

Esta es una versión posterior al libro: Por los caminos de Leloir, Biblos 1994, en el que se sintetizan algunos de los puntos centrales del análisis conceptual de la obra de Leloir. Fue expuesta como ponencia a las Jornadas Bariloche de Filosofía del año 1995.

RACIONALIDAD TEÓRICA Y SIMBÓLICA EN LA CIENCIA DE LUIS LELOIR

Dr. César Lorenzano

En esta ocasión, no voy a hablar de racionalidad en general, sino de los patrones específicos de racionalidad en un científico argentino, el premio Nobel de Química Dr. Luis F. Leloir. Se encuentran ocultos en unos desgastados tomos de Memorias de la Fundación Campomar, que recopilan una sucesión de escritos desde que asumiera su dirección en 1947 hasta su muerte.

Son artículos densos, compactos, para expertos.

Nada conocemos de ellos, por fuera de algunas precisiones con las que nos ilustraron los medios de comunicación en su momento, en las que se habla del metabolismo de los hidratos de carbono, o de cosas más herméticas como "UDPG", "galactoquinasa" o "glucosa-1-6-difosfato",.

Su análisis nos aleja de las discusiones meta-teóricas, para adentrarnos en los matices, las inflexiones del pensamiento real de Leloir. Su racionalidad.

Es probable que la imagen de la ciencia que se obtenga difiera de la que exhiben los libros de textos, fuente habitual de los análisis epistemológicos, y de los escritos de divulgación para neófitos.

Sin discutirlo mayormente, voy a emplear como criterio de racionalidad la posibilidad que estos escritos sean modelo -en el sentido matemático- de alguna estructura de análisis forjada por una comunidad epistémica reconocida. No cualquier estructura, sino aquella que resulte más adecuada, más ajustada al material científico.

Las primeras opciones, dado que a primera vista pareciera que cada uno de ellos hiciera referencia a cientos de investigaciones independientes, separadas entre, era emplear la estructura historiográfica descriptiva, o bien, ya más en tono epistemológico, narrar una historia racional de problemas y soluciones aisladas, a la manera hipotético-deductivista.

No pareciera que decimos gran cosa acerca de la racionalidad de un científico si nos limitamos a un relato centrado en la sucesión de las fechas de las publicaciones, los títulos de los artículos -con indicaciones acerca de los tópicos estudiados-, los nombres de los autores.

Una estructura hipotético-deductivista, en cambio, permitía señalar con precisión en cada artículo, el problema inicial, las hipótesis para resolverlo, y qué dicen las experiencias realizadas acerca de su corrección. Una racionalidad epistémica ampliamente aceptada.¹

Sin embargo, tampoco parecía satisfactoria. Las hipótesis, puestas unas al lado de las otras, formaban un orden temporal, histórico, que dejaba por fuera del análisis la íntima unidad que se percibía tras la lectura de los artículos. Dejaba por fuera su nexo racional.

No eran estas las únicas alternativas. Existía la posibilidad que los artículos no describieran investigaciones aisladas, sino que fuera posible rastrear entre ellos un hilo conductor que los solidifique en una secuencia ordenada de investigaciones, salvando el ²divorcio a que nos obliga la historiografía descriptivista o el hipotético-deductivismo.

Podríamos estar ante la presencia de un proyecto de investigación personal, inscripto en las condiciones de posibilidad de un paradigma ya constituido y aceptado.

Vamos a sostener que éste es el caso. Que el paradigma en cuestión está constituido por el conocimiento bioquímico, con las peculiaridades propias de esa especial bioquímica del cuerpo humano, que intenta explicar en profundidad los mecanismos de un funcionamiento estudiado exhaustivamente por la fisiología.

A fin de mostrar la razonabilidad de este último enfoque, que permite entender la coherencia interna, la racionalidad de los escritos de Leloir, presentaremos brevemente:

- i. los constituyentes y la organización lógica del paradigma bioquímico;
- ii. la inflexión y la direccionalidad que le impone el estudio de las transformaciones de las sustancias químicas en el organismo humano, bajo la guía de los estudios fisiológicos, y que lo hacen distintivo frente a otros sectores del paradigma -la bioquímica del cuerpo humano, con sus propios núcleos problemáticos y sus propias necesidades-;
- iii. el análisis de un artículo fundacional, aquél en el que narra el descubrimiento de la coenzima de la fosfoglucomutasa, y el de las investigaciones posteriores hasta llegar al descubrimiento del UDPG;
- iv. el *sentido* que es posible leer en las rutas metabólicas elegidas por Leloir.

