

I. ANTECEDENTES PERSONALES Y LABORALES

Agustín D. Martínez – Profesor Adjunto
Facultad de Ciencias - Univ. de Valparaíso
Nacimiento-14 de Agosto de 1968, Santiago-CHILE

Educación

1986-1991	Pontificia Univ. Católica de Chile	Licenciatura en Cs. Biológicas
1994-1999	Pontificia Univ. Católica de Chile	Doctorado en Fisiología
1999-2004	The University of Chicago	Post-doctorado

Trabajos

1991-1992	Pontificia Univ. Católica de Chile	Investigador asociado
1999-2004	The University of Chicago	Investigador asociado
2004-presente	Univ. de Valparaíso	Profesor Adjunto
2011-presente	Univ. de Valparaíso	Director del programa de Magister en Ciencias, Mención Neurociencias
2012-presente	CINV	Investigador Asociado

Principales Líneas de Investigación

Mi principales líneas de Investigación son sobre los determinantes moleculares de la oligomerización de conexinas, el ensamblaje de las uniones en hendidura y el transporte de conexinas a la membrana plasmática, tanto en condiciones normales como patológicas. En relación con lo último, en la actualidad estoy estudiando el papel de las conexinas y panexinas en la sodera genética y enfermedades de la piel, en la migración celular y regeneración de los tejidos. Recientemente he incorporado a mis líneas de investigación el estudio de la biofísica de los canales formados por conexinas y

panexinas, en asociación con el colega del Instituto los Dr. Carlos González y con el Dr. Jorge Contreras de Rutgers University (NJ, USA).

II. RESULTADOS EN INVESTIGACION

II.1.- Obtención de becas y proyectos competitivos para financiar la investigación

- 1994-1997 Graduate (Ph.D) Fellowship award CONICYT
- 1996-1997 **FONDECYT** (*Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico, Chile*) 2960001 “*In vitro* studies of astrocytic gap junctional communication during hypoxia-reoxygenation”. (**Investigador Principal**).
- 2001-2003 **American Heart Association (AHA)**, Research Award (ID 0120424Z) “Connexin oligomerization into gap junction channels”. (**Investigador Principal**)
- Contratado por la Universidad de Valparaíso*
- 2004-2006 **Fundación Andes** (Programa de Inicio de Carrera para Jovenes Investigadores (C-13960). “Papel de los dominios de transmembrana de las conexinas en el proceso de oligomerización y en la formación de Uniones en Hendidura”. (**Investigador Principal**).
- 2004-2006 **Dirección de Investigación Universidad de Valparaíso (DIPUV-regular** . “Papel de la comunicación intercelular a través de las Uniones en Hendidura durante el proceso de neurogénesis in vitro”. (**Investigador Principal**)
- 2005 **FONDECYT** 1050857 “Estudio del papel regulador de las conexinas sobre el proceso de neurogenesis y gliogenesis”. (**Investigador Principal**).
- 2005-2009 **Proyecto Anillo de Investigación en Ciencia y Tecnología ACT 46** “Superficies de interacción en el plegamiento y oligomerización de proteínas formadoras de canales iónicos”. (**Investigador Principal**)
- 2007-2010 **FONDECYT 1085266** “MECANISMOS MOLECULARES QUE GOBIERNAN EL “KISS-AND-RUN” DINAMINADEPENDIENTE: PARTICIPACIÓN DE SINAPTOFISINA Y PROTEÍNAS CON DOMINIO SH3”. (**Co-Investigador**).

- 2009-2011 **FONDECYT 1090573** “PATHOGENIC MECHANISM OF CONNEXIN26 MUTATIONS INVOLVED IN SYNDROMIC AND NON-SYNDROMIC DEAFNESS” (**Investigador Principal**)
- 2010-2012 **Proyecto Anillo de Investigación en Ciencia y Tecnología ACT-71** “Condiciones proinflamatorias aumentan la permeabilidad de la membrana celular a través de vías que ofrecen nuevos blancos terapéuticos a enfermedades” (**Investigador Principal**).
- 2010-2014 FONDECYT 1110552** “CONTRIBUTION OF SRC KINASES, N-WASP AND CORTACTIN TO CORTICAL ACTIN REARRANGEMENT AND EXOCITOSIS DYNAMICS IN CHROMAFFIN CELLS” (**Co-Investigador**)
- 2012-2104 FONDECYT-1120214.** Unsaturated fatty acids change Cx43, Cx46 and Cx50 hemichannels properties inducing lens cells damage. (**Co-Investigador**)
- 2012-2015 ANILLO de Ciencia y Tecnología ACT-1104** “Voltage Sensor of Ion Channels: From Structure to Function” (**Investigador Principal**)
- 2012-2015 ANILLO de Ciencia y Tecnología ACT- ACT1121.** Mecanismos Moleculares y Celulares de Distrofia Muscular Relacionada con Mutaciones de Disferlina. (**Investigador Asociado**)
- 2013-2016 FONDECYT-1130855.** Mechanism of plasma membrane permeabilization induced by syndromic deafness mutations of Cx26. (**Investigador Principal**).
- 2013-2015 FONDECYT-1130652.** Transdisciplinary studies based on computational biology, molecular biology, and electrophysiology, to get insights into the structure-function relationships coded into the molecular architecture of Cx26 hemichannels and Gap Junction channels. (**Co-Investigador**).
- 2016-2019 FONDECYT-228539.** Is there a voltage-controlled hydraulic gating in the human Connexin 26 hemichannel?. (**Co-Investigador**).
- 2017-2020 FONDECYT-1171240.** MOLECULAR MECHANISMS OF CONNEXIN HEMICHANNEL HYPERACTIVITY IN KID (KERATITIS-ICHTHYOSIS-DEAFNESS) SYNDROME. (**Investigador Principal**).

II.2.- Lista Completa de Publicaciones

- 1.- M.P. Boric, **A.D. Martínez**, M.V. Donoso, and J.P. Huidobro-Toro. (1995) Neuropeptide Y is a vasoconstrictor and adrenergic modulator in the hamster microcirculation by acting on Y1 and Y2 receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 294 : 391-401.
- 2.- J.C. Sáez, **A.D. Martínez**, M.C. Branes and H. González (1998) Regulation of gap junctions by protein phosphorylation. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 31 :593-600.
- 3.- **A.D. Martínez**, and J.C. Sáez. Arachidonic acid-induced cell uncoupling in rat astrocytes depends on cyclo- and lipo-oxygenase pathway and is blocked by melatonin. In : *Gap Junctions. R. Werner (ed.) 1998, pp 224-248.*
- 4.- **A.D. Martínez**, and J.C. Sáez (1999) Arachidonic acid-induced dye uncoupling in rat cortical astrocytes is mediated by arachidonic acid byproducts. *Brain Res.* 816: 411-423.
- 5.- **A.D. Martínez**, and J.C. Sáez (2000) Regulation of astrocyte gap junctions by hipoxia-reoxygenation. *Brain Res. Rev.* 32: 250-258.
- 6.- J.C. Sáez, M.C. Brañes, L.A. Corbalan, E.A. Eugenin., H.E. González, **A.D. Martínez**, F. Palisson. (2000) Gap junctions in cells of the immune system: structure, regulation and possible functional roles. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 33:447-445.
- 7.- J.C. Sáez, R. Araya, M.C. Branes, M. Concha, J.E. Contreras, E.A. Eugenin, **A.D. Martínez**, F. Palisson, M.A. Sepúlveda. (2000) Gap Junctions in Inflammatory Responses: Connexins, Regulation and Possible functional Roles. In: Perachia C. (ed.), *Gap Junctions-Molecular Basis of Cell Communication in Health and Disease. Curr. Top. Membr. Biol., Acad. Press, San Diego, USA vol. 49, pp. 555-579.*
- 8.- X.F. Figueroa, **A.D. Martínez**, D.R. González, P.I. Jara, S. Ayala, M.P. Boric (2001) In vivo assessment of microvascular nitric oxide production and its relation with blood flow. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.* 280: H1222-1231.
- 9.- S. Elenes, **A.D. Martínez**, M. Delmar, E.C. Beyer and A.P. Moreno (2001) Heterotypic docking of Cx43 and Cx45 connexons blocks fast voltage gating of Cx43. *Biophysical Journal* 81: 1406-1418.
- 10.- **A.D. Martínez**, V. Hayrapetyan, A.P. Moreno and E.C. Beyer (2002) Connexin43 and Connexin45 form heteromeric gap junctions channels in which individual components determine permeability and regulation. *Circ. Res.* 90:1100-7.
- 11.- **A.D. Martínez**, E.A. Eugenin, M.C. Brañes, M.V.L. Bennett, and J.C Sáez (2002) Identification of second messengers that induce expression of functional gap junctions in microglia cultured from newborn rats. *Brain Res.* 943: 191-201.

