</sup>.

Como se mencionó anteriormente, son moléculas glucoproteicas que forman heterodímeros con cadenas alfa y beta que se unen en forma no covalente, por lo que forman una estructura proteica cuaternaria en la que cada cadena constituye una subunidad. Es posible la combinación de una subunidad alfa con varias subunidades beta. Se han identificado 8 tipos de Subunidad  $\beta$  y 16 subunidades alfa que pueden combinarse de distinta forma, dando 22 heterodímeros conocidos <sup>cit en</sup> 14. La subunidad  $\beta$  1 es común a varias integrinas (Tablas 1 y 2). Ambas cadenas tienen una porción intracelular relativamente corta y una larga porción extracelular.

Las subunidades alfa poseen siete dominios homólogos de aproximadamente 60 aminoácidos, nominados del I al VII en la zona N terminal. Al final de tres o cuatro dominios, según el tipo de integrina, muestra una secuencia con cierta homología con el llamado "EF-hands" donde se encuentran proteínas como la calmodulina unida a  $Ca^{+2}$ . Entre el segundo y tercer dominio se encuentra una zona de 200 aminoácidos que tiene homología con el dominio A del factor de von Willebrand y con otros componentes de la matriz extracelular.

Las subunidades beta poseen sitios de unión para cationes divalentes, lo que hace suponer la intervención de calcio o magnesio en su forma iónica en la activación o regulación de las integrinas. Todas las subunidades de beta 2 integrinas contienen un dominio I de aproximadamente 200 aminoácidos situados entre los dominios homólogos II y III que podría ser el sitio de unión del colágeno, aunque no el único<sup>15</sup>. En común las unidades beta poseen un dominio rico en cisteínas compuesto por cuatro unidades repetidas que poseen homología con el factor de crecimiento epidérmico (EGF-Like).

A pesar de esta compleja estructura el sitio de unión de las integrinas sería muy pequeño, interviniendo unos 3 ó 4 aminoácidos. Se ha reconocido un pequeño péptido que une distintos ligandos como la fibronectina, fibrogenina, vitronectina y factor de von Willebrand<sup>16</sup>.

La subunidad  $\beta$  2 (CD18) forma parte de las integrinas involucradas en los procesos infla-

**TABLA 2: Integrinas en la inflamación**

Moléculas	Ligando o receptor	Localización
$\alpha$ L $\beta$ 2 (CD11a/CD18, LFA-1)	ICAM-1, ICAM-2	leucocitos
$\alpha$ M $\beta$ 2 (CD11b/CD18, Mac-1, CR3)	ICAM-1, Cbi, fibrinógenos	neutrófilos, monocitos, algunos linfocitos
$\alpha$ x $\beta$ 2 (CD11c/CD18, gp 150/95)	Fibrinógenos, C3bi	polimorfonucleares, monocitos
$\alpha$ IIb $\beta$ 3	Fibrinógeno, fibronectina, vitronectina, trombospondina, factor von Willebrand	plaquetas
$\alpha$ 4 $\beta$ 1 (VLA-4)	VCAM-1	eosinófilos, monocitos, linfocitos

matorios (Tabla 2) y se ha podido detectar por soudenblot su defecto en leucocitos, en una inmunodeficiencia autosómica recesiva, caracterizada por infecciones bacterianas a repetición, alteraciones de la adherencia de leucocitos y de la función de linfocitos T<sup>17</sup>.

La investigación sobre las posibles secuencias implicadas en la unión de las integrinas con sus ligandos o cuando ellas actúan de ligandos uniéndose a receptores celulares, es de vital importancia por la implicancia de futuras terapéuticas antiinflamatorias e inclusive antitrombóticas al tratar de bloquear estos sitios. Es el caso del dominio A de von Willebrand, que une al colágeno y otros ligandos, como ICAM-1<sup>18,19,20</sup>.

Un gran avance ha sido la resolución por cristalografía del sitio de recombinación del dominio A, comprobándose que el dominio  $\alpha$  MA está formado por seis estructuras beta rodeado por siete alfa hélices remedando la estructura de muchas enzimas y es dependiente de iones como el Mg<sup>2+</sup>, por la que se la denominó sitio dependiente de la adhesión de iones metálicos (MIDAS)<sup>21</sup>. A pesar de ser este el sitio de unión de muchos ligandos no sería, aparentemente el único<sup>22,23,24</sup>. Recientemente se ha demostrado que los dominios V y VI de la cadena  $\alpha$ L (de la integrina LFA-1) eran capaces de reconocer a ICAM-1<sup>25</sup>. Esta molécula ha sido estudiada en su regulación por interferón<sup>26</sup>. Utilizando anticuerpos quiméricos se pudo determinar el sitio de unión de  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 a VCAM-1 y fibronectina<sup>27</sup>. Todo esto es interesante ya que permite el intento de regular la interacción de estas moléculas con sus implicancias a través del uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a bloquear o estimular estos sitios. Lo mismo que investigar efectos terapéuticos.

A nivel pulmonar, utilizando anticuerpos monoclonales ha sido identificada la distribución de las integrinas  $\beta$ 1 (VLA),  $\beta$ 3 (citoadhesina) y  $\beta$ 4, mientras que a nivel del epitelio bronquial, del músculo liso bronquial y del endotelio de la submucosa las subunidades alfa de integrinas que actúan como receptores de colágeno o laminina (alfa 1, alfa 3 y alfa 6)<sup>28</sup>.

A nivel de la microvasculatura bronquial se ha detectado el aumento de la expresión de ICAM-1 en bronquitis crónica y de selectina E en procesos alérgicos y en el lavado broncoalveolar a las 18 horas posteriores al desafío con un antígeno.

Se ha encontrado que las células NK (citotóxicas naturales) expresan las integrinas alfa 4 beta 1 y alfa 5 beta 1, que actuarían a través de un mecanismo tirosin quinasa, siendo la subunidad beta 1, la que jugaría un rol más importante en la regulación de las funciones NK<sup>29</sup>. También se halló el receptor VNR para vitronectina, alfa V beta 3, que al unirse con su ligando en coestimulación con citocinas provoca la producción y proliferación de células NK<sup>30</sup>.

A nivel de epitelio se encontró un predominio de leucocitos con subunidad beta 7 en las integrinas alfa E beta 7 y alfa 4 beta 7, que no se ve en los monocitos, ya que la expresión de beta 7 no difiere de los expresados en monocitos presentes en otros tejidos<sup>31</sup>. Los linfocitos T pre-

**TABLA 3: selectinas en la inflamación**

<i>Moléculas</i>	<i>Ligando o receptor</i>	<i>Localización</i>
<b>SELECTINA E</b> (ELAM-1, LECAM-1)	Sialil Lewis x, sialil Lewis a, selectina L	células endoteliales inducidas
<b>SELECTINA P</b> (GMP-140, PADGEM)	Sialil Lewis x (CD 15 en neutrófilos, monocitos, plaquetas), selectina L	células endoteliales inducidas plaquetas.
<b>SELECTINA L</b>	Selectinas E y P, antígeno MECA 79 carbohidratos	neutrófilos, eosinófilos, linfocitos

**TABLA 4: Moléculas de adhesión en la inflamación**  
**Superfamilia de las inmunoglobulinas**

<i>Molécula</i>	<i>Ligando o receptor</i>	<i>Localización</i>
<b>CD2</b> (LFA-2 factor de adhesión linfocitario 2)	LFA-3	linfocitos T
<b>LFA-3</b>	LFA-2	ubiuo
<b>ICAM-1</b> (molécula de adhesión intercelular 1)	LFA-1, MAC-1	células epiteliales y endoteliales inducidas eosinófilos, etc.
<b>ICAM-2</b>	LFA-1	células endoteliales y otras
<b>VCAM-1</b> (molécula de adhesión celular vascular)	VLA-4	células endoteliales inducidas
<b>PECAM-1</b> (molécula de adhesión celular plaqueta endotelial)	PECAM-1 Glicosaminoglicanos	células endoteliales, plaquetas leucocitos

sentes en procesos inflamatorios de la piel son reactivos en un 80 a 90 % al anticuerpo monoclonal HECA-452, cuyo antígeno se lo denominó antígeno asociado a linfocitos cutáneos (CLA: cutaneous lymphocyte associated antigen). Esta nueva integrina tendría como ligando a la selectina E<sup>32</sup>.

La activación de las integrinas no sólo se da por estímulo de las citoquinas, sino a través de sus ligandos. Por ejemplo PECAM-1/CD 31, molécula de adhesión de células endoteliales y plaquetas, es una proteína de la superfamilia de las inmunoglobulinas, que se encuentra en la superficie de las células mencionadas, y sobre monocitos, neutrófilos y algunos linfocitos T. Cuando se unió a ella el anticuerpo monoclonal específico se observó un incremento de la expresión de la integrina beta 2 en los leucocitos<sup>33</sup>, hecho importante en la cascada inflamatoria.

Recientes trabajos han dado a las integrinas un papel importante en la fisiopatogenia del asma y de los procesos alérgicos en general. Así se encontró en eosinófilos de pacientes asmáticos un incremento de la expresión de CR3, LFA-1 alfa y CD18, todas moléculas con la subunidad beta 2, y que pudo ser estimulada su expresión in vitro con IL3, IL5 y GM-CSF, producidas por células mononucleares<sup>34</sup>. Estos hallazgos sugieren que las células mononucleares intervienen en la fisiopatogenia del asma induciendo la expresión de moléculas de adhesión en eosinófilos de lavados broncoalveolares después de cuatro horas del desafío con un alergen mostraron un fenotipo diferente a los eosinófilos de sangre periférica: aumento de CR3, p150/95, CD63<sup>35</sup>, acompañado de aumento de ICAM-1, LFA-3 en linfocitos T, lo que sugiere que los eosinófilos pueden interactuar con las células T en la luz bronquial y provocar el fenómeno alérgico.

Por otra parte los eosinófilos expresan VCAM-1 que correlacionan con el estadio de la lesión, ya que se encontró aumentada en la dermatitis atópica en fase aguda, disminuyendo en las lesiones crónicas<sup>36</sup>.

Con respecto a otra célula del proceso alérgico, el basófilo, fue estudiada su respuesta ante la presencia de dos chemoquinas: la IL8 y RANTES. Con ambas se estimuló su adhesión estudiando basófilos de una línea celular KU-812, siendo mayor si previamente se incubaban con IL5. Se vieron diferencias entre la respuesta de estos basófilos y los provenientes de dadores normales; en los primeros la adherencia fue inhibida utilizando monoclonales anti beta 1, mien-

tras que en los normales fue inhibida con anti beta 2<sup>37</sup>. Sería de interés estudiar la respuesta de basófilos provenientes de pacientes alérgicos.

Si bien se han utilizado distintos anticuerpos monoclonales contra distintas integrinas para evaluar su papel funcional, los ensayos en enfermedades autoinmunes, cáncer y alergia están en el plano experimental. El primer anticuerpo que se usó en ensayo terapéutico fue contra la integrina  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 de las plaquetas como un antitrombótico en complicaciones de la angioplastia coronaria.

## SELECTINAS

Las selectinas juegan un papel fundamental en el proceso inflamatorio, favoreciendo la marginación y migración, de los neutrófilos a través de los capilares para llegar a los tejidos.

El mecanismo de acción se desencadenaría al producirse la unión de las células endoteliales y de los leucocitos a través de las selectinas, por un mecanismo calcio dependiente<sup>38,39</sup> que provocaría la deformación celular, permitiendo el pasaje de los leucocitos.

Se conocen hasta el momento actual las selectinas P (plaquetaria), E (endotelial) y L (leucocitaria y endotelial). La selectina P es una molécula de adhesión que permite la adhesión de neutrófilos y monocitos. Se encuentra normalmente en gránulos intracelulares de células endoteliales de pequeñas vénulas y su expresión es estimulada por trombina e histamina. A igual que la selectina E, también puede ser inducida por LPS y TNF alfa<sup>40</sup>. (Tabla 3)

La región extracelular de cada selectina posee un dominio amino terminal C-tipo lectina, seguido por un dominio similar al factor de crecimiento epidérmico (EFG-like) y múltiples unidades cortas repetidas (SCR). El dominio EFG-like sería necesario para la unión y reconocimiento de leucocitos, y formaría una unidad funcional con el dominio lectina<sup>41</sup>. Ya hace tiempo se conocía la existencia de receptores para lectinas en los polimorfonucleares, pero se desconocía su ligando.

Recientes trabajos han podido demostrar su importancia ya que utilizando anticuerpos anti P, L y E selectina se consiguió el bloqueo de la migración leucocitaria, siendo total cuando se utilizaron anti-P y anti L selectina<sup>42</sup>.

**TABLA 5: Dinámica de las moléculas de adhesión en la inflamación**

- |    |   |
|----|---|
| 1. | ESTIMULO INFLAMATORIO<br>Liberación de citoquinas y quemoquinas (quimioattractantes)  |
| 2. | MARGINACION LEUCOCITARIA<br>expresión de selectinas leucocitarias y endoteliales, a nivel postcapilar   |
| 3. | ACTIVACION ENDOTELIAL Y LEUCOCITARIA<br>mayor expresión de moléculas de adhesión y mecanismos de adhesión   |
| 4. | ADHESION LEUCOCITARIA-ENDOTELIAL<br>anclaje de leucocitos por las integrinas a la superficie endotelial, permitiendo la posterior diapedesis intercelular y migración en la matriz extracelular |
| 5. | LEUCOTAXIS O MIGRACION LEUCOCITARIA<br>migración extravascular hacia el foco (epitelio, lumen, luz intrabronquial, etc. por liberación de quemoattractantes y citoquinas)                       |

La afinidad de la unión de las selectinas a los leucocitos sería diferente según se trate de neutrófilos, basófilos o eosinófilos. Estos últimos poseen moléculas de adhesión diferentes como VLA-4 y alfa 4/beta 7<sup>43</sup>, que se unirían de forma diferente, lo que permitiría una futura aplicación en las enfermedades alérgicas.

La selectina E puede adherir células NK y podría ser a través de la molécula sialil Lewis x<sup>44</sup>.

Se ha descrito una alteración provocada por la deficiencia del ligando para las selectinas E y P, el antígeno sialil Lewis x en los neutrófilos, lo que provoca una alteración en la adhesión de éstos en el endotelio, provocando en los pacientes infecciones bacterianas a repetición, sin formación de pus, dando una inmunodeficiencia similar a la deficiencia de subunidad  $\beta 2^{45}$ .

A nivel de vénulas, capilares intersticiales y parénquima pulmonar, se ha detectado la presencia de selectinas E y P en distintas experiencias de inflamación aguda pulmonar en modelos animales <sup>cit en 17</sup> y en lavados broncoalveolares y sueros de pacientes asmáticos <sup>cit en 46</sup>.

## CONCLUSION

El mayor conocimiento de las moléculas de adhesión, su interrelación con las citoquinas ayudará a comprender la fisiopatogenia de los procesos inflamatorios y los mecanismos involucrados en los procesos alérgicos. El avance en las nuevas técnicas de biología molecular, permiten disponer de las moléculas para métodos de investigación y de diagnóstico. La obtención de anticuerpos monoclonales y de moléculas, con su conocimiento a nivel génico, permitirán en el futuro, su utilización a nivel terapéutico.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la valiosa colaboración brindada por los técnicos del CONICET Claudio Malateste y Washington Sesma en la elaboración de este documento.

## REFERENCIAS

1. R. O. Hynes. Cell 69 (1992): 11.
2. M. Takeichi. Science 251 (1991): 145.
3. W. Birchmeier and J. Behrens. BBA 1198 (1994) 11.
4. H. Ponta; J. Sleeman and P. Herrlich. BBA 1198 (1994) 1.
5. A. F. Williams and A. N. Barclay. Annu Rev. Immunol. 6 (1988): 381.
6. L. A. Lasky. Science 258 (1992). 964.
7. L. J. Picker; M. Nakache and E. C. Butcher. J. cell Biol. 109 (1989): 927.
8. T. A. Springer; L. A. Lasky. Nature, 349 (1991): 196.
9. E. L. Berg; M. K. Robinson; O. Mansson; E. C. Butcher and J. L. Magnani. J. Biol Chem 266 (1991) 4869.
10. R. O. Hynes. Cell 48 (1987) 549.
11. E. Ruoslahti and M. D. Pierschbacher. Science 238 (1987) 491.
12. L. J. Picker. Am. rev Respir Dis 148 (1993) S47.
13. L. H. Faccioli; S. Nourshargh; R. Moqbel; F. M. Williams; R. Sehmi; A. B. Kay and T. J. Williams. Immunology 73 (1991) 222.
14. D. Shepard. Am. Rev Respir Dis 148 (1993) S38.

15. N. Hogg; J. Harvey; C. Cabanas and C. Landis. *Am Rev Respir Dis* 148 (1993) S55.
16. M. J. Humphries. *J. Cell Sci* 97 (1990) 585.
17. D. C. Anderson and T. A. Springer. *Annu Rev Med* 38 (1987) 175.
18. M. Michishita; V. Videm and M. A. Arnaout. *Cell* 72 (1993) 857.
19. M. Lub; Y van Kooyk and C. G. Figdor. *Immunology Today* 16 (1995): 479.
20. D. Tuckwell; D. A. Calderwood; L. J. Green and M. J. Humphries. *J. Cell Sci* 108 (1995) 1629.
21. J. Lec; P. Rieu; M. A. Arnaout and R. Liddington. *Cell* 80 (1995) 631.
22. L. Zhou; D. H. S. Lee; J. Plescia; C. Y. and D. C. Altieri. *J. Biol Chem* 269 (1994) 17075.
23. M. L. Bajt, and J. C. Loftus. *J. Biol Chem* 269 (1994) 20913.
24. H. R. Petty and R. F. Todd. *Immunology Today* 17 (1996) 209.
25. P. Stanley. *EMBO J.* 13 (1994) 1790.
26. L. Guerra; S. Galliano; Y. Stella; E. Grossman; E. Lacentre; K. Eiguchi y E. Sacerdote de Lustig. *Medicina (Bs. As.)* 54 (1994) 517.
27. T. Kamata; W. Punzon and Y. Takada. *Biochem J.* 305 (1995) 945.
28. J. M. Pilewski and S. M. Albelda. *Am Rev. Respir Dis* 148 (1993) S31.
29. A. Gismondi; M. Milella; G. Palmieri; M. Piccoli; L. Frati and A. Santoni. *J. Immunol* 154 (1995) 1124.
30. H. Rabinowich; W. C. Lin; A. Amoscato; R. B. Herberman and T. L. Whiteside. *J. Immunol.* 154 (1995) 1124.
31. S. Tiisala; T. Paavonen and R. Renkonen. *Eur. J. Immunol* 25 (1995) 411.
32. O. J. De Boer. E. Horst; S. T. Pals; J. D. Bos and P. K. Das *Immunology* 81 (1994) 359.
33. M. E. Berman and W. A. Muller. *J. Immunol* 154 (1995) 299.
34. J. Chihara; D. Kurachi; T. Yamamoto; Y. Higashimoto; T. Kakasu and S. Nakajima. *Immunol Lett* 42 (1994) 25.
35. H. J. Mengelers; T. Maikoe; L. Brinkman; B. Hoobrink; J. W. Lammers and L. Koenderman. *Am J. respir Crit Care Med* 149 (1994) 345.
36. H. Wakita; T. Sakamoto; Y. Tokura and M. Takigawa. *J. Cutan Pathol* 21 (1994) 33.
37. K. B. Bacon; L. Flores Romo; J. P. Aubry; T. N. Wells and C. A. Power. *Immunology* 82 (1994) 473.
38. M. B. Lawrence; D. F. Bainton and T. A. Springer. *Immunity* 1 (1994) 137.
39. G. Kaplanski; C. Farnarier; A. M. Benoliel; C. Foa; S. Kaplanski and P. Bongrand. *cell Sci.* 107 (1994) 2449.
40. U. Gotsch; U. Jager; M. Dominis and D. Vestweber. *Cell Adhes Commun.* 2 (1994) 7.
41. G. S. Kansas; K. B. Saunders; K. Ley; A. Zakrzewicz; R. M. Gibson; B. C. Furie; B. Furie and T. F. Tedder. *J. Cell Biol.* 124 (1994) 609.
42. R. Bosse and D. Vestweber. *Eur J Immunol.* 24 (1994) 3019.
43. A. J. Wardlaw; F. S. Symon and G. M. Walsh. *J. Allergy Clin Immunol.* 94 (1994) 1163.
44. M. Pinola; R. Renkonen; M. L. Majuri; S. Tiisala and E. Saksela. *J. Immunol.* 152 (1994) 3586.
45. A. Etzioni; M. Frydman; S. Pollack; I. Avidor; M. L. Phillips; J. C. Paulson and R. Gershoni-Baruch. *N. Engl. J. Med* 327 (1992) 1789.
46. J. M. Pilewski and S. M. Albelda. *Am. J. respir Cell Mol Biol* 12 (1995) 1.





**ACCION "IN VIVO" DE LA HIPERBARIA (2ATA)  
DE OXIGENO SOBRE LA FUNCION DE MITOCONDRIAS  
DE HIGADO Y SOBRE LAS CONCENTRACIONES DE  
LIPIDOS SANGUINEOS DE RATAS DIABETICAS,  
EFECTO MODULADOR DE LA ADRENALECTOMIA O  
TRATAMIENTO CON RU 38486 (RU) POR VIA ORAL**

*J. A. Brignone, C. M. C. de Brignone, C. R. Ricci, E. Ashkar,  
I. R. R. de Mignone, M. C. Susemihl y R. R. Rodríguez*

Departamento de Bioquímica, Departamento de Fisiología y  
Centro de Investigaciones Hiperbáricas de la Facultad de Medicina, UBA, Argentina.

**ABSTRACT**

The action of the oxidative stress "in vivo", by immersion in hyperbaric chamber, in normal rats (N), diabetic rats by a single streptozotocin injection (SZ) (D), adrenalectomized diabetic rats (D + ADX) and diabetic rats with oral Ru 38486 treatment (glucocorticoid antagonist at tissue level) (D + RU), has been comparatively investigated with the same groups outside the chamber. Once all the animals were sacrificed, 20-25 days after SZ injection in diabetic rats, liver mitochondria were isolated and the following parameters were measured: 1) polarographically, oxygen consumption ( $O_2$  cons) with three kinds of substrates, that is: 3-hydroxybutyrate, malate-glutamate and succinate, in intact liver mitochondria, 2) by spectrophotometrical method, the enzyme activities: 3-hydroxybutyrate dehydrogenase (HBD) and cytochrome c oxidase (Cyt c Oxid), in mitochondria subject to disruption, 3) glucose (G), triacylglyceride (TAG) and free fatty acid (FFA) concentrations, in blood. The immersion of the N and D groups in hyperbaric chamber at 2 ATA of oxygen caused a significant decrease in liver mitochondria  $O_2$  cons. with the three kinds of substrates. Instead, the D+ADX and D+RU groups subject to hyperbaric chamber did not show significant differences in  $O_2$  cons. with respect to the same groups of animals kept outside the chamber. The HBD and Cyt c Oxid mitochondrial enzyme activities in rats from the N and D groups immersed in hyperbaric chamber showed significant opposed alterations (HBD decrease and Cyt c Oxid increase) regarding the same non-immersed groups. On the contrary, the D+ADX and D+RU groups subject to hyperbaric chamber did not show

significant alterations in the values of their activities, compared with rats from those groups outside of the chamber. TAG and FFA concentrations in blood significantly increased in the N and D groups subject to hyperbaric chamber, instead, the D+ADX and D+RU groups did not vary their values significantly by the hyperbaric effect with respect to rats from the same group without immersion in the chamber. Glycemias increased on account of the hyperbaric effect in all the groups studied. It is concluded that oxidative stress by 2 ATA hyperbaric chamber, under the conditions used in the present work, caused significant alterations of the mitochondrial function and significantly increased G, TAG and FFA concentrations in blood in the N and D rat groups. It has also been demonstrated that the mitochondrial function and blood lipid concentrations in diabetic rats subject to hyperbaric immersion were favourably modulated by suppression of the function of endogenous glucocorticoids at tissue level.

## RESUMEN

Se investigó la acción del estrés oxidativo "in vivo" por inmersión en cámara hiperbárica de ratas normales (N), diabéticas por inyección única de estreptozotocina (SZ) (D), diabéticas adrenalectomizadas (D+ADX) y diabéticas con tratamiento oral de RU 38486 (antagonista de glucocorticoides a nivel de tejidos) (D+RU), comparativamente con los mismos grupos fuera de la cámara. Sacrificados todos los animales, 20-25 días después de la inyección de SZ en los diabéticos, se aislaron mitocondrias de hígado y se midieron los siguientes parámetros: 1) polarográficamente, en mitocondrias enteras de hígado, el consumo de oxígeno (Cons.O<sub>2</sub>) con tres tipos de sustrato, a saber; 3-hidroxi-butirato, malato-glutamato y succinato; 2) en mitocondrias sometidas a ruptura las actividades de las enzimas: 3-hidroxi-butirato deshidrogenasa (HBD) y citocromo c oxidasa (cito c oxid.) por método espectrofotométrico y 3) en sangre, las concentraciones de glucosa (G), triacilglicéridos (TAG) y ácidos grasos libres (AGL). La inmersión en hiperbaria a 2 ATA de oxígeno de los grupos N y D provocó disminución significativa del Cons.O<sub>2</sub> mitocondrial de hígado con los tres tipos de sustrato. En cambio, en los grupos D+ADX y D+RU sometidos a hiperbaria no mostraron diferencias significativas, de los Cons.O<sub>2</sub>, con respecto a los mismos grupos de animales mantenidos fuera de la cámara. Las actividades de las enzimas mitocondriales HBD y cito c oxid. en ratas del grupo N y del grupo D inmersas en hiperbaria, mostraron alteraciones significativas opuestas (disminución de HBD y aumento de cito c oxid.) con respecto a los mismos grupos no inmersos. Contrariamente los grupos D+ADX y D+RU sometidos a hiperbaria no mostraron alteraciones significativas de los valores de sus actividades, comparados con las de ratas de esos grupos, fuera de la cámara. Las concentraciones de TAG y AGL en sangre aumentaron en forma significativa en los grupos N y D sometidos a hiperbaria, en cambio los grupos D+ADX y D+RU no variaron sus valores en forma significativa por el efecto hiperbárico con respecto a ratas del mismo grupo sin inmersión en la cámara. Las glucemias aumentaron por el efecto hiperbárico en todos los grupos considerados. Se concluye que el estrés oxidativo por hiperbaria de 2 ATA, en las condiciones empleadas en el presente trabajo, provocó alteraciones significativas de la función mitocondrial y elevó significativamente las concentraciones en sangre de G, TAG y AGL en los grupos de ratas N y D. Se demostró, además, que la función mitocondrial y las concentraciones de los lípidos sanguíneos de ratas diabéticas sometidas a inmersión hiperbárica fueron moduladas favorablemente por la supresión, a nivel de tejidos, de la función de glucocorticoides endógenos.

## INTRODUCCION

En trabajos anteriores (1) demostramos que cuando se impedía el efecto de glucocorticoides en animales diabéticos, disminuían significativamente las alteraciones de la función mitocondrial de hígado propias de la falta de insulina. Por otra parte, es conocido que el hipercortisolismo es uno de los factores que interviene en las alteraciones bioquímicas celulares del estrés y el envejecimiento (2). Basándonos en estos antecedentes, en el presente trabajo se estudió el efecto del estrés oxidativo agudo en ratas por inmersión en cámara hiperbárica a 2 ATA de oxígeno. Se consideraron grupos de ratas normales, diabéticas, diabéticas adrenalectomizadas y diabéticas tratadas con RU 38486 (esteroide antagonista del efecto fisiológico de glucocorticoides a nivel de tejidos) y en ellos se estudiaron las alteraciones del consumo de oxígeno mitocondrial de hígado con 3 sustratos diferentes (3-hidroxiacetato, malato-glutamato y succinato) y las actividades de las enzimas de la cadena respiratoria 3-hidroxiacetato deshidrogenasa y citocromo c oxidasa. Paralelamente, se analizaron las variaciones de las concentraciones en sangre de triacilglicéridos y ácidos grasos libres con el objeto de evaluar comparativamente la variación del efecto hiperlipémico que poseen los glucocorticoides.

## MATERIAL Y METODOS

**DISEÑO EXPERIMENTAL:** Se prepararon lotes de ratas diabéticas por inyección única i.p. de estreptozotocina (SZ) de 65 mg/kg de peso según (1). Después de 20-25 días de inyectadas se sacrificaron los animales. Se consideraron los siguientes grupos: sin otro tratamiento (D), adrenalectomizado 7 días antes del sacrificio (D + ADX) y tratado con 50 mg por día de RU 38486 por vía oral, durante 5 días previos a su sacrificio (D + RU). Se agregaron grupos de ratas controles con operación simulada o tratadas con vehículo del esteroide (aceite comestible) según correspondiera (N). De cada uno de los grupos mencionados se consideraron 2 lotes: uno sumergido en cámara hiperbárica a 2 ATA de oxígeno durante 3 horas por el lapso de 7 días antes de su sacrificio y otro permaneció fuera de la misma como control.