12.- X.F. Figueroa, D.R. González, **A.D. Martínez**, W.M. Duran and M.P. Boric (2002). Ach-induced endothelial NO synthase translocation, NO release and vasodilatation in the hamster microcirculation *in vivo*. *J. Physiol.* 544: 883-896.

13.- E.C. Beyer., J. Gemel, **A.D. Martínez**, V.M. Berthoud, V. Valiunas, A.P. Moreno, P. Brink (2002) Heteromeric Mixing of Connexins: Compatibility of partners and functional consequences. *Cell Communication and Adhesion.* 8: 199-204.

14.- J.C. Sáez., V.M. Berthoud, M.C. Brañes, **A.D. Martínez**, E.C. Beyer (2003) Plasma Membrane Channels Formed by Connexins: their Regulation and Functions. *Physiol. Rev.* 83: 1359-1400.

15.- **A.D. Martínez**, V. Hayrapetyan , A.P. Moreno, and E.C. Beyer (2003). A carboxyl terminal domain of Connexin43 is critical for gap junction plaque formation but not for homo- or hetero-oligomerization. *Cell Communication and Adhesion* 10: 323-328.

16.- X.F. Figueroa, K. Alviña, **A.D. Martínez**, G. Garcés, M. Roseblatt, M.P. Boric, and J.C. Sáez (2004). Histamine reduces gap junctional communication of human tonsil high endothelial cells in culture. *Microvascular Res.* 68: 247-257

17.- G. Zhong, V. Hayrapetyan, **A.D. Martínez**, E.C. Beyer, A.P. Moreno (2004) The formation of multiheteromeric gap junction channels represent a novel regulatory mechanism for intercellular communication. *Cardiac Electrophysiology from Cell to Bedside.* Eds. Zipes D.C. and Jalife J. Saunders NY.

Contratado por la Universidad de Valparaíso

18.- M. Wang, **A.D. Martínez**, V.M. Berthoud, K.H. Seul, J. Gemel, V. Valiunas, S. Kumari, P.R. Brink, E.C. Beyer (2005). Connexin43 with a cytoplasmic loop deletion inhibits the function of several connexins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 333: 1185-1193.

19.- K.A. Schalper, N. Palacios-Prado, M.A. Retamal, K.F. Shoji, **A.D. Martínez**, and J.C. Sáez (2008). “Connexin hemichannel composition determines the FGF-1-induced membrane permeability and free $[Ca^{2+}]_i$ responses”. *Mol. Biol. Cell* 19: 3501-3513.

20.- **A.D. Martínez**, R. Acuña, V. Figueroa, J. Maripillan, B. Nicholson (2009) Gap Junction Channels dysfunction in deafness and hearing loss. *Antioxidants and Redox Signaling.* 11: 309-322.

21.- A.M. González-Jamett, M. Hevia, M.J. Guerra, **A.D. Martínez**, A. Neely, A.M. Cárdenas (2010). The association of dynamin with synaptophysin regulates catecholamine quantal size and duration of the exocytotic events in chromaffin cells. *J. Neuroscience* 30: 10683-10691.

22.- **A.D. Martínez**, R. Acuña, J.M., P.J. Minogue, V.M. Berthoud and E.C. Beyer (2011) Different domains are critical for oligomerization compatibility of different connexins. *Biochem J.* 436 (1): 35-43.

23.- K.A. Schalper, M.A. Riquelme, M.C. Brañez, **A.D. Martínez**, J.L. Vega, V.M. Berthoud, M.V. Bennett, J.C. Sáez (2012). Modulation of gap junction channels and hemichannels by growth factors. *Mol Biosyst.* 8(3):685-98.

24.- F.J. Morera, A. Alioua, P. Kundu, M. Salazar, C. Gonzalez, **A.D. Martínez**, E. Stefani, L. Toro, R. Latorre (2012). The first transmembrane domain (TM1) of β 2-subunit binds to the transmembrane domain S1 of α -subunit in BK potassium channels. *FEBS Lett.* 586(16):2287-93.

25.- O. Jara, R. Acuña, I.E. García, J. Maripillán, V. Figueroa, J.C. Sáez, R. Araya-Secchi, C.F. Lagos, T. Pérez-Acle, V.M. Berthoud, E.C. Beyer, **A.D. Martínez** (2012). Critical role of the first transmembrane domain of Cx26 in regulating oligomerization and function. *Mol Biol Cell.* 23(17):3299-311.

26.- A.K. Schalper, M.A. Riquelme, M.C. Brañez, **A.D. Martínez**, J.L. Vega, V.M. Berthoud, M.V.L. Bennett, J.C. Sáez (2012) Modulation of gap junction channels and hemimchannels by growth factors. *Molecular BioSystems.* 8(3):685-98.

27.- J.A. Orellana, **A.D. Martínez**, M.A. Retamal (2013). Gap junction channels and hemichannels in the CNS: Regulation by signaling molecules. *Neuropharmacology* 74:567-582.

28.- V. Figueroa, P.J. Sáez, J.D. Salas, O. Jara, **A.D. Martínez**, J.C. Sáez, M.A. Retamal. (2013) Linoleic acid induces opening of connexin26 hemichannels through a PI3K/Akt/Ca(2+)-dependent pathway. *Biochim Biophys Acta.* 1828(3):1169-7.

29.- A.M. González-Jamett, F. Momboisse, M.J. Guerra, S. Ory, X Báez-Matus, N. Barraza, V. Calco, S. Houy, E. Couve, A. Neely, **A.D. Martínez**, S. Gasman, A.M. Cárdenas AM (2013) Dynamin-2 regulates fusion pore expansion and quantal release through a mechanism that involves actin dynamics in neuroendocrine chromaffin cells. *PLoS One.* 8(8):e70638.