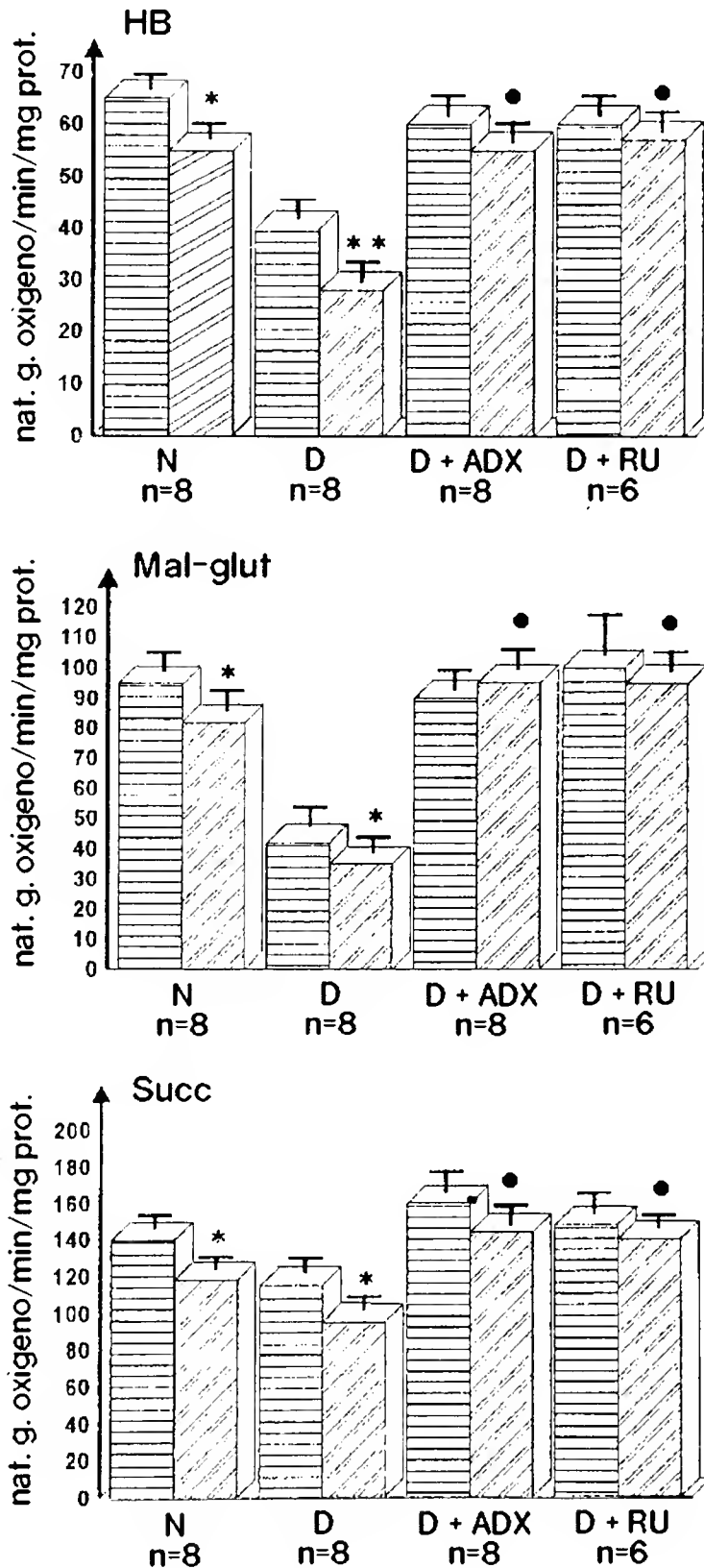
**METODO DE ENSAYO:** Las glucemias (Glu) fueron determinadas utilizando el "glucometer de Bayer" con tiras reactivas Glucostix, los triacilglicéridos (TAG) por el Test Color Enzimático GPO - PAP de Boehringer Argentina S.A. y los ácidos grasos libres (AGL) según (3).

**TABLA I**

Efecto de la hiperbaria sobre las concentraciones de glucosa en sangre en mm/l  $\pm$  DS de ratas normales (N), diabéticas (D), diabéticas adrenalectomizadas (D + ADX) y diabéticas tratadas con RU 38486 (D + RU) n=números de ratas, s=no inmersas en cámara hiperbárica, c=inmersas en cámara hiperbárica. Para la variancia se compararon los grupos (s) vs. los grupos (c).

	N(s) n=8	N(c) n=8	D(s) n=8	D(c) n=8	D=ADX(s) n=8	D=ADX(c) n=8	D=RU(s) n=6	D+RU(c) n=6
Glucemia	6.3 $\pm$ 1.0	9.7 $\pm$ 1.1	16.1 $\pm$ 2.1	22.2 $\pm$ 2.0	16.5 $\pm$ 1.6	22.7 $\pm$ 2.0	17.0 $\pm$ 1.5	24.0 $\pm$ 1.6
Variancia	p < 0.02		p < 0.05		p < 0.05		p < 0.02	

**FIGURA 1:** Representación en barras del efecto de la hiperbaria de 2 ATA de oxígeno "in vivo" sobre el consumo de oxígeno (Cons.O<sub>2</sub>) de mitocondrias aisladas de hígado con los sustratos 3-hidroxiбутирато (HB), malato-glutamato (Mal-glut) y succinato (Succ.).



Grupos de animales: N = normales; D = diabéticos; D + ADX = diabéticos adrenalectomizados; D + RU = diabéticos tratados con RU 38486 por vía oral.

□ No inmersos en cámara hiperbárica.      □ Inmersos en cámara hiperbárica.

n = número de animales. Las líneas sobre las barras representan ± DS.

Variación: no inmersas en cámara hiperbárica vs inmersas.

HB \* p < 0,05

Mal - glut \* p < 0,01

Succ \* p < 0,01

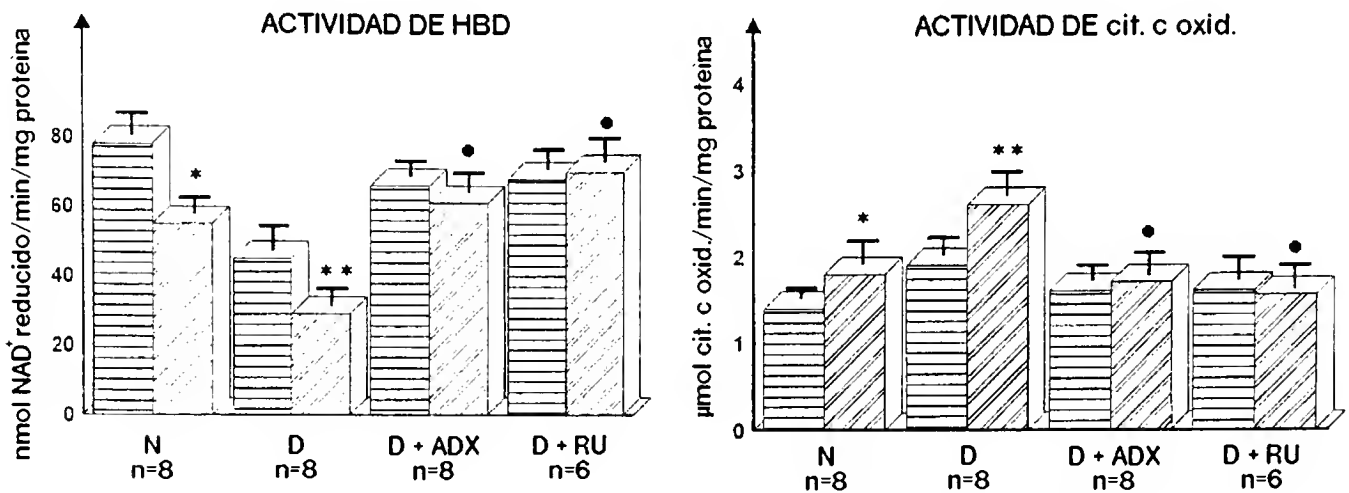
\*\* p < 0,02

• NS

• NS

• NS

**FIGURA 2:** Representación en barras del efecto de la hiperbaria de 2 ATA de oxígeno "in vivo" sobre las actividades enzimáticas de 3-hidroxibutirato deshidrogenasa (HBD) y citocromo c oxidasa (cito c oxid) de mitocondrias de hígado.



Grupos de animales: N = normales; D = diabéticos; D + ADX = diabéticos adrenalectomizados; D + RU = diabéticos tratados con RU 38486 por vía oral.

▨ No inmersos en cámara hiperbárica.

□ Inmersos en cámara hiperbárica.

n = número de animales. Las líneas sobre las barras representan  $\pm$  DS.

Variación: no inmersas en cámara hiperbárica vs inmersas.

HB \*  $p < 0,02$

\*\*  $p < 0,01$

• NS

cito c oxid \*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

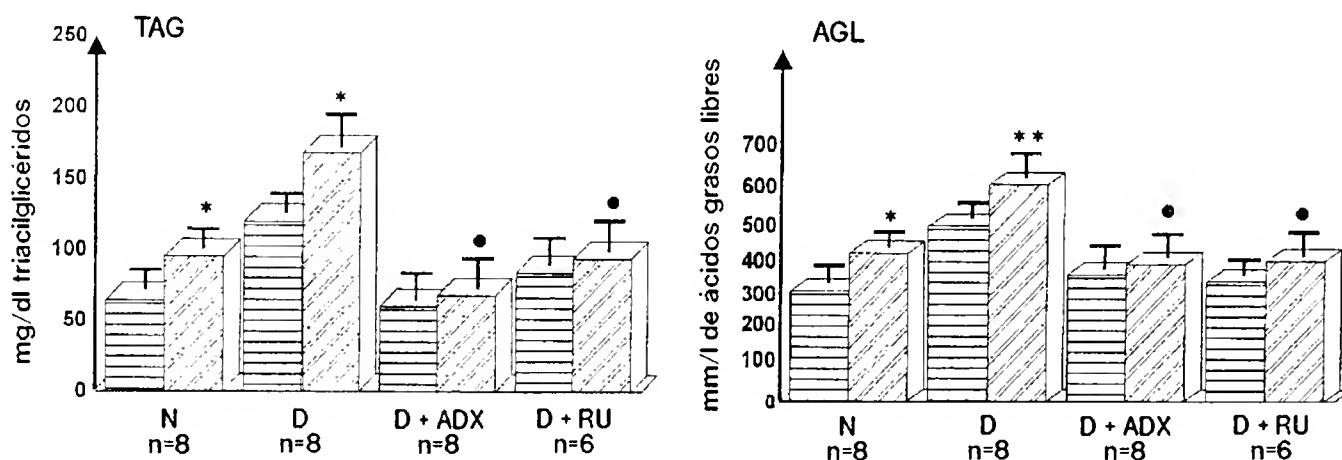
• NS

**PREPARACION DE MITOCONDRIAS Y RESPIRACION MITOCONDRIAL:** Las mitocondrias de hígado se prepararon por centrifugación fraccionada según (4) El consumo de oxígeno se midió polarográficamente en un oxígrafo Gilson con electrodo de Clark a 30° C según (1). Las velocidades del consumo de oxígeno de las mitocondrias aisladas se midieron en reposo (estado 4) y durante su metabolismo activo, por agregado de ADP (estado 3). Las velocidades se expresan en consumo de nanoátomo gramo de oxígeno por minuto y por mg de proteína mitocondrial.

**MEDIDA DE ACTIVIDADES ENZIMATICAS:** Fueron medidas en mitocondrias sometidas a congelaciones y descongelaciones sucesivas, cuyo número varió según la enzima. La 3-hidroxibutirato deshidrogenasa fue determinada por medición de la velocidad de reducción del NAD<sup>+</sup> según (5) y se expresa en nanomoles de NAD<sup>+</sup> reducido/min/mg de proteína. La citocromo c oxidasa fue determinada según (6) y se expresa en µmoles de citocromo c oxidado/min/mg de proteína.

**REACTIVOS:** Los siguientes reactivos fueron adquiridos en Sigma Chemical Co.. St Louis, MO: NAD<sup>+</sup> (grado 3), DL 3-hidroxibutirato de sodio, ácido L-málico, ácido L-glutámico, ácido L-malónico, Trizma base, EDTA, ácido succínico, albúmina cristalina de suero bovino, sacarosa, ADP (grado 3), rotenona, estreptozotocina, citocromo c (tipo IV). El RU 38486 (11β-(4-dimetilamino-fenil)-17β-hidroxi-17α-(prop-1-inil)estra-4,9-dien-3-ona) fue una atención de los Laboratorios Russel UCLAF de Francia. Todos los otros reactivos fueron de grado analítico.

**FIGURA 3:** Representación en barras del efecto de la hiperbaria de 2 ATA de oxígeno "in vivo" sobre las concentraciones en sangre de triacilglicéridos (TAG) y ácidos grasos libres (AGL).



Grupos de animales: N = normales; D = diabéticos; D + ADX = diabéticos adrenalectomizados; D + RU = diabéticos tratados con RU 38486 por vía oral.

□ No inmersos en cámara hiperbárica.

▨ Inmersos en cámara hiperbárica.

n = número de animales. Las líneas sobre las barras representan  $\pm$  DS.

Variación: no inmersos en cámara hiperbárica vs inmersos.

TAG \*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,02$

• NS

AGL \*  $p < 0,01$

\*\*  $p < 0,02$

• NS

## RESULTADOS

La inmersión en hiperbaria a 2 ATA de oxígeno, de ratas normales y diabéticas, provocó disminución significativa del consumo de oxígeno de mitocondrias aisladas de hígado, con tres tipos de sustrato, a saber: 3-hidroxibutirato, malato-glutamato y succinato (Fig. 1). La adrenalectomía bilateral o el tratamiento con RU de ratas diabéticas, no solo revirtió en forma significativa las alteraciones propias de la diabetes, sino que también impidió las modificaciones significativas de los valores de ese parámetro por la inmersión en hiperbaria.

La fig. 2 muestra que las actividades de las enzimas 3-hidroxibutirato deshidrogenasa (HBD) y citocromo c oxidasa (cito c oxid.) de extractos mitocondriales de hígado de ratas normales y diabéticas sufrieron alteraciones significativas por la inmersión a 2 ATA de oxígeno. Estas variaciones fueron inversas, a saber, disminución en la HBD y aumento de la cito c oxid. El tratamiento por adrenalectomía o por administración de RU mostró que estas actividades de las enzimas respiratorias de ratas diabéticas volvieron a valores semejantes a los normales. El tratamiento por hiperoxia de este grupo no varió significativamente los valores de las actividades enzimáticas medidas.

En la fig. 3 se demuestra que las concentraciones de los componentes lipídicos de la sangre: ácidos grasos libres (AGL) y triacilglicéridos (TAG) aumentaron por el efecto del estrés oxidativo en ratas normales y diabéticas. En cambio; ratas diabéticas sometidas a ese mismo factor estresor previamente adrenalectomizadas o tratadas con RU disminuyeron significativamente tanto el efecto de la falta de insulina como la acción de la hiperbaria.

La Tabla I indica que las glucemias, de todos los grupos de animales considerados, aumentaron significativamente por el efecto del estrés oxidativo producido por inmersión en cámara hiperbárica.

## DISCUSION

Los resultados de este trabajo demostraron que tanto la hiperoxia como el factor estresor por inmersión "in vivo" a 2 ATA de oxígeno de animales normales y diabéticos fueron factores concurrentes para producir alteraciones significativas de la función mitocondrial hepática y de las concentraciones en sangre de triacilglicéridos y ácidos grasos libres así como de la glucemia. Las alteraciones de la función mitocondrial hepática por inmersión descripta en el presente estudio también fueron halladas sobre células de cultivo "in vitro" sometidas a concentraciones elevadas de oxígeno (7) (8). Por otra parte es conocido que el envejecimiento, el estrés y la diabetes son estados en los que se desarrollan lesiones por hiperoxidación en tejidos conjuntamente con alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal que conduce a una nueva homeostasis con hipercorticismo (9) (10). La hipersecreción de glucocorticoides o el tratamiento a base de esas hormonas en humanos produce una serie de cambios degenerativos en tejidos. Consecuentemente, en nuestro trabajo demostramos que la presencia de glucocorticoides endógenos indujo alteraciones por la inmersión de animales en hiperbaria sobre los parámetros considerados de la función mitocondrial hepática y las concentraciones de lípidos sanguíneos y potenció las alteraciones que produce la diabetes sobre esos mismos parámetros. Contrariamente, los animales diabéticos privados de las funciones de glucocorticoides endógenos (por adrenalectomía o administración de RU 38486) revirtieron las alteraciones significativas de la función mitocondrial y de las concentraciones de los lípidos sanguíneos y su inmersión en cámara hiperbárea no produjo variaciones significativas de esos valores. Las glucemias aumentaron significativamente en todos los grupos de ratas tratados con hiperbaria pero no se demostró variación significativa en animales diabéticos por falta de glucocorticoides. Estos resultados coinciden con que la hiperoxia y el hipercorticismo pueden producir daños reversibles o permanentes sobre la bioenergética celular. En razón de ello se debería ser cauteloso con los riesgos a los que esta expuesto el enfermo diabético sometido a factores estresores o los enfermos con largos tratamientos con glucocorticoides.

## AGRADECIMIENTOS

El presente estudio se realizó con subsidios del CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas). Los Doctores J. A. Brignone y R. R. Rodríguez son miembros de la Carrera del Investigador del CONICET.

## REFERENCIAS

1. J. A. Brignone, C. M. C. de Brignone, C. R. Ricci, I. R. R. de Mignone, M. C. Susemihl, R. R. Rodríguez. Favourable, significant effect of the dose dependent treatment with RU 38486 (RU) on the alterations of the hepatic mitochondrial function of diabetic rats. *Diabetes Res. and Clinical Practice* **32**, 141-148, 1996.
2. E. Ronald de Kloet. Corticosteroids, stress and aging. *Ann. of the N.Y. Acad of Sc.* **663**, 357-374, 1992.
3. K. Haya and M. Ui. Colorimetric determination of free fatty acids in biological fluids. *J. of Lipid Res.* **6**, 16-20, 1965.
4. J. A. Brignone, C. M. C. de Brignone, R. R. Rodríguez, A. A. Marzi, I. R. R. de Mignone and M. C. Susemihl. Effect of ovarian hormones upon liver mitochondrial function in diabetic rats. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **4**, 247-256, 1988.

5. J. A. Brignone, C. R. Ricci, C. M. C. de Brignone, N. Labonia and A. O. M. Stoppani. Modulation of D-3-hydroxybutyrate dehydrogenase activity by strogens. *Biochem. Int* **14**, 605-616, 1987.
6. J. A. Brignone, C. M. C. de Brignone, I R. R. de Mignone, C. R. Ricci, M. C. Susemihl and R. R. Rodríguez. Improving effects obtained by the ovariectomy or treatment with tamoxifen of female diabetic rats over the function and enzyme activities of liver mitochondria. *Horm. Metab. Res.* **23**, 56-61, 1991
7. F. B. Puijn, Nillen, G. E. Schoonen and Hans Joenje. Inactivation of mitochondrial metabolism by hyperoxia - induced oxidative stress. *Ann. of the N. Y. Acad of Sc.* **663**, 453-455, 1992.
8. Suleiman, S. A. and Stevens J. B. The effect of oxygen tension on rat hepatocytes in short - term culture "In vitro" *Cell Dev. Biol.* **23**, 332-338, 1987
9. Rajindar S. Sohal and Richard Weindruch. Oxidative stress, caloric restriction and aging. *Science* **273**, 59-63, 1996
10. Robert M. Sapolsky. Why stress is bad for your brain? *Science* **273**, 749-750, 1996.



## REGULACION ESTROGENICA DE LOS RECEPTORES PARA GLUCOCORTICOIDES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

*Mónica Ferrini  
Analía Linia y  
Alejandro F. De Nicola*

Laboratorio de Bioquímica Neuroendócrina.  
Instituto de Biología y Medicina Experimental. U.B.A. CONICET

**PALABRAS CLAVES:** Glucocorticoides, receptores de glucocorticoides, estradiol y autoregulación negativa.

### SUMMARY

We have previously reported that estrogen treatment of steroid-free, ovariectomized-adrenalectomized (OVX-ADX) rats, increased binding to glucocorticoid type II receptors (GR) in some brain regions. The present report studied the effects of estradiol in OVX-ADX rats receiving chronic corticosterone (CORT) treatment. Using binding assays, GR was reduced by CORT replacement in cytosol of hippocampus and septum, but not in whole hypothalamus. GR were recovered after 4 days of estradiol therapy. Using Mab7, a monoclonal antibody against the activated nuclear form of GR, we observed that estrogen treatment increased immunoreactivity measured by computerized densitometry in areas targeted by glucocorticoids. Significantly higher staining for GR developed in CA1 and CA2 hippocampal subfields, paraventricular nucleus of the hypothalamus and lateral ventral septal nuclei of estradiol-receiving, CORT-treated OVX- ADX rats. The amplification of the glucocorticoid biological signal by female sex hormones, may thus affect several neuroendocrine parameters and the outcome of stress-related diseases.

### RESUMEN

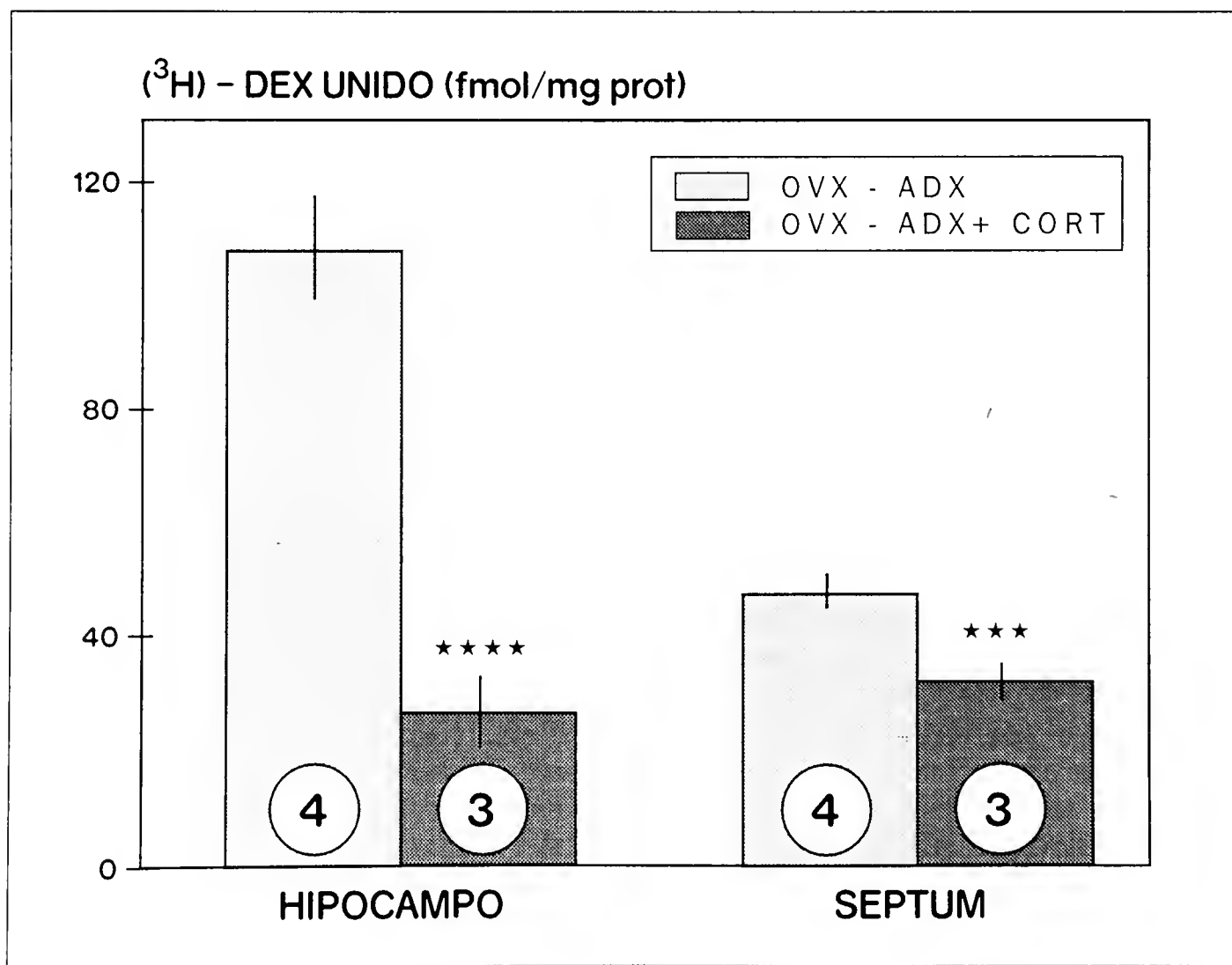
En trabajos previos demostramos que el tratamiento estrogénico durante 4 días en una dosis

---

**Correspondencia:** Dr. Alejandro F. De Nicola. Lab. de Bioquímica Neuroendócrina. Instituto de Biología y Medicina Experimental. Obligado 2490 (1428) Capital Federal. Argentina.

*Dedicado al Prof. Dr. Andrés O. Stoppani en ocasión de su 80 cumpleaños.*

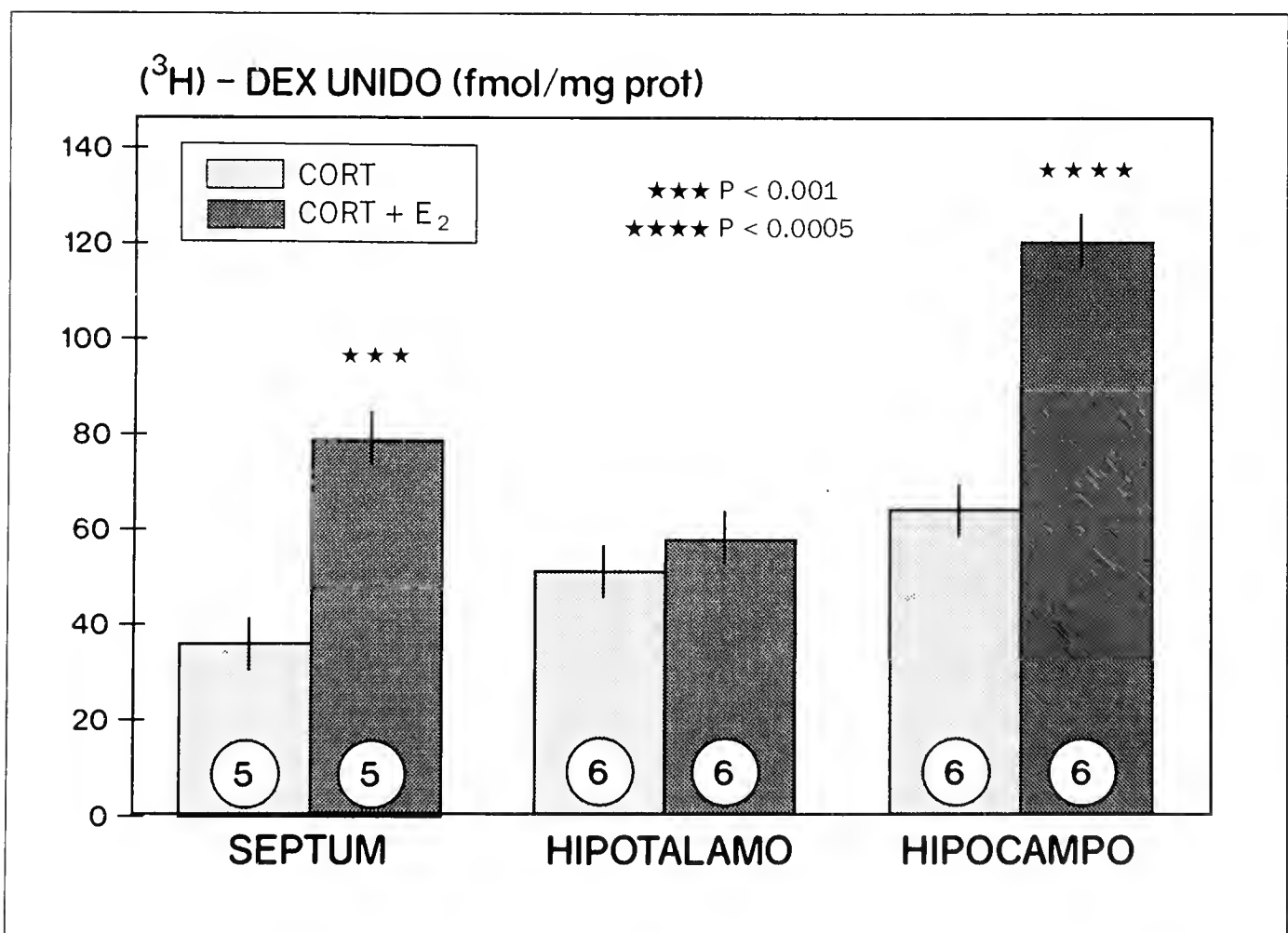
de 25  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  de peso a ratas ovariectomizadas - adrenalectomizadas (OVX-ADX) produce un aumento de la unión de ( $^3\text{H}$ -) dexametasona a los receptores de glucocorticoides tipo II (GR) en algunas regiones cerebrales. El objetivo del presente trabajo fue estudiar el efecto del tratamiento estrogénico en animales OVX-ADX que reciben una terapia prolongada con corticosterona (CORT) en una dosis de 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  en el agua de bebida durante 15 días. Utilizando el método bioquímico de unión ligando-receptor, GR se redujo luego del tratamiento con CORT en los citosoles de hipocampo y septum pero no en hipotálamo. Luego del tratamiento estrogénico de 4 días se produjo una recuperación de los GR en las áreas antes mencionadas. Utilizando un anticuerpo monoclonal contra la forma nuclear activada de GR encontramos que el tratamiento estrogénico produce un aumento de la inmunoreactividad medida por densitometría computarizada en las áreas que son blanco de la acción de los glucocorticoides. Encontramos aumentos significativos de la inmunoreactividad para GR en las áreas CA1 y CA2 del hipocampo, en el núcleo paraventricular del hipotálamo y en el núcleo ventral de la región del septum lateral de ratas OVX-ADX que recibieron terapia combinada de estradiol y CORT. Los resultados encontrados muestran que el estradiol actúa como un potente modulador de los GR produciendo una amplificación del efecto biológico de los glucocorticoides lo que puede afectar parámetros neuroendócrinos y enfermedades relacionadas con el estrés.