- 30.-** P. Pastor, P. Cisternas, K. Salazar, C. Silva-Alvarez, K. Oyarce, N. Jara, F. Espinoza, **A.D. Martínez**, F. Nualart (2013) SVCT2 vitamin C transporter expression in progenitor cells of the postnatal neurogenic niche. *Front Cell Neurosci.* 7:119.
- 31.-** A.O. Ardiles, J. Ewer, M.L. Acosta, A. Kirkwood, **A.D. Martínez**, L. Ebensperger, F. Bozinovic, T.M. Lee, A.G. Palacios (2013). Octodon degus (Molina 1782): a model in comparative biology and biomedicine. *Cold Spring Harb Protoc.* 2013 Apr 1;2013(4):312-8.
- 32.-** A. Pupo, D. Baez-Nieto, **A.D. Martínez**, R. Latorre, C. González (2014) Proton channel models: Filling the gap between experimental data and the structural rationale. *Channels (Austin).* 8, 1–13.
- 33.-** R. Araya-Secchi, T. Perez-Acle, S. Kang, T. Huynh, A. Bernardin, Y. Escalona, J-A Garate, **A. D. Martínez**, I. Garcia, J.C. Sáez, R. Zhou (2014) Characterization of a novel water pocket inside the human Cx26 hemichannel structure. *Biophys J.* 107(3):599-612.
- 34.-** A.O. Ardiles, C. Flores-Muñoz, G. Toro-Ayala, A.M. Cárdenas, A.G. Palacios, P. Muñoz, M. Fuenzalida, J.C. Saez, **A.D. Martínez** (2014) Pannexin 1 Regulates Bidirectional Hippocampal Synaptic Plasticity in Adult Mice. *Front. Cell. Neurosci.* 8:326.
- 35.-** V.A. Figueroa, M.A. Retamal, L.A. Cea, J.D. Salas, A.A. Vargas, C.A. Verdugo, O. Jara, **A.D. Martínez**, J.C. Sáez (2014) Extracellular gentamicin reduces the activity of connexin hemichannels and interferes with purinergic Ca²⁺ signaling in HeLa cells. *Front. Cell. Neurosci.* 8:265. doi: 10.3389/fncel.2014.00265
- 36.-** F. Momboisse, M.J. Olivares, X. Báez-Matus, M.J. Guerra, C. Flores-Muñoz, J.C. Sáez, **A.D. Martínez**, A.M. Cárdenas (2014). Pannexin 1 channels: new actors in the regulation of catecholamine release from adrenal chromaffin cells. *Front Cell Neurosci.* 8:270. doi: 10.3389/fncel.2014.00270. eCollection.
- 37.-** A. Palacios-Muñoz, M.J. Escobar, A. Vielma, J. Araya, A. Astudillo, G. Valdivia, I.E. García, J. Hurtado, O. Schmachtenberg, **A.D. Martínez**, A.G. Palacios (2014). Role of connexin channels in the retinal light response of a diurnal rodent. *Front Cell Neurosci.* 8:249. doi: 10.3389/fncel.2014.00249.
- 38.-** P. Prado-Gutierrez, A. Castro-Fariñas, L. Morgado-Rodriguez, E. Velarde-Reyes, **A.D. Martínez**, E. Martínez-Montes (2015). Habituation of auditory steady state responses evoked by amplitude-modulated acoustic signals in rats. *Audiology Research* 5(1): 113. doi: 10.4081/audiores.2015.113

- 39.-** I.E. García, J. Maripillán, O. Jara, R. Ceriani, A. Palacios-Muñoz, J. Ramachandran, P. Olivero, T. Pérez-Acle, C. González, J. C. Saéz, J.E. Contreras, **A.D. Martínez** (2015). Keratitis-Ichthyosis-Deafness Syndrome-Associated Cx26 Mutants Produce Nonfunctional Gap Junctions but Hyperactive Hemichannels When Co-Expressed With Wild Type Cx43. *J. of Investigative Dermatology*. 135(5): 1338-1347 doi: 10.1038/jid.2015.20.
- 40.-** M.A. Retamal, E.P. Reyes, I.E. García, B.Pinto, **A.D. Martínez**, C. González (2015). Diseases associated with leaky hemichannels. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 9:267. doi: 10.3389/fncel.2015.00267.
- 41.-** M.A. Retamal, C.G. León, M. Ezquer, F. Ezquer, R. Del Rio, A. Pupo, **A.D. Martínez**, C. González (2015). *Carbon Monoxide: A New Player in the Redox Regulation of Cx- Hemichannels*. *IUBMB life*, 67(6):428-37. doi: 10.1002/iub.1388
- 42.-** I.E. Garcia, F. Bosen, P. Mujica, A. Pupo, C. Flores-Muñoz, O. Jara, C. Gonzalez, K. Willecke, **A.D. Martínez** (2016). From Hyperactive Connexin26 Hemichannels to Impairments in Epidermal Calcium Gradient and Permeability Barrier in Keratitis-Ichthyosis-Deafness Syndrome. *Journal of Investigative Dermatology*, 136:574-583. doi:10.1016/j.jid.2015.11.017.
- 43.-** I.E. García, P. Prado, A. Pupo, O. Jara, D. Rojas-Gómez, P. Mujica, C. Flores-Muñoz, J. González-Casanova, C. Soto-Riveros, M. Retamal, C. González, **A.D. Martínez** (2016) Connexinopathies: a structural and functional glimpse. *BMC-Cell Biology*, 17(Suppl 1):71-87.
- 44.-** **A.D. Martínez**, O. Jara, R. Ceriani, J. Maripillán, P. Mujica, I.E. García (2016) Methods to determinate formation of heteromeric hemichannels. In press, Book title: Gap Junction Channels and Hemichannels. A Volume in the *Methods in Signal Transduction Series*". Chapter 11.
- 45.-** B.I. Pinto, I.E. García, A. Pupo, M.A. Retamal, **A.D. Martínez**, R. Latorre, C. González (2016). Charged residues at the first transmembrane region mediate the voltage dependence of connexins slow gate. *J. Biol. Chem*. 291(30):15740-52.
- 46.-** Guoqiang Zhong, Nazem Akoum, Daniel A. Appadurai, Volodya Hayrapetyan, Osman Ahmed, **Agustín D. Martínez**, Eric C. Beyer and Alonso P. Moreno (2017). Mono-Heteromeric Configurations of Gap Junction Channels Formed by Connexin43 and Connexin45 Reduce Unitary Conductance and Determine both Voltage Gating and Metabolic Flux Asymmetry. *Frontiers in Physiology*, in press.

47.- Isaac E. García, Helmuth A. Sanchez, and **Agustín D. Martínez** and Mauricio A. Retamal. Nitric oxide-mediated regulation of connexin proteins. *Under review BBA-Biomembranes*.

48.- Bernardo I. Pinto, Amaury Pupo, Isaac García, **Agustín D. Martínez**, Ramón Latorre and Carlos González. Cooperativity between Calcium binding and voltage gating in Cx46 hemichannels. *Under review in Scientific Reports*.

49.- Isaac E. García, Felipe Villanelo, Gustavo F. Contreras, Amaury Pupo, Bernardo I. Pinto, Jorge E. Contreras, Tomás Pérez-Acle, Osvaldo Alvarez, Ramon Latorre, **Agustín D. Martínez** and Carlos González. Insights to the mechanisms of voltage gating sensitivity in connexin26 hemichannels revealed by human mutation G12R. *Under review in Journal of General Physiology*.

50.- C. Flores-Muñoz, J. Vasquez, J. Maripillán, D. Rojas, J. González, I.E. García, T. Egaña, D. Brown, **A.D. Martínez**. Restraint of skin fibroblast motility, migration and cell surface actin dynamics by pannexin/purinergic signaling. *Under review in JID*.

51.- O. Jara, J. Maripillán, I.E. Garcia, F. Momboisse, A. Neely, A.M. Cardenas, **A.D. Martínez**. Disruption of cortical actin cytoskeleton removes RhoA control of connexin hemichannels. *Under preparation*.

52.- C. Flores-Muñoz, J. Maripillán, A. Ardiles, **A.D. Martínez**. Regulation of Dendritic Growth and Plasticity by Pannexin-1. *Under preparation*.

53.- I.E. Garcia, J. Maripillán, J.E. Contreras, C. Gonzalez, **A.D. Martínez**. Molecular Mechanism of Heteromeric Hemichannel Hyperactivity in Syndromic Deafness. *Under preparation*.