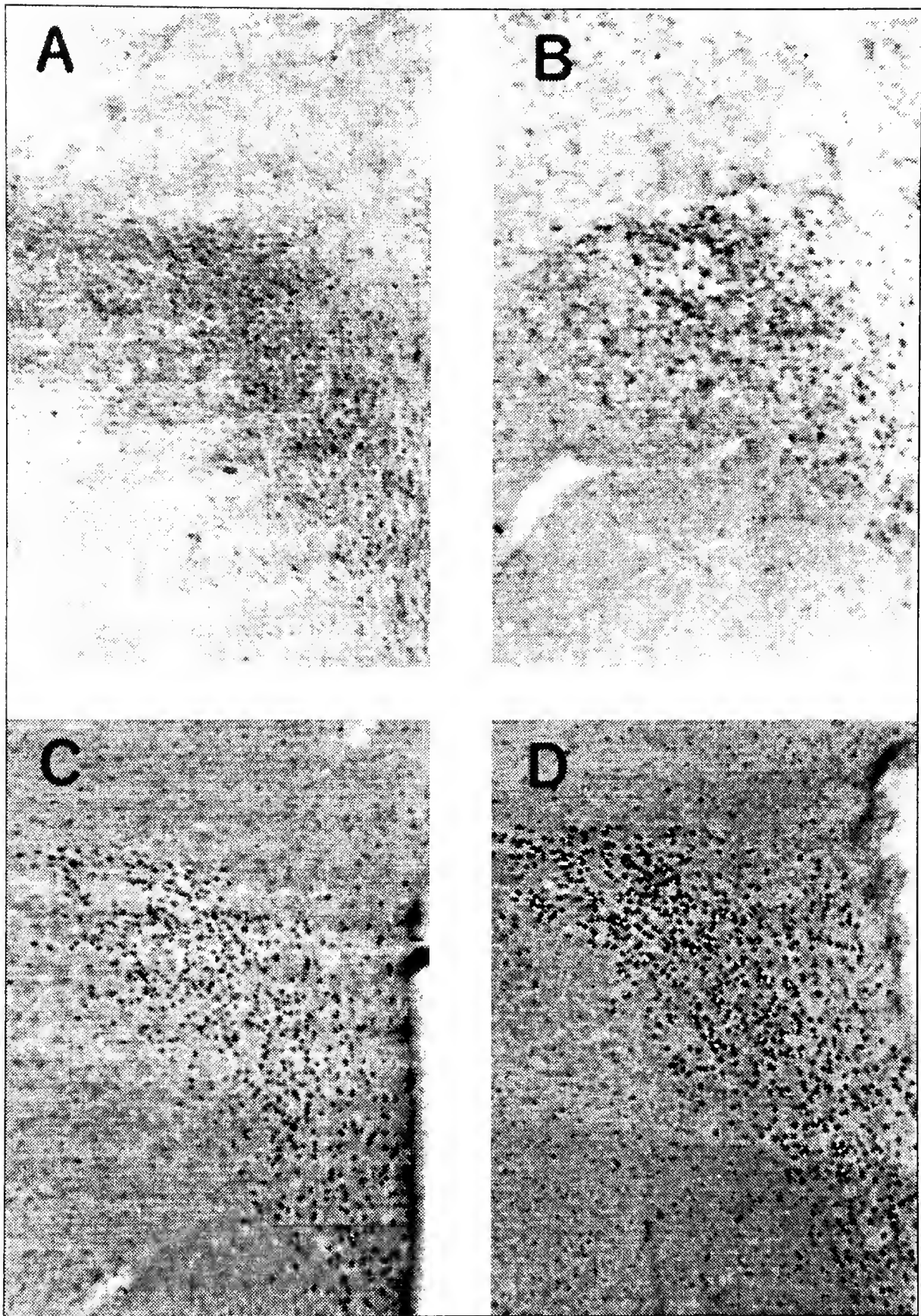
**Figura 1.** Efecto del tratamiento con corticosterona (CORT) sobre la unión de ( $^3\text{H}$ )-dexametasona (DEX) a los receptores de glucocorticoides en ratas ovariectomizadas-adrenalectomizadas (OVX-ADX) 15 días antes de realizar los estudios (columnas blancas) y ratas OVX-ADX que recibieron corticosterona (OVX-ADX-CORT) en una dosis de 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  durante 15 días. Se observa que el tratamiento con CORT produce una reducción significativa de los receptores tipo II en septum en hipocampo. Las barras representan la media  $\pm$  S.E. Los números en las columnas indican el número de animales utilizados. \*\*\*\* $p < 0.0001$  \*\*\* $p < 0.005$ .

## INTRODUCCION

Se ha descrito que los glucocorticoides regulan una gran cantidad de procesos a nivel del sistema nervioso central, como la descarga eléctrica neuronal, el metabolismo de los neurotransmisores y su unión específica a receptores de membrana, la expresión genética y la síntesis de enzimas, procesos de desarrollo y diferenciación, la regulación de los sistemas neuroendócrinos, los cambios en el humor y comportamiento, en el aprendizaje y los mecanismos de consolidación de memoria. Todos estos efectos biológicos se producen como consecuencia de la interacción de la glucocorticoides con su receptor intracelular del que se han descrito dos subtipos. El receptor tipo I o receptor de mineralocorticoides (MR) que muestra alta afinidad por tanto por la hormona natural corticosterona (CORT) y por los esteroides sintéticos y el receptor tipo II o receptor de glucocorticoides (GR) que presenta una baja afinidad pero una alta capacidad de ligar glucocorticoides sintéticos<sup>1,4</sup>. Se satura únicamente en condiciones de estrés o debido a la administración exógena de altas dosis de corticoides<sup>5</sup>. Niveles crónicamente elevados de glucocorticoides producen entre otros efectos, una supresión del eje hipotalámico - hipofísico -adrenal (HPA), autoregulación negativa del receptor y pérdidas de neuronas en el hipocampo<sup>6,8</sup>. Estas acciones se producen por la unión al receptor tipo II ya que el receptor tipo I se encuentra ya saturado por los niveles de hormona circulante<sup>5,8,9</sup>.



**Figura 2.** Efecto del tratamiento estrogénico sobre la autoregulación negativa provocada por CORT en la dosis de 100 µg/ml durante 15 días. Como se demuestra en la figura el tratamiento con estradiol durante 4 días revierte la autoregulación negativa por CORT en septum e hipocampo \*\*\*p < 0.001 y \*\*\*\* p < 0.0005 respectivamente, pero no en hipotálamo. Las barras representan la media ± S.E. Las columnas blancas representa el grupo OVX-ADX-CORT y las columnas rayadas el grupo OVX-ADX+CORT+Estradiol. Los números en los círculos representan los animales utilizados.



**Figura 3.** Microfotografías de las células inmunorreactivas del núcleo paraventricular utilizando el anticuerpo monoclonal Mab N° 7. a) corresponde animales OVX-ADX-SALINA; b) OVX-ADX-E<sub>2</sub>; c) OVX-ADX-CORT; d) OVX-ADX-E<sub>2</sub>CORT. Aumento 10X. No se efectuó contracoloración.

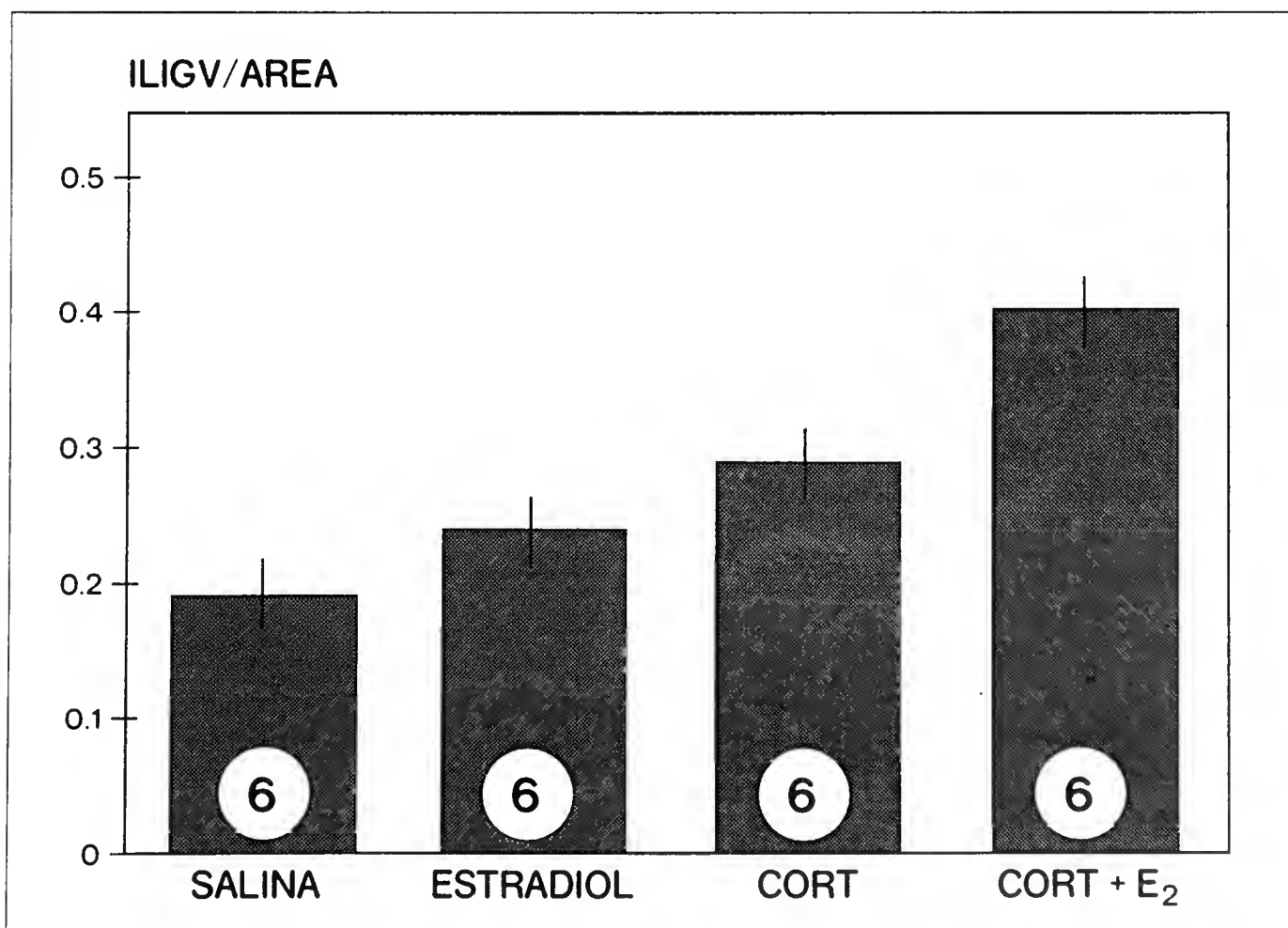
Existen diversos factores que pueden regular a los receptores ya sea por factores intra y extracelulares, además de la regulación por su propio ligando y la regulación heteróloga por neurotransmisores. Los receptores de glucocorticoides están asimismo regulados por otras hormonas esteroides, tales como los estrógenos: este efecto puede ser directo como ocurre en la inducción del receptor progestínico<sup>10</sup>, o bien indirecto como lo demuestran los efectos encontrados en trabajos previos donde demostramos que los receptores tipo I en la hipófisis anterior

están bajo control negativo por estradiol, no así los tipo II, demostrando un dimorfismo sexual ya que este efecto no está presente en los machos<sup>11</sup>. En cambio los receptores tipo I aumentaron en septum, hipocampo, hipotálamo y amígdala luego de 4 días de tratamiento estrogénico a ratas crónicamente ovariectomizadas, mientras que los receptores tipo II aumentaron en septum e hipotálamo<sup>12</sup>. En base a estas evidencias decidimos estudiar las consecuencias biológicas debida a los cambios de plasticidad de los receptores para glucocorticoides por el tratamiento estrogénico. El objetivo de este trabajo fue estudiar si el tratamiento con estradiol tiene influencias sobre la autoregulación negativa de los receptores tipo II en animales que reciben terapia glucocorticoidea.

## MATERIALES Y METODOS

### Animales de Experimentación:

Se utilizaron ratas hembra de la cepa Sprague Dawley, de 150-200 g de peso corporal. Los animales se mantuvieron con un ciclo de 14 hs de luz y 10 hs de oscuridad. A los animales se les realizó ovariectomía (OVX) bajo anestesia con eter 30 días antes de realizar los estudios, y se adrenalectomizaron (ADX) 15 días antes de los mismos con el objeto de prevenir la ocupación de los receptores de glucocorticoides por la hormona. Una vez finalizado el tratamiento se sustituyó el agua de bebida por ClNa 0.9%.



**Figura 4.** Densitometría del núcleo paraventricular de animales SAL (OVX-ADX-SALINA); animales E<sub>2</sub> (OVX-ADX-E<sub>2</sub>); animales CORT (OVX-ADX-CORT) y animales CORT+E<sub>2</sub> (OVX-ADX-E<sub>2</sub>-CORT). Los resultados se expresan como la media ± S. E. de 6 experimentos. Los valores se expresan como ILIGV/Área (Log inverso de la densidad de grises en función del área). SAL vs CORT ( $p < 0.05$ ); SAL vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ); E<sub>2</sub> vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.05$ ), CORT vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.05$ ).



## Tratamientos Hormonales:

A un grupo de animales se les administró Benzoato de Estradiol (GADOR) en una dosis 25 µg/Kg durante 4 días, mientras que el grupo control recibió vehículo solamente. Esta dosis produce niveles suprafisiológicos de estradiol<sup>13</sup>.

Para el estudio del hipercorticoidismo exógeno, todos los animales previamente ADX-OVX recibieron corticosterona (CORT) 100 µg/ml en la solución salina de bebida durante 2 semanas. El día anterior al experimento se les sustituyó la solución de CORT por solución salina.

## Determinación Bioquímica de receptores para Glucocorticoides

Los animales previamente adrenalectomizados (ADX) fueron sacrificados por decapitación y se extrajeron los cerebros. Las zonas a estudiar fueron: septum (SEPT), hipotálamo (HT) e hipocampo dorsal (HIPPO).

El tejido resultante de la disección anatómica se homogenizó en aproximadamente 400 µl de TEMG+Mo (10 mM Tris HCl; pH 7.4, 2 mM de mercaptoetanol, 1.5 mM EDTA, 10% de glicerol, 20 mM molibdato de sodio) como se describió previamente<sup>14</sup>. Los homogenatos se centrifugaron para obtener los extractos citoplasmáticos solubles. Se tomaron alícuotas las cuales se incubaron con ligandos tritiados para determinar los niveles de receptores tipo II para glucocorticoides<sup>12,15</sup>. El receptor tipo II se determinó por substracción de los valores de la incubación que contienen 20 nM (<sup>3</sup>H)-DEX (act esp 48.5 Ci/mmol) en presencia de 250X de RU 28362 (un glucocorticoide puro), de la unión total de (<sup>3</sup>H)-DEX. Todas las incubaciones se realizaron a 0-4 °C durante 20 hs. Al finalizar la incubación se filtró por columnas de Sephadex LH-20 con el fin de separar la fracción libre de la unida. Los resultados de la unión específica se expresaron como fmol/mg prot<sup>16</sup>.

## Determinación de receptores para glucocorticoides por técnicas de inmunohistoquímica:

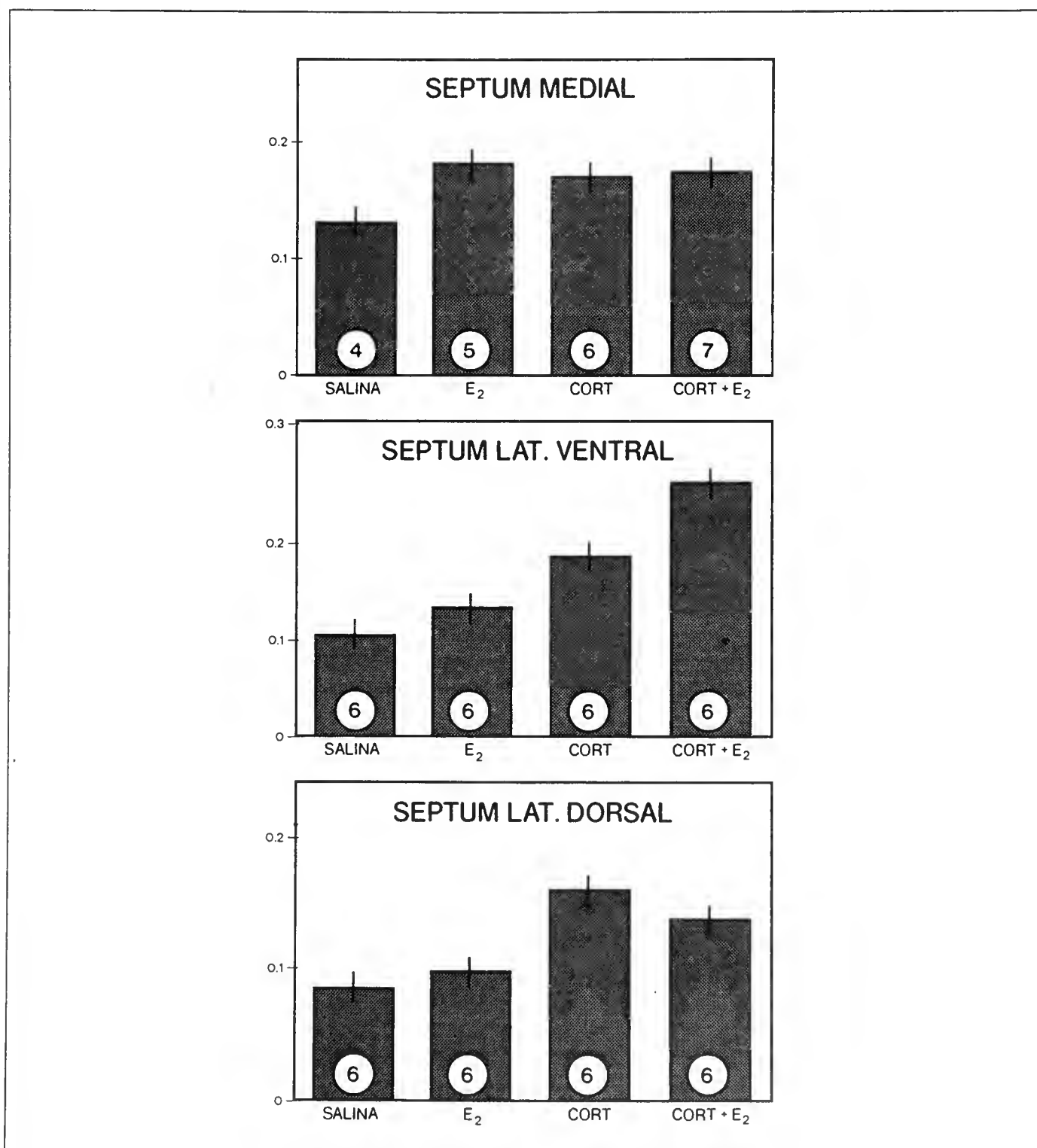
Para localizar la acción de hormonas sexuales sobre los receptores de hormonas corticoadrenales, utilizamos los métodos inmunohistoquímicos que permiten el análisis regional del número de células que expresan al receptor, y de la intensidad de esta expresión. El estudio se realizó con animales OVX-ADX: un grupo de estos animales recibieron vehículo (SALINA); otro grupo de estos animales fueron sometidos a tratamiento con estradiol en la misma dosis que en los experimentos bioquímicos, otro grupo fue tratado con CORT, y un cuarto grupo fue sometido a una terapia bihormonal de CORT +E<sub>2</sub>.

Los animales anestesiados se perfundieron por vía intraventricular con 0.9% NaCl, y luego con la solución fijadora de Zamboni. Se extrajeron los cerebros y se dejaron en la solución fijadora durante 24 hs. Luego se cortaron en un microslicer D.S.K. Mod. 1500E, recogiendo las secciones en PBS (técnica de flotación libre)<sup>17</sup>.

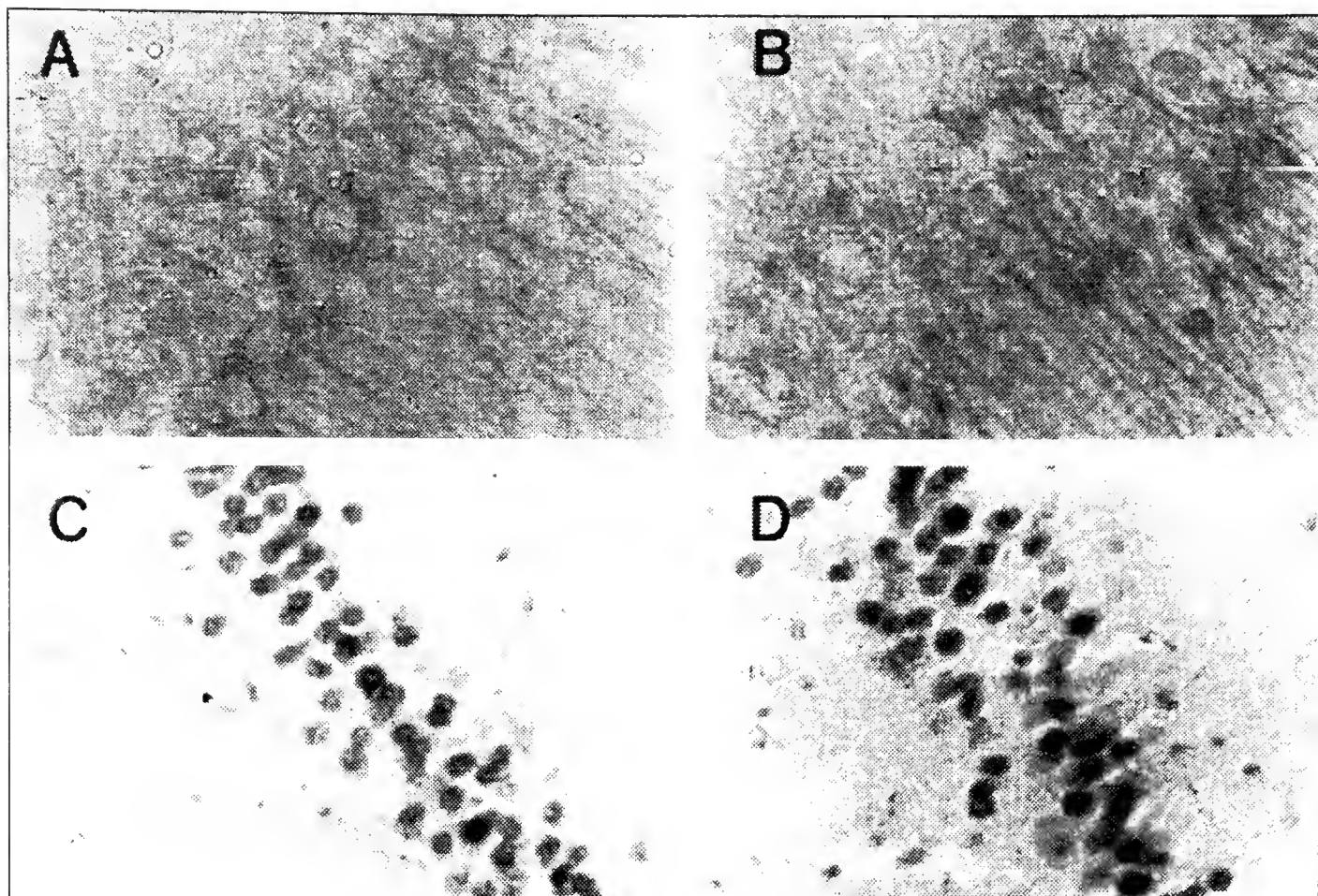
Se realizó una preincubación con suero de caballo 10% en PBS, y luego se agregó el primer anticuerpo, Mab7<sup>18</sup>, un anticuerpo monoclonal producido en ratón. Este anticuerpo reconoce un dominio sobre el RGC separado del dominio de unión al ligando y al dominio de unión al ADN en tejidos de rata y presenta reacción cruzada con el GCR humano<sup>19</sup>. La incubación se realizó colocando las secciones histológicas en la solución del anticuerpo diluido 1/500. Luego de 18-20 hs a 0-4 °C, se agregó el segundo anticuerpo conjugado con biotina diluido 1:200, siendo antirátón porque el primer anticuerpo fue obtenido en esta especie, seguido por una

nueva incubación con avidina-biotina peroxidasa de rabanito 1:100 en buffer PBS (Vectastain ABC elite, Vector Labs. Burlingame, CA). Luego del tratamiento con la solución de tetrahidroclorhidrato de 3,3' diaminobencidina (DAB) al 2.5% en buffer tris 0.1M pH 7.2, con el agregado de 0.01% de  $H_2O_2$  durante 6-8 min, los cortes se lavaron con agua destilada, y se montaron sobre portaobjetos. Luego de deshidratarlos, los cubreobjetos se montaron con Permount.

Los preparados se observaron con el microscopio óptico a aumentos de 40X y 100X (inmersión). Con la ayuda del atlas de Paxinos del cerebro de rata<sup>20</sup>, se individualizó las zonas a estu-



**Figura 5.** Densitometría de la inmunoreactividad en los núcleos septum medial (A, superior), septum lateral ventral (B medio) septum lateral dorsal (C inferior) en animales SAL (OVX-ADX-SALINA); animales E<sub>2</sub> (OVX-ADX-E<sub>2</sub>); animales CORT (OVX-ADX-CORT); animales CORT+E<sub>2</sub> (OVX-ADX-E<sub>2</sub>-CORT). Los resultados representan la media de 6 experimentos. En la fig 6b SAL vs CORT ( $p < 0.05$ ); vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ); E<sub>2</sub> vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ) y CORT vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.05$ ).



**Figura 6.** Microfotografías de las células inmunoreactivas del área CA1 del hipocampo utilizando el anticuerpo monoclonal Mab N° 7. a) corresponde animales OVX-ADX-SALINA; b) OVX-ADX-E<sub>2</sub>; c) OVX-ADX-CORT; y d) OVX-ADX-E<sub>2</sub>-CORT. aumento 40X. No se efectuó contracoloración.

diar, y se fotografiaron utilizando un film color Ektachrome Kodak 100 ASA utilizando una cámara Olympus PM10. Las secciones se cuantificaron utilizando un sistema de análisis de imágenes computarizado (OPTIMAS, Bioscan), el cual transforma las diferencias de intensidad de inmunoreactividad en diferencias de grises, por lo tanto los resultados se expresaron en ILIGV/AREA (log inverso de la intensidad de grises/área).

### Análisis estadístico

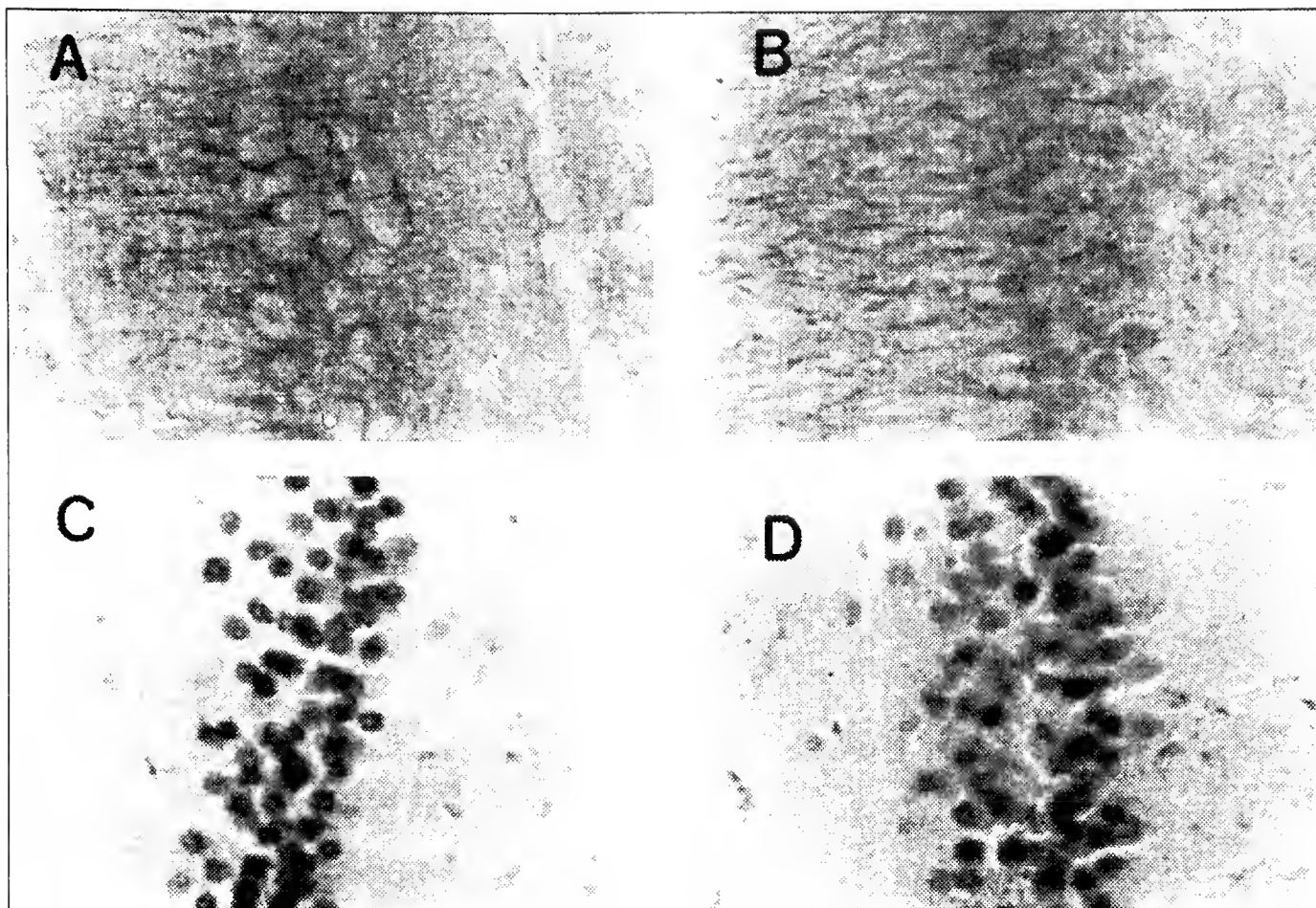
Las diferencias entre los grupos experimentales se determinó por medio del análisis de la varianza de una vía (ANOVA) seguidas por el post test de Newman Keuls (datos de las figuras 4, 5, 8). Cuando dos grupos están involucrados los resultados se analizaron por el test de t student (Figura 1 y 2).

## RESULTADOS

### Efectos de los estrógenos sobre la autoregulación negativa del receptor de glucocorticoides. Estudios Bioquímicos

Existe una estrecha correlación entre el contenido de RGC y la sensibilidad a las hormonas. En nuestro laboratorio se describió el fenómeno de autoregulación negativa de los receptores de glucocorticoides en ratas macho diabéticas que presentan exceso de CORT circulante<sup>21</sup> y en hipocampo de ratas adrenalectomizadas sometidas a tratamiento crónico con CORT<sup>6</sup>. Por lo tanto nues-





**Figura 7.** Microfotografías de las células inmunorreactivas del área CA2 del hipocampo utilizando el anticuerpo monoclonal Mab N° 7. a) corresponde a animales OVX-ADX-SAL; b) OVX-ADX-E<sub>2</sub>; c) OVX-ADX-CORT y d) OVX-ADX-E<sub>2</sub>-CORT. Aumentó 40%. No se efectuó contracoloración.