Estadísticas de Impacto de la Investigación según Google Scholar

Citation index	Total	From 2012
Citation	2299	1122
Index h	19	15
Index i10	33	26

II.3.- Red de Colaboradores Nacionales e Internacionales

- Viviana Berthoud (The University of Chicago)
- Eric Beyer (The University of Chicago)
- Jorge Contreras (Rutgers University)

- Juan Carlos Sáez (Pontificia Universidad Católica de Chile)
- Mauricio Retamal (Universidad del Desarrollo)
- Klaus Willecke (LIMES Institute University of Bonn)
- Carlos Gonzalez León (Universidad de Valparaíso)
- Tomás Pérez-Acle (Fundación Ciencia y Vida)

II.4.- Presentación en Reuniones Científicas y en Simposios (2010-2016).

a.- Reuniones Científicas Internacionales

1.- I.E Garcia, R. Ceriani, O. Jara, J. Maripillán, **A.D. Martínez**. Syndromic and non-syndromic deafness mutations in the Cx26 aminoterminal differentially alter the function of hemichannels and gap junctions. *ASCB meeting. Philadelphia, USA, 2010.*

2.- Paola. Soto, Paola Fernández, Maximiliano Rovegno, **Agustín D. Martínez**, Bruno Cisternas, Felipe Court, Alexis Vielma, Oliver Schmachtenberg and Juan C. Sáez. Novel inter-oligodendrocyte communication pathway. *International Gap Junction Conference, Ghent, Belgica, 2011.*

3.- Andrés Canales, Jaime Maripillán, Oscar Jara, David Gómez, Patricio Orio, **Agustín D. Martínez**. MODELING THE DYNAMICS OF GAP-JUNCTION PLAQUE ASSEMBLY THROUGH A SELF-ORGANIZING MECHANISM. *International Gap Junction Conference, Ghent, Belgica, 2011.*

4.- Oscar Jara, Isaac García, Jaime Maripillán, Juan Carlos Sáez, Vania Figueroa, Viviana M. Berthoud, Eric C. Beyer and **Agustín D. Martínez**. DEAFNESS-ASSOCIATED CX26 MUTANTS DEMONSTRATE THE IMPORTANCE OF THE FIRST TRANSMEMBRANE DOMAIN IN CONNEXIN OLIGOMERIZATION AND CHANNEL FUNCTION. *International Gap Junction Conference, Ghent, Belgica, 2011.*

5.- V. Figueroa, O. Jara, **A.D. Martínez**, M. Fiori, G. Altenberg, and J.C. Sáez. Connexin Hemichannels in the purinergic signaling and their regulation in ototoxicity. *International Gap Junction Conference, Ghent, Belgica, 2011.*

6.- A.D. Martínez (Speaker). Mutations in Cx26 and its role in genetic hearing loss. Summer course for postgraduate students: *PROGRESS IN NEUROLOGICAL DISORDERS: BASIC AND TRANSLATIONAL RESEARCH. U de Concepción. Concepción, 2011.*

7.- A.D. Martínez (Speakers). How to learn to play the Tsuzumi without becoming deaf in the try ? *NZ National eye centre, Seminar Series, The University of Auckland, NZ,*

2012.

8.- I.E. García, R. Ceriani, J. Maripillán, O. Jara, **A.D. Martínez**. Gain of function of hemichannels produced by aberrant interactions between Cx43 and deafness-associated Cx26. *International Gap Junction Conference 2013, USA, Charleston, 2013.*

9.- Isaac E. García (Speaker), Mauricio Retamal , Oscar Jara , Carlos Gonzalez and **Agustín D. Martínez**. ¿IS THE GAIN OF HEMICHANNEL ACTIVITY A COMMON FEATURE SHARED BY Cx26 SYNDROMIC DEAFNESS MUTANTS?. *Biophysical Society, USA, 2014.*

10.- Bernardo Pinto, Amaury Pupo, Isaac García, **Agustín D Martínez**, Ramón Latorre, Carlos González. The first transmembrane segment of connexins and voltage-dependent gating regulation of hemichannels. *International Gap Junction Conference, Valparaíso, 2015.*

11.- Pavel Prado (Speaker), Oscar Jara, Cristián Aedo, Donald Brown, Álvaro Ardiles, Daphne Marfull, Virginia Olivares, Juan C Saéz, Paul Delano, **Agustín D. Martínez**. Lack of Pannexin 1 alters permeability of cochlear supporting cells and induces sensorineural hearing loss. *International Gap Junction Conference, Valparaíso, 2015.*

12.- Oscar Jara (Speaker), Jaime Maripillán, Fanny Momboisse, Isaac Garcia, Bernardo Pinto, Carlos González, Ana María Cárdenas, **Agustín D Martínez**. Regulation of gap junction channels and hemichannels by actin cytoskeleton and RhoA. *International Gap Junction Conference, Valparaíso, 2015.*

13.- Isaac Garcia (Speaker), Carlos González, Jorge Contreras, **Agustín D Martínez**. Slow deactivation kinetics of hyperactive heteromeric hemichannels formed by Cx26 N-terminus KID-associated mutants and Cx43. *International Gap Junction Conference, Valparaíso, 2015.*

14.- Carolina Flores, Jacqueline Vasquéz, Jaime Maripillán, Tomás Egaña, Donald Brown, Agustín D Martínez. Pannexin and purinergic signaling in fibroblast migration and dermal regeneration. *International Gap Junction Conference, Valparaíso, 2015.*

15.- J. Gonzalez-Casanova, D. Rojas-Gomez, **A.D. Martínez**, S. Dhein. Angiotensin (1-7) induces adipogenesis and down regulation of Cx43 in 3T3-L1 cell line; possible role of p38 and focal adhesion kinase. *International Gap Junction Conference, Valparaíso, 2015.*

16.- Fanny Momboisse, María J Olivares, Ximena Baéz, María J Guerra, Carolina Flores-Muñoz, Juan C Saez, **Agustín D Martínez**, Ana M Cárdenas. Pannexin 1 channels: a

new actor in the regulation of catecholamine release from adrenal chromaffin cells. *International Gap Junction Conference, Valparaíso, 2015.*

17.- Paula Mujica, Oscar Jara, Jaime Maripillan, **Agustín D. Martínez**. Mechanism of deafness mutations associated to the first extracellular loop of Cx26 unveils a new cis interaction properties between connexins. *International Gap Junction Conference, Valparaíso, 2015.*

18.- Claudia Pareja, Tomas Perez-Acle, Yerko Escalona, Jose Antonio Garate, Alejandro Bernardin, **Agustín D. Martínez**, Isaac Garcia, Juan C Saez, Raul Araya, Tien Huynh, Seung-gu Khan, Ruhong Zhou. Is there a voltage-controlled hydraulic gating mechanism in human connexin hemichannels?. *International Gap Junction Conference, Valparaíso, 2015.*

19.- D. Rojas-Gomez, J. Gonzalez-Casanova, S. Dhein, **A.D. Martínez**. Inhibition of 3T3-L1 adipogenesis by Angiotensin II: differential regulation of the gap junction protein Connexin 43 and β -catenin signaling. *International Gap Junction Conference, Valparaíso, 2015.*

20.- Carolina Flores, **Agustín D. Martínez**, Alvaro O. Ardiles. Role of Pannexin-1 in structural plasticity in mouse hippocampus. 2nd FALAN Congress, October 16-20, 2016, Buenos Aires, Argentina.

21.- Ivana Gajardo, Claudia Salazar, Carolina Flores-Muñoz, **Agustín D. Martínez**, Alvaro Ardiles. Lack of Pannexin-1 alters long-term depression and spatial memory flexibility. 2nd FALAN Congress, October 16-20, 2016, Buenos Aires, Argentina.

22.- Pavel Prado, Oscar Jara, Carolina Flores, Jaime Maripillán, **Agustín D. Martínez**. Pannexin 1 modulates the function of the supporting cells of the Organ of Corti. 2nd FALAN Congress, October 16-20, 2016, Buenos Aires, Argentina.

23.- Fanny Mombousse, Ximena Baez, **Agustín D. Martínez**, Ana María Cárdenas (Speaker). Pannexin-1 regulates catecholamine release from neuroendocrine chromaffin cells via functional coupling with the $\alpha 7$ nicotinic receptor. *Symposium: Regulation and function of gap junctions and hemichannels in the nervous system.* 2nd FALAN Congress, October 16-20, 2016, Buenos Aires, Argentina.