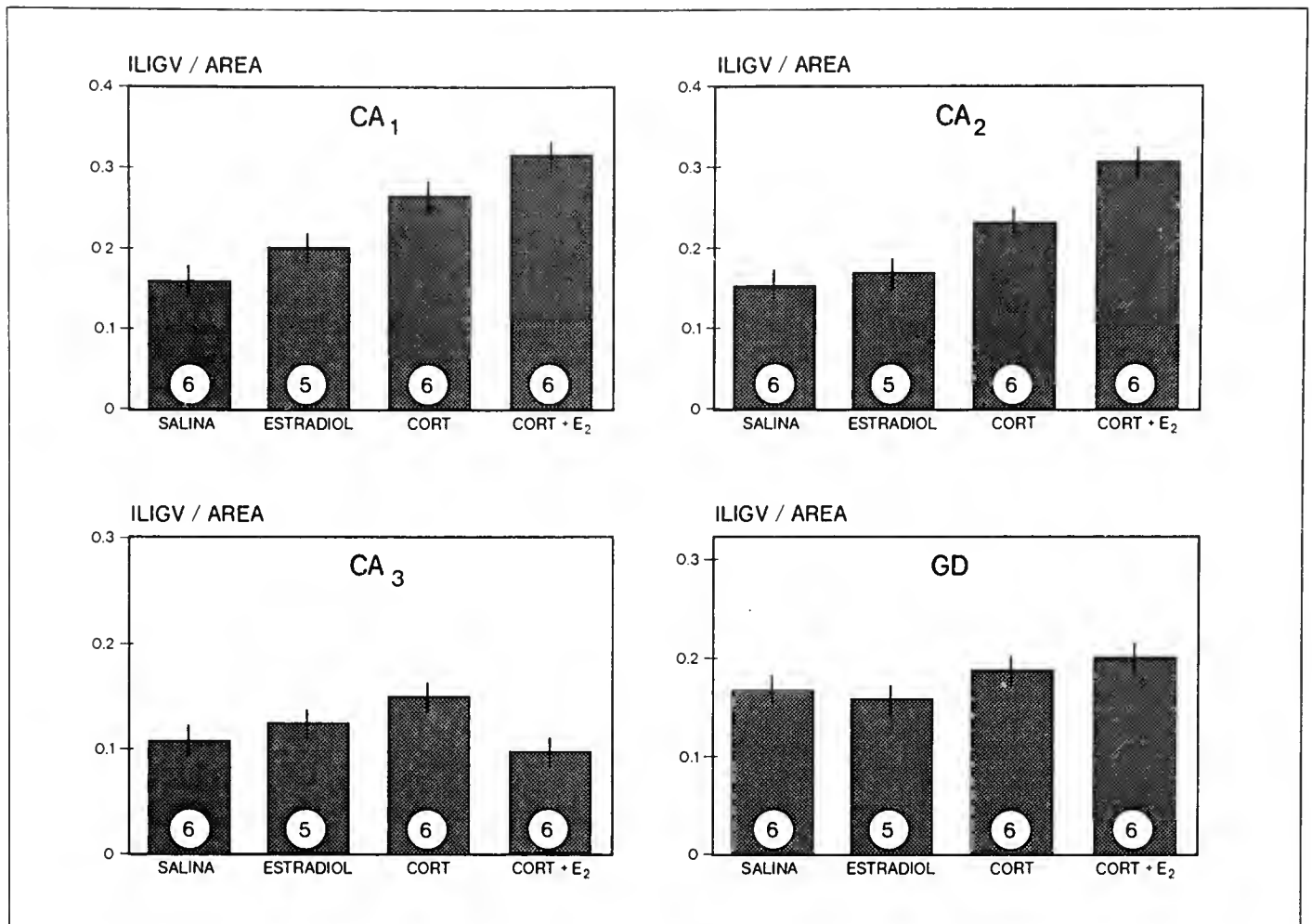
tro objetivo fue estudiar si este fenómeno estaba presente en nuestro modelo experimental. Por ello, tratamos en un primer experimento de reproducir el fenómeno de autoregulación negativa de los receptores tipo II en ratas hembra OVX-ADX sometidas a tratamiento crónico con CORT, ya que el receptor tipo II está involucrado en la retroalimentación de los glucocorticoides sobre los procesos estimulatorios de la secreción de ACTH. La fig 1 muestra los resultados de este experimento, encontramos que luego de dos semanas de tratamiento con CORT en una dosis de 100 µg/ml en ClNa 0.9%, se observa autoregulación negativa en septum ( $p < 0.0005$ ) y en hipocampo ( $p < 0.0001$ ) comparado con ratas OVX-ADX que recibieron vehículo únicamente.

Como trabajos previos habían establecido que los estrógenos inducen al receptor de glucocorticoides en varias regiones del cerebro, y que el efecto de autoregulación negativa estaba presente en nuestro modelo experimental, el siguiente objetivo fue estudiar, si el tratamiento estrogénico podría revertir la autoregulación negativa de los glucocorticoides, en nuestro caso CORT, sobre su propio receptor.

La figura 2 muestra los resultados en animales OVX-ADX que recibieron CORT durante 15 días y simultáneamente estradiol en una dosis de 25 µg/Kg durante 4 días. El tratamiento estrogénico aumentó los niveles de receptores para glucocorticoides tipo II en septum ( $p < 0.001$ ) e hipocampo ( $p < 0.0005$ ) no encontrándose este mismo efecto en hipotálamo. Es decir que el tratamiento estrogénico revierte la autoregulación negativa por CORT.

### Estudio de la distribución de receptores por métodos inmunohistoquímicos

Con el objeto de realizar un estudio regionalizado del efecto encontrado por métodos bio-



**Figura 8.** Densitometría del hipocampo en SAL (OVX-ADX-SALINA); animales E<sub>2</sub> (OVX-ADX-E<sub>2</sub>); animales CORT (OVX-ADX-CORT) y animales CORT+E<sub>2</sub> (OVX-ADX-E<sub>2</sub>CORT), en las áreas CA1, CA3 y giro dentado, respectivamente. Los valores se expresaron en ILIGV/AREA (log inverso de las diferencias de grises/área). Las barras representan la media±S.E. de 6 experimentos. Área CA1 (Fig 8a) SAL vs CORT ( $p < 0.05$ ); vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ); E<sub>2</sub> vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ) y CORT vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.05$ ). Área CA2 (Fig 11b) SAL vs CORT ( $p < 0.01$ ); vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ); E<sub>2</sub> vs CORT ( $p < 0.05$ ); vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ); CORT vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ). Área CA3 (Fig 8c) no hay diferencias significativas. GD (Fig 8d) E<sub>2</sub> vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.05$ ).

químicos que emplean macrozonas, decidimos utilizar la técnica de inmunohistoquímica. Para ello utilizamos el anticuerpo monoclonal IgG 2a Mab N° 7 donado por el Dr Gustaffson del Karolinska Institutet. Los grupos estudiados fueron OVX-ADX-SAL; OVX-ADX E<sub>2</sub>; OVX-ADX-CORT y OVX-ADX-E<sub>2</sub>CORT y las áreas seleccionadas fueron el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo, tres núcleos del septum y las áreas CA1, CA2, CA3 y giro dentado del hipocampo.

En el área hipotalámica seleccionamos para el estudio al PVN, ya que es el núcleo más importante en la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. El PVN sintetiza CRF, y además vasopresina y ocitocina que se sabe actúan como moduladores de la respuesta del eje.

La distribución de las células inmunoreactivas es mayor en la región parvocelular que en la magnocelular. Encontramos que luego de 15 días de adrenalectomía en animales previamente ovariectomizados la inmunoreactividad es escasa siendo preferentemente citoplasmática. La administración de estradiol durante 4 días produjo un ligero aumento de la inmunoreactividad citoplasmática.

En cambio, la administración de CORT durante 15 días existe una fuerte inmunoreactividad nuclear. Con la administración de CORT+E<sub>2</sub> existe un aumento mayor de la inmunoreactividad nuclear. La Fig. 3 muestra las microfotografías de dicho núcleo. Empleando un sistema de aná-

lisis de imágenes computarizado, estudiamos la densidad óptica del PVN en nuestros grupos experimentales. La Fig 4 muestra los resultados de esta cuantificación. Encontramos que existe un aumento significativo de la densidad óptica (expresado como ILIGV/AREA) entre SAL vs CORT ( $p < 0.05$ ); SAL vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ); E<sub>2</sub> vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.05$ ). Encontramos un aumento significativo cuando comparamos CORT vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.05$ ) evidenciando que el estradiol tiene efecto sobre la autoregulación de los receptores de glucocorticoides en el PVN.

En la región del septum lateral estudiamos los núcleos septum lateral dorsal y el septum lateral ventral (Bed nucleus stria terminalis). En el septum lateral dorsal, las células presentan una escasa inmunoreactividad, persistiendo la inmunoreactividad citoplasmática aún con tratamiento con CORT. Encontramos cambios únicamente cuando comparamos la densidad óptica de SAL vs CORT ( $p < 0.05$ ), sin encontrar diferencias significativas entre los otros grupos estudiados. La fig. 5a muestra los resultados de esta región.

En cambio, el núcleo septum lateral ventral presenta una tenue inmunoreactividad citoplasmática y una ausencia de inmunoreactividad nuclear cuando los animales están deprivados de la hormona endógena, y una fuerte inmunoreactividad nuclear cuando se restituye la misma. Tal como se muestra en la Fig 5b. En nuestras condiciones experimentales encontramos que existen diferencias significativas cuando comparamos SAL vs CORT ( $p < 0.05$ ); vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ); E<sub>2</sub> vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ) y CORT vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.05$ ).

A nivel del septum medial existe una escasa inmunoreactividad tanto citoplasmática como nuclear. Estas células no modifican su expresión en presencia de CORT o CORT+E<sub>2</sub>, no encontrándose diferencias significativas en la densidad óptica (ILIGV/AREA) entre los grupos experimentales estudiados, tal como se muestra en la Fig 5c.

En el hipocampo estudiamos las áreas CA1, CA2, CA3 y el giro dentado (GD). En los animales OVX-ADX tratados tanto con salina o estradiol, las células piramidales de las áreas CA1 y CA2 no presentan marca nuclear existiendo una leve inmunoreactividad en los procesos citoplasmáticos. Cuando administramos CORT o CORT+E<sub>2</sub> existe una fuerte inmunoreactividad nuclear. Como se muestran en las figuras 6 y 7 que comparan las microfotografías de estas dos áreas del hipocampo. En el área CA1 encontramos diferencias significativas en la densidad óptica cuando comparamos SAL vs CORT ( $p < 0.01$ ); vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ); E<sub>2</sub> vs CORT ( $p < 0.05$ ); vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ) y CORT vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.05$ ). La figura 8a muestra los resultados del análisis cuantitativo. La misma distribución siguió el área CA2 donde encontramos diferencias significativas en la densidad óptica cuando comparamos SAL vs CORT ( $p < 0.01$ ); vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ); E<sub>2</sub> vs CORT ( $p < 0.05$ ); vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ); CORT vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ). La figura 8b muestra los resultados de estos experimentos.

En cambio las células del área CA3 muestran una ligera inmunoreactividad tanto en ausencia como presencia de CORT. Por lo tanto no encontramos diferencias significativas en la densidad óptica entre los grupos estudiados, como se muestra en la figura 8c. En las células granulares del giro dentado la expresión de la inmunoreactividad es semejante a la encontrada en la región CA3. Únicamente encontramos diferencias significativas cuando comparamos la expresión de E<sub>2</sub> vs CORT+E<sub>2</sub> ( $p < 0.05$ ) Fig. 8d.

## DISCUSION

Los resultados presentados indican que el tratamiento estrogénico modula la concentración de los receptores de glucocorticoides. En nuestro caso encontramos que el estradiol produce una reversión del efecto de "down regulation" de los receptores tipo II debido al tratamiento crónico con CORT durante 15 días en septum e hipocampo. Este efecto fue corroborado estudiando la expresión de receptores por técnicas inmunohistoquímicas donde encontramos que existe un aumento en la densidad óptica luego de la terapia combinada de CORT + E<sub>2</sub> en el PVN, septum

lateral ventral y en las áreas CA1 y CA2 del hipocampo. Con la utilización de estas dos técnicas se observa la distribución de receptores en dos compartimientos diferentes, el citosólico y el nuclear. En ambos casos observamos que existe un aumento en ambos compartimientos, esto podría deberse a un aumento en la síntesis del número de receptores y no a un fenómeno de redistribución por translocación ya que si existiera redistribución debería observarse un aumento en uno de los compartimientos y una disminución en el otro.

Nuestros resultados están de acuerdo con otros trabajos que demostraron que el tratamiento con RU 28362 disminuye significativamente la concentración de receptores de glucocorticoides en hipocampo de ratas controles pero no en animales tratados con estradiol<sup>22</sup>, sugiriendo que el estradiol afecta las funciones mediadas por los receptores de glucocorticoides. Otros autores han demostrado efectos de los estrógenos sobre otros parámetros del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal como la secreción de ACTH<sup>22</sup>, el contenido de ARNm y la inmunoreactividad de CRF,<sup>23,24,25</sup> indicando que existe una interrelación entre las hormonas sexuales y el mencionado eje.

Nuestros estudios inmunohistoquímicos están de acuerdo con lo encontrado por otros autores. La adrenalectomía reduce la inmunoreactividad nuclear observándose una tenue marca en el pericarión y las dendritas. Pero el tratamiento con corticosterona produce una fuerte inmunoreactividad nuclear<sup>17,26</sup>. En nuestro caso encontramos un aumento de la densidad óptica en el PVN de los animales tratados con CORT+E<sub>2</sub>, siendo posible que el tratamiento bihormonal haya producido efectos sobre la actividad de CRF y AVP sintetizados en este núcleo y es también posible que la interacción glucocorticoide-estradiol resulte en cambios de la síntesis y/o secreción de CRF y AVP, aunque nosotros no estudiamos aún este aspecto. También encontramos diferencias en el núcleo septum lateral ventral. Este núcleo es la estación de relevo del sistema límbico, ya que las fibras de la stria terminalis de la amígdala pasan a través de él en su camino al hipotálamo, área preóptica y lóbulo olfatorio<sup>27</sup>. Esta región presenta diferencias sexuales en la expresión de la inmunoreactividad de AVP<sup>28</sup>, y es posible que la respuesta también pueda verse afectada por la terapia bihormonal.

A nivel del hipocampo encontramos un aumento en la región CA1 y CA2. La región CA1 presenta la mayor modulación por los esteroides gonadales, ya que se ha demostrado que durante el ciclo estral existen fluctuaciones en la densidad de las espinas dendríticas, y en las densidades sinápticas<sup>29,30</sup>. El tratamiento con estrógenos o progesterona produce un aumento de la densidad de las espinas dendríticas<sup>31</sup> y un aumento de las densidades sinápticas<sup>30</sup>. Además se ha demostrado que los receptores de mineralocorticoides mantiene la excitabilidad neuronal mientras que los receptores de glucocorticoides la suprimen<sup>32</sup>. El área CA3 es más sensible a las manipulaciones por glucocorticoides. Se ha descrito que el tratamiento con glucocorticoides produce una "crisis energética" en esta zona por disminución de la entrada neuronal de glucosa, pudiéndose observar muerte celular<sup>33</sup> y una disminución de la longitud de las ramificaciones dendríticas<sup>34</sup>. En cambio en el GD el tratamiento con glucocorticoides previene la muerte celular<sup>35</sup> y aumenta las ramificaciones dendríticas<sup>31</sup>. Es posible que la terapia bihormonal juegue un rol importante en el efecto neurotrófico que tienen las hormonas esteroides previniendo la muerte neuronal, además el hipocampo juega un papel importante en el control neural de la liberación de ACTH y CORT en respuesta al estrés<sup>36</sup>. Es posible que para ejercer su efecto, el estradiol se una a los sitios ADN que responden a la hormona propios o bien que desplace de su sitio (HRE) al glucocorticoide, aunque para poder corroborarlo se necesitan más estudios.