24.- **Agustín D. Martínez (Speaker)**, Isaac Garcia, Amaury Pupo, Bernardo Pinto, Oscar Jara, Jaime Maripillan, Carlos Gonzalez. Connexinopathies: a functional and structural glimpse. *Symposium: Regulation and function of gap junctions and hemichannels in the nervous system.* 2nd FALAN Congress, October 16-20, 2016, Buenos Aires, Argentina.

b.- Reuniones Científicas Nacionales

1.- I.E. Garcia, R. Ceriani, O. Jara, J. Maripillan, A. Canales, J.C. Saez, **A.D. Martínez.** Mutations in the N terminus of the Connexin26 and its role in genetic hearing loss. *Reunion Anual Sociedad de Biología Celular de Chile / Pucon, 2010.*

2.- O. Jara, I. García, J. Maripillan, A. Canales, J.C. Sáez, **A.D. Martínez.** ALTERED PERMEABILITY OF GAP JUNCTION CHANNELS AND HEMICHANNELS FORMED BY MUTANTS OF Cx26 RELATED TO NON-SYNDROMIC DEAFNESS. *Reunion Anual Sociedad de Biología Celular de Chile / Pucon, 2010.*

3.- J. Castex, O. Jara, J. Maripillán, C. Estay, **A.D. Martínez.** Regulation of hemichannel permeability by the Carboxyl Terminal domain of Cx43. *Reunion Anual Sociedad de Biología Celular de Chile / Pucon, 2010.*

4.- A. Canales, D. Gomez, J. Maripillan, O. Jara, I. García, P. Orió, **A.D. Martínez.** Modeling the dynamic of Gap-junction plaque assembling through a self-organizing mechanism. *Sociedad de Biología Celular de Chile / Pucon, 2010.*

5.- Agustín D. Martínez. Deafness-associated Cx26 mutants demonstrate the importance of the first transmembrane domain in connexin oligomerization and channel function. *40 years of ion channels. A marriage of convenience. Valparaíso, 2011.*

6.- Agustín D. Martínez. Connexin oligomerization and trafficking. *International Workshop Structure and function of connexin and pannexin channels. Valparaíso, 2012.*

7.- Agustín D. Martínez. Is syndromic deafness a hemichannel disease?. *International Workshop Structure and function of connexin and pannexin channels. Valparaíso, 2012.*

8.- Agustín D. Martínez. ¿ Como conversan las células? *Charla Explora, Villa Alemana, 2012.*

9.- O. Jara, J. Maripillán, I.E. Garcia, J. Ewer, **A.D. Martínez.** ACTIN CYTOSKELETON REGULATION OF Cx26 AND Cx43 HEMICHANNELS. *Reunión anual de la Sociedad de Biología Celular de Chile 2013. Puerto Varas, 2013*

10.- C. Flores, C. Estay, T. Egaña, D. Brown, **A.D. Martínez.** ROLE OF HEMICHANNELS IN FIBROBLAST MIGRATION. *Reunión Anual de la Sociedad Chilena de Biología Celular, Puerto Varas, 2013.*

11.- A.O. Ardiles, C. Flores, J. Ahumada, J.C. Sáez, M. Fuenzalida, **A.D. Martínez**. Loss of pannexin 1 modifies the threshold for synaptic plasticity induction in hippocampus. *Reunión anual de la Sociedad de Biología Celular de Chile. Puerto Varas, 2013.*

12.- Agustín D. Martínez. How to learn to play the Tsuzumi without becoming deaf in the try. *VIII Congreso Iberoamericano de Biofísica - IX Reunión Anual Sociedad Chilena de Neurociencia. Valparaíso, 2013.*

13.- Agustín D. Martínez. Aberrant connexin oligomerization in genetic deafness. *CHILEAN SOCIETY FOR CELL BIOLOGY XXVII ANNUAL MEETING. Puerto Varas, 2013.*

14.- A. Ardiles, C. Flores-Muñoz, **A.D. Martínez**. Pannexin 1 regulates the NMDA receptors trafficking through the modification of actin. *Workshop “Current advances in membrane trafficking: Implications for polarity and diseases” organizado por EMBO, Puerto Natales, 2014.*

15.- Bernardo Pinto, David Baez-Nieto, **Agustín D. Martínez**, Ramón Latorre, Carlos González. Dentification of Residues Involved in Cx26 Hemichannel Slow Gating. *X Annual Meeting. Sociedad Chilena de Neurociencia. Valdivia, 2014.*

16.- A. Ardiles, C. Flores-Muñoz, P. Muñoz, **A.D. Martínez**. PANNEXIN 1 REGULATES BIDIRECTIONAL HIPPOCAMPAL SYNAPTIC PLASTICITY IN ADULT MICE. *X Reunión Anual de la Sociedad Chilena de Neurociencia. Valdivia, 2014.*

17.- P. Mujica, O. Jara, J. Maripillán, **A.D. Martínez**. Mechanism of deafness mutations associated to the first extracellular loop of Cx26 unveils a new interaction property between connexins. *Reunión Anual de la Sociedad Chilena de Neurociencia. Valdivia, 2014.*

18.- P. Prado-Gutierrez, D. Marfull, D. Brown, A. Ardiles, C. Flores, V. Olivares, **A.D. Martínez**. Lack of pannexin 1 in the murine cochlea results in sensorineural hearing loss. *Reunión Anual de la Sociedad Chilena de Neurociencia, Valdivia, 2014.*

19.- Agustín D. Martínez (Speaker). Hyperactive Hemichannels in Syndromic Deafness. Symposium 2. XXXI Reunión Anual SChCF (Sociedad Chilena de Ciencias Fisiológicas). Huilo-Huilo, Septiembre, 2016.

20.- A.D. Martínez (Speaker), J. Maripillán, O. Jara, C. González, I García. MOLECULAR MECHANISM IN SYNDROMIC DEAFNESS ASSOCIATED WITH

MUTATIONS IN CX26 GENE. Symposium: CONNEXINS AND PANNEXINS IN THE NERVOUS SYSTEM PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY. LIX REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD DE BIOLOGÍA DE CHILE. HIPPOCAMPUS, CONCÓN 8,9 y 10 DE NOVIEMBRE DE 2016

III. DIFUSION DE LA INVESTIGACION

III.1.- Organización de Congresos, Simposios y Talleres Nacionales e Internacionales

1.- International Workshop. Structure and function of connexin and pannexin channels. *Valparaíso, 2012.*

2.- International Symposium. 40 years of ion channels. A marriage of convenience. *Valparaíso, 2011.*

3.- Serie de seminarios y cursos Proyecto Mecesup 0804. *Facultad de Ciencias / Auditorio de Farmacia, Valparaíso, 2010.*

4.- Symposium: Role and regulation of channels and hemichannels formed by connexins or pannexins in the nervous system. *IX Annual meeting of the Chilean Society of Neuroscience & VIII Ibero American Congress of Biophysics. Valparaíso, 2013.*

5.- Symposium: “Cell Membrane Channels Made by Connexins or Pannexins are Key Players in Genetic and Acquired Diseases”. *CHILEAN SOCIETY FOR CELL BIOLOGY XXVII ANNUAL MEETING. Puerto Varas, 2013.*

6.- International workshop. Biophysic of Hemichannel and Gap Junction Channels: A Theoretical and Practical Training. *PUC-Santiago/UV-Valparaíso 2015 (24 a 27 de Marzo).*

7.- International Gap Junction Conference 2015. *Valparaíso, 2015 (<http://cinv.uv.cl/igjc2015/>)*. Este es un evento de envergadura mayor, la principal reunión Internacional sobre las “Gap Junctions” que se hace cada dos años alternado entre USA y Europa, por lo que es la primera vez que se hace en el hemisferio sur. Al evento asistieron cerca de 200 investigadores mayormente extranjeros. La postulación para la realización de este congreso en Chile se presentó en la conferencia del 2012 en la ciudad de Charleston donde la mayoría de los asistentes eligió la opción de Valparaíso por sobre las opciones de Europa y Asia, constituyéndose ello en un gran logro y reconocimiento para nuestro grupo.

III.2.- Miembro de Paneles de Evaluación Científica

1.- Miembro del grupo de estudio de **Biología 2 de FONDECYT** (2015-Presente). Este grupo se encarga de evaluar proyectos de postdoctorado, iniciación y regulares. Esta actividad es una gran carga de trabajo, implica viajar a Santiago uno a dos días a la semana desde Junio hasta Diciembre, debemos revisar los proyectos asignados, discutirlos ante el panel de estudio y generar los informes respectivos. Por otro lado, este grupo debe revisar y hacer los informes de seguimiento o finales de los proyectos vigentes o finalizados, respectivamente. Al menos por medio año esta actividad toma por lo menos un día a la semana.

IV. DOCENCIA

IV.1.- Docencia de Pre-grado

a.- Curso de Biología Celular e Histología (LCBQ122; 4,5 hrs semanales) para Licenciatura en Ciencias (Coordinación compartida con Dr. Eduardo Couve; mis actividades en este curso cubren cerca del 25-30 % del curso).

La asignatura BIOLOGIA CELULAR E HISTOLOGIA forma parte del Plan de Estudios que se imparte a los alumnos de primer año de la Carrera de Licenciatura en Ciencias. A través del conocimiento de la célula el estudiante incorpora conceptos fundamentales para su formación como científico. La Biología Celular representa una de las áreas con mayor progreso e impacto en las ciencias básicas. En este curso se estudian los conceptos fundamentales de la biología celular con énfasis en las principales líneas de investigación de esta ciencia, desde la estructura de organismos unicelulares alcanzando la comprensión de la organización molecular que permite que las células se organicen en tejidos en los organismos pluricelulares. A través de actividades tanto teóricas como prácticas el alumno tendrá la oportunidad de comprender los principios fundamentales de la evolución, organización, funcionalidad y dinámica de la célula, como también principios básicos de organización tisular.

El objetivo general del curso es conocer los conceptos modernos de la biología celular e histología y las estrategias experimentales utilizadas para su estudio. Lo anterior con el fin de que los estudiantes obtengan una base sólida sobre la cual puedan no solo reconocer los principales concepto de la biología celular, sino además, aplicar éste conocimiento para resolver problemas. Finalmente, los estudiantes contarán con herramientas que les permitan relacionar e integrar problemas de organización, función y dinámica celular, con otras disciplinas de su Plan de Estudios.

Objetivos específicos del Curso:

- Conocer la estructura y organización funcional básica de células animales.
- Reconocer niveles de organización de los subcomponentes celulares, como se organizan, forman y estructuran los tejidos.
- Entender las estrategias experimentales modernas de la biología celular e histología.
- Desarrollar en el alumno un lenguaje conceptualizado que le permita exponer y analizar en forma crítica diversos aspectos de los fenómenos biológicos en el ámbito celular y molecular.



Tópicos específicos de mis clases en LCBQ122:

- **Investigación en Biología Celular**, Microscopía (óptica, electrónica, confocal), Técnicas de Marcaje (histoquímicas, radiomarcaje, inmunocitoquímicas, proteínas fluorescentes). Concepto de Fluorescencia. Técnicas Citológicas
- **Membranas Biológicas**. Conceptos de Membranas. Estructura de las membranas. Modelo Mosaico Fluido. Componentes moleculares; asimetría y fluidez. Proteínas de membrana. Bombas, canales y transportadores. Concepto de permeabilidad y transporte. Transporte de Proteínas de Membrana. Homeostasis Celular. Relación entre el Potencial de Membrana y los Gradientes de concentración de iones.
- **Comunicación Célula-Célula**. Tipos de comunicación celular, hormonal, paracrina, autocrina y mediante uniones en hendidura. Receptores acoplados a proteína G. Adaptación de los receptores. Señalización desde la superficie celular. Factores de crecimiento y citoquinas. Proteínas quinasas y fosfatasa. Receptor tirosina quinasa, Ras y MAP quinasas.
- **Citoesqueleto**. Forma celular y movimiento. Componentes del Citoesqueleto: Microtúbulos (MTs): (centrosoma, centros organizadores, proteínas motoras (dineína y kinesina), proteínas asociadas a los microtúbulos (MAPs). Microfilamentos (mf): Organización de proteínas contráctiles en células musculares y no musculares. Actina y Miosina. Motilidad celular. Tejido muscular (fisiología de la contracción muscular) Filamentos Intermedios (FI): Rol y Expresión en diferentes tipos celulares.
- **Ciclo de vida de la Célula**. Estados Celulares y Poblaciones Celulares. Células Troncales. Regulación de la Proliferación Celular. Mitosis. Diferenciación celular.
- **Tejido Nervioso**. Desarrollo y Función. Sinapsis químicas y eléctricas. Exocitosis de neurotransmisores.
- **Actividad Práctica**. *Técnicas de cultivo celular y detección de proteínas en células vivas*. Técnicas de cultivo celular (cultivo de líneas celulares HeLa y P19). Visualización de células vivas en microscopio de contraste de fases (células en cultivo). Detección de proteínas mediante inmunofluorescencia indirecta en cultivos celulares fijados. Visualización de proteínas en tejido vivo mediante tag fluorescentes.

- **Actividad Práctica.** *Electroforesis e Inmunoblots (DEMOSTRACION).* Preparación de muestras y cuantificación de proteínas mediante técnicas colorimétricas. Espectrofotometría. SDS-PAGE e inmunoblots (Westernblots) de una proteína de membrana.

***b.- Curso de Métodos Científicos para la licenciatura (LCBQ 125; 1,5 hrs semanales).
Coordinador del curso y único profesor.***

La actividad académica “Curso Métodos Científicos” pretende entrenar al estudiante en la lectura y discusión de la literatura científica. Esta actividad, más que un Curso, es más bien un Taller donde se combinarán exposiciones teóricas breves con una serie de ejercicios prácticos guiados basados principalmente en la lectura y la discusión y/o exposición de artículos científicos (papers) seleccionados y la identificación en ellos de los diversos aspectos que caracterizan los artículos científicos. Con el fin de realizar un trabajo relevante para el estudiante, se analizarán trabajos que han dado origen a los premios nobel de medicina. Se abordará, también, el problema de la escritura científica. Por lo anterior, a comienzo del curso se asignará a cada estudiante un tema sobre el cual deberá realizar una tesina. Es decir, un trabajo de investigación bibliográfico a partir del cual el alumno deberá proponer una pregunta importante que aún quede por resolver en esa área, debiendo proponer una hipótesis, posibles estrategias experimentales y resultados posibles los cuales deberán ser discutidos. *Objetivo General:* Que el estudiante logre identificar los principales elementos de un artículo científico tipo: problemática, hipótesis, objetivos, estrategia experimental, resultados relevantes, y que aprenda las nociones de cómo plantear y escribir un proyecto científico, aspecto que será reforzado en cursos más avanzados.

El curso esta dividido en dos etapas o unidades.

- **Lecturas críticas (70 % del curso):** *Objetivos específicos:* Lectura y la discusión y/o exposición de artículos científicos (papers) seleccionados y la identificación en ellos de los diversos aspectos que caracterizan los artículos científicos. Por lo tanto el alumno deberá identificar la problemática, la (o las) hipótesis, los objetivos, la estrategia experimental, los resultados relevantes y las principales conclusiones derivadas de ellos. *Contenidos teóricos:* Con el fin de realizar un trabajo relevante para el estudiante, se analizarán trabajos que han dado origen a los premios nobel de medicina o química. *Evaluación:* Pruebas de los artículos discutidos en clases y participación en clases y aporte a la discusión.
- **Tesinas (30% del curso):** *Objetivos específicos:* Desarrollar habilidades para la escritura científica. *Contenidos teóricos:* A comienzo del curso se asignará a cada estudiante un tema sobre el cual deberá realizar una tesina. Es decir, un trabajo de

investigación bibliográfico a partir del cual el alumno deberá proponer una pregunta importante que aún quede por resolver en esa área, debiendo proponer una hipótesis, posibles estrategias experimentales y resultados posibles los cuales deberán ser discutidos. *Evaluación:* Presentación de un informe escrito y defensa oral.

c.- Curso Optativo de la mención Biología. Biología Celular Experimental (4,5 hrs semanales). Coordinador del Curso y único profesor.