Por último podemos decir que los resultados presentados muestran que el estradiol ejerce un efecto modulador sobre los receptores y posiblemente sobre la acción de las hormonas corticoadrenales, actuando en este caso sobre el mecanismo de "down regulation". Esto abre perspectivas para el uso de la terapia bihormonal en aquellas patologías o estados fisiológicos donde existe reducción del número de receptores, como la diabetes, senilidad y en el estrés crónico en las que el tratamiento combinado puede llevar a la mejoría de las funciones neuronales.

**BIBLIOGRAFIA**

1. J. M. H. M. Reul, E. R. De Kloet, *Endocrinology* 117: (1985) 2505.
2. B. S. Mc Ewen, E. R. De Kloet, W. Rostene, *Physiol Rev.* 66 (1986) 1121.
3. W. G. Luttge, M. M. Davda, M. E. Rupp, C. G. Kang, *Endocrinology* 125 (1989) 1194.
4. D. F. Moses, S. González, B. S. Mc Ewen, A. F. De Nicola, *J. Steroid Biochem Molec. Biol.* 39 (1991) 5.
5. J. H. H. M. Reul, F. R. Van Den Bosch, E. R. De Kloet, *Neuroendocrinology* 45 (1987) 407.
6. S. Tornello, E. Ortí, A. F. De Nicola, T. C., Rainbow, B. S. Mc Ewen, *Neuroendocrinology* 35 (1982) 411.
7. R. M. Sapolsky, L. C. Krey, B. S. Mc Ewen, *Endocr. Rev.* 7 (1986) 284.
8. M. F. Dallman, S. F. Akana, C. S. Cascio, D. N. Darlington, L. Jacobson, N. Levin, *Rec Progr Horm Res* 43. (1987) 113.
9. P. W. Landfield, J. C. Eldridge, *Neurobiol aging* 15 (1994) 113.
10. M. Moguilewsky, Raynaud, J. P. *Brain Res.* 164 (1979) 165.
11. M. Ferrini, A. M. Magariños, A. F. De Nicola: *J. Steroid Biochem* 35 (1990) 671.
12. M. Ferrini, A. F. De Nicola: *Life Sci* 48 (1991) 2593.
13. L. S. Weisenberg, O. Firdman, C. Libertun, A. F. De Nicola: *J Steroid Biochem* 19: (1983) 1737.
14. A. M. Magariños, M. Ferrini y A. F. De Nicola: *Neuroendocrinology* 50: (1989) 673.
15. C. Grillo, S. Vallée, B. S. Mc Ewen, A. F. De Nicola: *J. Steroid Biochem* 35: (1990) 11.
16. O. H. Lowry, N. J. Rosenbrough, A. L. Farr, R. J. Randall: *J. Biol. Chem.* 193 (1951) 265.
17. K. Fuxe, A. Wikstrom, S. Okret, L. F. Agnati, A. Harfstrand, Z Yu, L. Granholm, M. Zoli, W. Vale, J. A. Gustafsson: *Endocrinology*, 117 (1985) 1803.
18. S. Okret, A. Wikström, O. Wrange, B. Andersson, J. A. Gustafsson. *Proc. Natl Acad Sci USA* (1987) 1609.
19. O. Wikstrom, S. Bakke, L. F. Okret, M. Bronnegard, J. A. Gustafsson. *Endocrinology*, 120 (1987) 1232.
20. G. Paxinos, C. Watson. *En the rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, N. Y. 1982.
21. S. Tornello, O. Fridman, L. Weisenberg, H. Coirini, A. F. De Nicola, *J. Steroid Biochem* 14 (1981) 77.
22. L. H. Burguess, R. J. Handa. *Endocrinology* 131 (1992) 1261.
23. D. A. Haas, S. R. George. *Brain Res Bull* 20 (1988) 361.
24. L. W. Swanson, D. M. Simmons, *Comp Neurol* 285 (1988) 413.
25. Jr H. C. L. Bohler, R. T. Zoeler, J. C. King, B. S. Rubin, R. Weber, G. R. Merriam. *Mol Brain Res* 8: (1990) 259.
26. R. S. Ahima, A. N. Lawson, S. Y. S. Osei, R. E. Harlan. *Endocrinology* 133: (1992) 1409.
27. R. Bleier, W. Byne. *Septum and hypothalamus*, en *The rat nervous system*. George Paxinos Ed. Academic press. (1985) p. 87-118.
28. G. J. De Vries, Z. Wang, N. A. Bullock, S. Numan, *J. Neurosci* 14 (1994), 1789.
29. C. Woolley, B. S. Mc Ewen. *J. Neurosci.* 12: (1992) 2549.
30. C. Woolley, E. Gould, M. Frankfurt, B. S. Mc Ewen. *J. Neurosci.* 10 (1990a) 4035.
31. E. Gould, C. Woolley, B. S. Mc Ewen. *J. Neurosci.* 10: (1990) 1286.
32. E. R. De Kloet, J. M. H. M. Reul, W. Sutanto. *J. Steroid Biochem.* 37 (1990) 387.
33. R. Sapolsky. *Prog Brain Res.* 86 (1990) 13.
34. C. Woolley, E. Gould, B. S. Mc Ewen, *Brain Res.* 531 (1990b) 225.
35. R. Sloviter. *Brain Res. Bull* 10 (1983) 675.
36. L. Jacobson, R. Sapolsky. *Endocr. Rev* 12: (1991) 118.



## COMENTARIOS BIBLIOGRAFICOS

### INNOVACION Y CIENCIA

*Vol. V, N° 3 (1996)*

Esta revista está editada por la Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia (ACAC). En ella se publican artículos en ciencias naturales y sociales, tecnología, política científica y tecnológica en un lenguaje claro, ágil y de fácil comprensión para el lector no especializado. En este número se publican varias notas al Editor de cuyos títulos se pueden tener una idea del contenido general de la revista. Se pueden mencionar entre otros: Vida en Marte, Ciencia y Magia, Radiocirugía esterotáctica con X-knife y Avances en nanolitografía con monocapas poliméricas. Entre los artículos se destacan: El Cólera, El renacer de los marsupiales, Avances recientes en satélites artificiales, La sociobiología: una disciplina y Semilleros de pequeñas y medianas empresas. Las contribuciones publicadas en este número han sido realizadas por científicos y tecnólogos de toda América Latina. Se incluye también información sobre proyectos de investigación aprobados por distintos organismos oficiales colombianos y fundaciones privadas.

Es importante destacar la excelente calidad de la impresión como así también las ilustraciones que acompañan todos los artículos. La publicidad, necesaria para financiar la edición de la revista, es de buen gusto y no interfiere con su contenido de divulgación científica.

Para obtener mayor información sobre la revista, escribir a: Asociación Colombiana para el Avance de la Ciencia. A.A. 92581, Santa Fé de Bogotá, D. C., Colombia.

DR. EDUARDO J. BOTTANI





## INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

### General

Los Anales de la Sociedad Científica Argentina es una revista multidisciplinaria que considera para su publicación trabajos o notas de investigación originales en cualquier área de la ciencia, así como trabajos de revisión y/o actualización, biografías, etc.

Se sugiere a los autores que lean las instrucciones antes de preparar los manuscritos.

Tres copias de los manuscritos deben ser enviadas al Editor, Anales de la Sociedad Científica Argentina, Avda. Santa Fe 1145, Capital Federal, (1059), Argentina.

Los autores serán notificados de inmediato de la recepción de sus manuscritos. Todos los trabajos son enviados a los revisores que asesoran científicamente al editor acerca de la aceptación o rechazo de las correspondientes publicaciones de los mismos. La decisión final respecto de la publicación o no de un trabajo es solamente responsabilidad del Editor.

El envío de un Manuscrito a los Anales implica que éste es un informe de un trabajo original de investigación que no ha sido publicado previamente ni que actualmente esté siendo considerado para su eventual publicación. En caso de ser aceptado para su impresión en los Anales, el trabajo no será publicado en la misma forma ni con alteraciones en otras publicaciones sin previo consentimiento del Editor.

El Editor se reserva el derecho de no aceptar aquellos manuscritos que por una diferencia y/o inadecuada preparación no se ajusten a las normas indicadas a continuación.

Los Anales de la Sociedad Científica Argentina constan de las siguientes secciones:

- Artículos de investigación
- Notas de investigación
- Artículos de revisión y/o actualización
- Cartas al Editor, biografías, etc.
- Anuncios de interés general.

### Manuscritos

Todos los manuscritos deberán ser preparados cuidadosamente en idioma castellano o inglés, comenzando cada sección en hojas separadas. Se recomienda prestar atención a la pulcritud del tipeado y sujetarse a la estructura habitual de las publicaciones primarias que consisten generalmente en:

1ra. Página: Título del Trabajo, listado de los autores, lugar y dirección del sitio donde se llevó a cabo la investigación y cuando corresponda persona y dirección a la cual se remitirá toda la información concerniente al manuscrito.

2da. Página: Resumen en idioma español y en idioma inglés de hasta 200 palabras.

En las páginas subsiguientes se incluirán las secciones Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias. A continuación se agregarán las tablas con sus títulos, leyendas de las figuras y gráficos y finalmente las figuras y gráficos preparados como se indica más abajo.

El tipeado del manuscrito deberá hacerse a doble espacio en papel tamaño carta (aproximadamente 21 cm. x 29 cm.), dejando 3 cm. de márgenes izquierdo, superior, e inferior, debiéndose numerar secuencialmente todas las páginas.

No se aceptará la inserción de notas de pie de página. Cuando ello sea necesario, se deberá incluir tales notas en el mismo texto.

Se recomienda emplear el Sistema Métrico decimal de medidas y las abreviaturas universales estándar. Sólo se permitirá el empleo del sistema Internacional de unidades para las medidas.

Como regla general no se deberá repetir la misma información en tablas, figuras y texto. Salvo en casos especiales que justifiquen alguna excepción se aceptará presentar esencialmente la misma información en dos formas simultáneas.

Cada sección se numerará consecutivamente, recomendándose no emplear subsecciones.

### Tablas

Las tablas deben prepararse en hojas aparte y a doble espacio. Las mismas incluirán un título suficientemente aclaratorio de su contenido y se indicará en el texto su ubicación, señalándolo con lápiz sobre el margen izquierdo.

Cada tabla se numerará consecutivamente con números arábigos. Sólo se deberá incluir en las tablas información significativa, debiéndose evitar todo dato accesorio y/o que pueda ser mejor informado en el mismo texto del trabajo.

Cada tabla se tipeará en hoja separada.

Los títulos de las filas y columnas deben ser lo suficientemente explícitos y consistentes, pero al mismo tiempo se recomienda concisión en su preparación.

## Ilustraciones

Las ilustraciones (gráficos y fotografías) deberán ser de suficiente calidad tal que permitan una adecuada reproducción debiéndose tener en cuenta que la reproducción directa de los mismos conlleva una relación de reducción entre 1:2 y 1:3. Todas las ilustraciones se numerarán consecutivamente y en el reverso de las mismas se indicarán con lápiz blando el nombre de los autores, el número de la misma y cuando corresponde la orientación para su pertinente impresión.

Los títulos de las ilustraciones se tipearán en hoja aparte, debiéndose denotar el posicionado de las mismas en el texto por medio de una indicación con lápiz en el margen izquierdo.

Las dimensiones de las ilustraciones no deberán exceder las de las hojas del manuscrito y no se deberán doblar.

Los gráficos se dibujarán con tinta china sobre papel vegetal de buena calidad y por los mismos medios se incluirán los símbolos, letras y números correspondientes. No se deberá tipear símbolo, letra o número alguno en los gráficos y fotografías.

Enviar un original y dos copias de cada ilustración. Las fotografías sólo se podrán enviar en blanco y negro, ya que no es posible imprimir fotografías en otros colores.

Cada ilustración se presentará en hoja separada.

## Referencias

Los Anales adoptan el sistema de referencias por orden, el cual consiste en citar los trabajos en el orden que aparecen por medio de número cardinal correspondiente entre barras, e.g./1/. Los libros se indicarán en la lista de referencias dando el/los autor/es, título, edición, editorial, ciudad, año y página inicial. Para indicar capítulo de libro se añadirá a lo anterior el título del mismo y el nombre del editor.

El listado de referencias se tipeará en hoja separada y a doble espacio. Se recomienda especialmente a los autores emplear las abreviaturas estándar sugeridas por las propias fuentes.

Sólo se admitirán citas de publicaciones válidas y asequibles a los lectores por los medios normales debiéndose evitar recurrir a informes personales, tesis, monografías, trabajos en prensa, etc., de circulación restringida.

Lo que sigue son algunos ejemplos de indicar las citas bibliográficas en la lista de referencia:

*Publicación periódica:* A. M. Sierra y F. S. González, J. Chem. Phys. 63 (1977) 512.

*Libro:* R. A. Day, How to write and publish a Scientific paper, Second Edition, ISI Press, Philadelphia, 1983, p. 35.

*Capítulo de libro:* Z. Kaszab, Family Tenebrionidae en W. Wittmer and Buttiper (Eds.) Famma of Sandi Arabia, Ciba-Geigy, Basel, 1981, p. 3-15.

*Conferencia o Simposio:* A. Ernest, Energy conservation measures in Kuwaiti buildings. Proceedings of the First Symposium on Thermal Insulation in the Gulf States, Kuwait Institute for Scientific Research, Kuwait, 1975, p. 151.

Se recomienda revisar cuidadosamente las citas en el texto y la lista de referencias a los efectos de evitar inconsistencias y/u omisiones.

*Pruebas:* Todo artículo deberá ser revisado en la forma de prueba de galera por el autor indicado en la carta de presentación del trabajo, la cual se devolverá debidamente corregida a las 72 horas de recibida a la Redacción de los Anales. No se admitirá en forma alguna alteración substancial del texto y en caso imprescindible se procederá a la inclusión al final del trabajo de lo que correspondiera bajo el título de "Nota agregada en la prueba".

## **ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA**

### **Director**

Dr. Eduardo A. Castro

### **Secretario**

Dr. Eduardo Bottani

### **Comisión de Redacción**

Dr. Luis A. Santalo - Dr. Jorge A. Arvia  
Dr. Pedro J. Aymonino - Dr. Rubén H. Contreras  
Dr. Jorge E. Wright - Dra. María H. Bertoni -  
Dr. Eduardo G. Gross - Dr. Horacio H. Camacho  
Dr. José A. Castro

### **Comisión Asesora**

Dr. Andrés O. M. Stoppani y Dr. Pedro Cattáneo

Impreso en los talleres gráficos de la  
COOPERATIVA GRÁFICA BELGRANO  
Aristóbulo del Valle 1942 • Capital Federal.

Composición, diagramación y armado:  
RAFAEL DE ARMAS & ASOC.