La actividad académica “Biología Celular Experimental” es un curso electivo de especialidad de 4.5 h semanales para estudiantes de licenciatura en Ciencias Biológicas. Este curso tiene como objetivo profundizar en alguno de los tópicos más importantes de la biología celular. Para ello se organiza el trabajo en cinco temas, ej: 1.- proliferación-diferenciación-muerte celular, 2.- mecanismos de transporte sub-celular de organelos y proteínas, 3.- adhesión celular y migración celular y, 4.- Vías de señalización y comunicación celular (ej: mecanismos de secreción y uniones en hendidura). Se pueden sacar o incorporar nuevos tópicos dependiendo del interés de los alumnos. Por cada tema hay una clase introductoria y luego sesiones de discusión de artículos. Nos detendremos en entender las diferentes técnicas usadas desde la teoría y la práctica. El curso incluye una actividad práctica específica a elección del estudiante que tiene como objetivo que el estudiante se familiarice con técnicas de biología celular (ej: cultivo de tejidos, microscopia de fluorescencia, TIRF, detección y cuantificación de proteínas específicas, etc). Uno de los objetivos más importantes es entrenar al estudiante en la lectura y discusión de la literatura científica. Por lo que las clases teóricas se complementan con discusión de artículos científicos y trabajo experimental en donde se pone especial énfasis en las estrategias experimentales. Se aborda, también, el problema de la escritura científica. Por lo anterior, los estudiantes deben entregar un informe del práctico, tipo paper. Es decir, un trabajo de investigación bibliográfico complementario al experimental, a partir del cual el alumno deberá proponer una hipótesis, la estrategias experimental utilizada (incluye justificación) resultados y discusión. *Objetivo General:* Profundizar en aquellos tópicos de la biología celular que tienen mayor relevancia y proyección. Identificar las principales estrategias experimentales utilizadas para estudiar cada uno de estos tópicos. Al finalizar el curso se espera que el alumno sea capaz de elaborar una estrategia experimental propia ante una pregunta de biología que requiera de metodologías de la biología celular. *Evaluación:* Pruebas (50%), Discusión de Artículos (25%), Práctico (25%).

d.- Dirección de Tesis de Pre-grado

- 1.-** Rodrigo Acuña. Determinación del dominio de transmembrana implicado en la homooligomerización de conexinas 43 y 26 mediante la técnica de TOXCAT. Bioquímico, PUCV. 2007
- 2.-** Vania Figueroa. Efectos del ácido retinoico y el factor neurotrófico ciliar sobre el patrón de expresión de connexina43 y sus consecuencias en la diferenciación neuronal de células P19. Bioquímico, PUCV. 2007
- 3.-** Carla Pacheco. Regulación de la neurogénesis en células del epitelio olfatorio dependiente de la vía de comunicación intercelular mediada por Uniones en Hendidura. Bioquímico, PUCV. 2007
- 4.-** Daniela Correa. Papel del C terminal en la formación y permeabilidad/selectividad de Uniones en Hendidura de Cx43 y Cx45. Bioquímico, PUCV. 2007
- 5.-** Oscar Jara. Efectos de mutaciones de la Conexina 26, causantes de sordera genética, sobre el tráfico y formación de Uniones de Hendidura. Bioquímico, PUCV. 2010
- 7.-** Catherine Estay. Papel de Cx43 en el desplazamiento de Fibroblastos embrionarios. Licenciatura en Biología/Química-UV. 2011.
- 8.-** Carolina Flores. Rol de hemicanales de Panexina 1 en la migración celular de fibroblastos dérmicos. Licenciatura en Biología/Química-UV. 2013
- 9.-** Paula Mujica. Mechanism of syndromic mutations located in the extracellular loop of Cx26. Undergraduate Biochemistry degree PUCV. 2015

IV.2.- Docencia de Postgrado

1.- Doctorado en Neurociencia. En curso troncal enseño los siguientes tópicos:

a.-*Síntesis de Proteínas:* Comparación del proceso de síntesis de proteínas en organismos eucariota y procariotas. Estructura y función del mRNA y RNA de transferencia. Estructura y función del Ribosoma. Regulación de la función ribosomal. Regulación de la síntesis de proteínas. RNA de doble hebra, RNA de interferencia, DICER y RISK. Mecanismos de acción de los antibióticos. Circularización del RNAm. Los estudiantes deberán estudiar los conceptos básicos desarrollados en los textos clásicos (como “Genes”) antes de asistir a la clase.

b.-*Sinápsis Eléctricas:* Biología Molecular y biofísica de las Uniones en Hendidura. Oligomerización de Connexinas y formación de hemicanales y de Uniones en Hendidura. Acoplamiento eléctrico en células excitables. Mutaciones dominantes y recesivas de conexinas asociadas a sordera genética. Mecanismos de hiperactividad de Hemicanales en Sordera Sindrómica. (Clase, análisis de papers / discusión)

c.-*Neurogénesis:* Destino y determinación celular (señales extrínsecas/señales intrínsecas). División celular asimétrica. Neurogénesis in vitro. Uso de líneas celulares para estudiar diferenciación neuronal. Células troncales de cerebro (embrionarias y adultas). Análisis de genes que causan la diferenciación de una neurona a partir de una célula progenitora. Uso de células troncales en terapias de regeneración.

2.- Magister en Neurociencia:

a.- *Conexinopatías; Enfermedades genéticas asociadas a mutaciones de conexinas (curso de 4-6 créditos):* Curso teórico práctico en base a clase y lectura y discusión de artículos.

- Neuropatía demielinizante de Charcot-Marie-Tooth (mutaciones en Cx32)
- Cataratas congénitas (mutaciones en Cxs 50 y 46)
- Enfermedad del desarrollo con malformación cráneo faciales ODDD (mutaciones en Cx43)
- Sordera genética de tipo no sindrómica y sindrómica (mutaciones en Cx26 y Cx31)

- Unidad de Investigación sobre caracterización funcional de mutantes de Cxs asociados a enfermedades (para alternativa de seis créditos). Dye Coupling, Dye uptake, mediciones electrofisiológicas mediante técnicas de fijación de voltaje en células.

b.- Curso Microscopía del Siglo XXI. Tópicos:

Teoría de la fluorescencia. El microscopio de fluorescencia

- Bases físicas de la fluorescencia
- Fluoróforos y sus propiedades
- Tipos de iluminación convencional: Lámparas de mercurio, de xenon y LEDs
- Filtros y cubos
- Iluminación con laser
- El microscopio confocal con barrido laser
- El microscopio confocal con discos de Nipkow
- Detectores para microscopia de fluorescencia

Microscopia de fluorescencia avanzada

- Aplicaciones de la microscopia de fluorescencia en la detección de señales biológicas
- Microscopía TIRF, FRAP, FRET y L-RET
- Microscopía de super-resolución (STED)

Práctico II: Microscopía TIRF

Práctico III: Microscopía confocal

c.- Curso Metodología experimental en Neurociencia. Tópicos:

Electroforesis y Westernblot:

- Preparación de las Muestras. Evitar degradación de las muestras, desfosforilación u otras modificaciones post-traduccionales de las proteínas.
- Cuantificación de la cantidad total de proteínas de la muestra. Métodos colorimétricos (ej: Bradford), espectrofotómetro y ley de Lambert-Beer. Métodos fluorescentes (ej: Cubit). Confección de curva estándar cálculo de concentración.

- Electroforesis en gel, ya sea por masa (SDS-PAGE) y/o carga (gel bidimensional). Acrolamida / bis acrilaida, catalizadores, etc. SDS-PAGE (electroforesis en geles de poliacrilamida y SDS). Geles discontinuos y sistemas de tampones para gel concentrador y separador (Tris-HCl pH 6,8; pH 8,8). Estimación del peso molecular y la composición de subunidades.
- Electrotransferencia de proteínas a membranas (ej: celulosa).
- Anticuerpos. Conceptos de especificidad, afinidad, reacción cruzada, reacción inespecífica, solución bloqueadora, etc.
- Métodos de visualización y cuantificación colorimétricos y quimioluminiscencia.

Microscopía óptica de fluorescencia:

- Propiedades de la luz (color, reflexión, refracción, transmisión).
- Conceptos básicos de óptica y microscopía. Magnificación, tipos de objetivos, corrección esférica, corrección cromática, ley de Abbe, apertura numérica, límite de resolución del microscopio.
- Instrumentación y partes de un microscopio.
- Conceptos básicos de Fluorescencia. Diagrama de Jablonski, Corrimiento de Stokes, estado triplete, fosforescencia, tiempo de vida de la fluorescencia, anisotropía, eficiencia cuántica, relajación no radiante, fotoblanqueo.
- Microscopio de Fluorescencia convencional. Epifluorescencia, filtros y epicubo, detectores CCD y CMOS, concepto de pixel, binning, resolución vs sensibilidad.
- Microscopía Confocal. Primer diseño de Marvin Minsky, concepto de Pinhole, Laser, detectores Fotomultiplicadores, barrido laser, formación de la imagen, resolución axial/transversal, deconvolución y reconstitución 3D.
- Microscopía TIRF. Angulo crítico, formación de onda evanescente, límite de la onda evanescente.
- Software de adquisición, análisis y presentación de imágenes.

3.- Dirección de Tesis de post-grado

- *Jorge Castex.* Papel del carboxilo terminal en la funcionalidad y permeabilidad de hemicanales de Cx43. (Magister en Neurociencia, UV; Tutor).
- *Miguel Fuentes.* Papel de la comunicación intercelular mediada por uniones en hendidura y hemicanales durante el proceso de diferenciación de células madres de piel aulta. (Magister en Neurociencia, UV; Tutor). 2016
- *Ricardo Ceriani.* Caracterización de la mutante Cx26N14Y y su efecto en la formación y funcionalidad de Uniones en Hendidura y Hemicanales formados por las connexinas 26 y 43 (Magister en Neurociencia, UV; Tutor). 2016
- *Jaime Maripillán.* Papel del citosqueleto en el ensamblaje y tráfico de Hemicanales y Uniones en Hendidura. (Magister en Neurociencia, UV; Tutor). 2016
- *Carolina Flores.* Regulación de la plasticidad neuronal estructural por Panx1. (Magister en Neurociencia, UV; Tutor). 2016
- *Vania Figueroa.* Role of connexin 26 hemichannels in the regulation of intracellular calcium signal induced by activation of purinergic receptors, under physiological and pathological conditions. (Doctorado en Neurociencia; Co-Tutor). 2013
- *Arlek Gonzalez.* Dynamin-2 regulates exocytosis in adrenal chromaffin cells through a mechanism that involves actin polymerization (Doctorado en Neurociencia). 2013.
- *Isaac Garcia.* Role of the Amino Terminus of Cx26 in the regulation of channel oligomerization and function. (Doctorado en Neurociencia). 2014
- *Oscar Jara.* Regulation of gap junction channels and hemichannels by actin cytoskeleton and RhoA. (Doctorado en Neurociencia). 2016

Miembro invitado a más de 20 comités de Tesis de Doctorado y Magister

V. Trabajo Administrativo

a.- Director del Programa de Magister en Ciencias, Mención Neurociencias, Universidad de Valparaíso. 2012-presente.

Esta actividad ha representado un esfuerzo importante de mi parte en funciones de coordinación, supervisión, procesos de acreditación, evaluación de cursos, difusión, selección de postulantes y seguimiento de estudiantes, etc. Representando una parte significativa de mi jornada laboral, aproximadamente un promedio de 90 min diarios, pero hay ocasiones, como en los períodos de postulación y de presentación de Unidades de Investigación y defensas de proyectos de tesis, en los cuales le dedico el día completo. Antes de asumir como director de este programa, participé como miembro del comité en el proceso de acreditación, junto con el director de ese momento (Dr. Esteban Aliaga) y los otros colegas de aquel comité, logramos una acreditación de 8 años, una de las más exitosas de nuestra Universidad. Por lo que las metas que me tracé para el desarrollo del programa tienen que ver, no solo con mantener el nivel de acreditación, sino que con mejorar los aspectos que fueron cuestionados, como mejorar el número y calidad de los postulantes, aumentar la visibilidad del programa, generar las bases para articular el Magister con el pre-grado y con el Doctorado, sistema de becas, etc. Para ello reforzamos la visibilidad de nuestro programa, mediante acciones de difusión, página web, medios publicitarios en diarios y revistas, presentación de poster y folletos en reuniones científicas y en otras Universidades de la Región y el País. Estamos en proceso de cambios de reglamentos de los programas para poder reglamentar la articulación entre el Magister y el Doctorado en Neurociencia. Creamos un sistema de becas de exención de aranceles para que estudiantes de nuestra Licenciatura en Ciencias puedan hacer el Magister sin costo, además incorporamos cursos de la malla del Magister como cursos electivos para la licenciatura, favoreciendo la articulación entre ambos programas. Además, creamos un sistema de Becas de exención de la mitad del arancel para estudiantes que hayan cumplido con requisitos mínimos de aprobación de cursos y entrega de proyectos de tesis en fechas límites, eso para incentivar el desarrollo más rápido de tesis. También con fondos propios hemos otorgado becas para que nuestros alumnos en tesis presenten su trabajo en congresos nacionales e internacionales. Lo anterior ha permitido incrementar significativamente el número de postulantes, el que en los últimos 4 años hemos tenido un promedio anual de 30 postulantes, de los cuales hemos aceptado a la mitad, después de un proceso de evaluación que consiste en la discusión de un artículo, entrevista, y análisis del CV por parte del Comité académico. Prueba del éxito de nuestros estudiantes es el aumento significativo en el otorgamiento de becas CONICYT para nuestros estudiantes, que en los últimos 4 años ha beneficiado a cerca de un 30 % de nuestros estudiantes. Aún así tenemos mucho que mejorar como la tasa de graduación, que aún es baja, cercana al 50%, y acortar el periodo de tesis. Dejaré la dirección del Magister este año, ha sido demasiado tiempo en esta actividad, que lo he hecho con cariño pero que le ha quitado muchas energías a mi investigación, además

corresponde que otro colega tenga la oportunidad de hacer su aporte, sin embargo, continuaré a cargo del proceso de acreditación que debe hacerse el próximo año ya que tengo esa responsabilidad.

b.- Miembro del Comité académico de la Licenciatura en Biología y Química, Universidad de Valparaíso. 2010-2015.

Reuniones mensuales, y en ocasiones su director alterno.

c.- Proyectos Institucionales

- **PROGRAMA MECESUP2. FONDO DE INNOVACIÓN ACADÉMICA 2008. UVA0804, Consolidación Del Programa de Doctorado en Ciencias mención Neurociencias con miras a su internacionalización.** \$ 181.000.000. Recursos se gastan en becas (4-5 estudiantes), movilidad estudiantil y visitas de especialistas. Director Alterno (a cargo de escritura, postulación y administración). Por motivos estratégicos para efectos de postulación a este concurso se acordó que el Director del proyecto fuera el Dr. Ramón Latorre, pero en términos de ejecución estaba a mi cargo.
- **PROGRAMA MECESUP2. FONDO DE INNOVACIÓN ACADÉMICA 2008. UVA0805, Creación de un Laboratorio de Microscopía Avanzada de Fluorescencia.** \$ 203.300.000. Se adquiere un microscopio Confocal y un microscopio TIRF laser. Director Alterno (participo en escritura y postulación).