1. LA BIOQUÍMICA. UN PARADIGMA.

Hacia principios de siglo, la química orgánica estaba lo suficientemente madura como para haber realizado en gran medida su gran intento teórico: trazar un "mapa" detallado de la constitución química de los organismos vivos. Se sabía cuáles eran sus sustancias más complejas, y cuáles las más elementales. No exhaustivamente, por supuesto. Pero sí tan

acabado como para que hubiera llegado el tiempo de resolver otros interrogantes, fundamentalmente cómo se transformaban unos en otros en el interior del organismo. Había llegado el tiempo de preguntarse por el *metabolismo* de las sustancias.

Las respuestas van a ser elaboradas por fuera de la química orgánica, en una disciplina científica nueva, nacida de sus raíces, y que acepta todos sus postulados y hallazgos como conocimiento propio, presupuesto. Se trata de la bioquímica, un nuevo paradigma, distinto al de la química orgánica, y sin embargo, tan cercano a ella.

El primer caso, el primer ejemplo paradigmático -en el sentido kuhniano- de una investigación exitosa en la que intervienen todos los factores que definen a la bioquímica es el que explica la fermentación alcohólica del jugo de uva cuando se le agrega levadura, conocida desde tiempo inmemorial, y que se atribuía a una supuesta “acción vital” de esta última.

En el siglo XVIII, la química orgánica había precisado qué elementos intervenían en esta fermentación, y cuáles eran sus transformaciones químicas.

Se sabía que los azúcares del jugo de uvas -glucosa-, al desdoblarse bajo la acción de la levadura, daban origen a un alcohol -etanol-, y a un gas que era el responsable de la espuma típica de la fermentación -el dióxido de carbono-. También se sabía que la levadura estaba formada por pequeñas células.

Con la bioquímica, se definiría el *mecanismo* por medio del cuál sucedía.

Lo haría por medio de una serie de investigaciones encadenadas, de tal manera que luego de concluidas, quedaría terminado un núcleo problemático, y se abriría un amplio panorama de investigaciones que seguirían los caminos abiertos por estos pasos primeros.

Buchner, de manera casi casual, demuestra que la fermentación no era originada por la acción de las células vivas que formaban la levadura, y con ello da pie a las investigaciones posteriores.

Sencillamente, comprueba que prensando levaduras, obtiene un jugo que provoca una fermentación idéntica a la que causaban éstas. Como aquí ya no hay células, excluye simplemente que sean su causa, y postula que se trata de una sustancia que se encuentra presente en estos microorganismos, pero que no se identifican con ellos. La denomina *enzima*.³

Posteriormente, Harden y Young filtran con una membrana el jugo proveniente de prensar la levadura, y encuentran que está integrado dos tipos de moléculas: unas grandes, que quedan retenidas en la membrana, y otras más pequeñas que la traspasan.

Ninguna de ellas por separado tenía actividad fermentativa o de otro género sobre la glucosa, aunque la recuperan al juntarse.

Con la obra de estos autores han quedado simultáneamente estipulados los elementos del paradigma bioquímico, y su primer modelo exitoso de aplicación, del que no se puede desprender bajo riesgo de ser incomprensible, metafísico, no empírico. A ellos deberán parecerse las demás aplicaciones del paradigma, tanto en su aparato conceptual, como en la índole de lo que debe explorarse.⁴

Se había pasado por las siguientes etapas del conocimiento de un mismo fenómeno, la fabricación de vino a partir del jugo de uvas:

i. desde tiempos inmemoriales

Jugo de uvas + levadura = vino + espuma de gas

ii. una vez que el conocimiento químico puede identificar a cada uno de estos componentes, la fórmula del lenguaje común anteriores es reescrita de la siguiente manera:

glucosa + levadura = etanol + dióxido de carbono (CO₂)

En esta etapa, todavía se piensa que la transformación es debida a la acción vital de esos pequeños seres vivos, esos organismos unicelulares que son las levaduras. El que la reacción se produzca con jugo de levadura sin células, da lugar al nacimiento de la bioquímica.

iii. ahora la fórmula da razón de las transformaciones apelando a nuevas sustancias químicas, responsables del metabolismo estudiado:

glucosa + (enzima + coenzima) = etanol + dióxido de carbono

Pero no se trata únicamente de la transformación del jugo de uvas en vino y gas. Una vez descubierto este mecanismo enzimático de transformaciones, los científicos perciben que la misma estructura que lleva de unas sustancias químicas a otras mediante la acción de las enzimas y coenzimas, puede ser aplicado al casi infinito universo de las transformaciones químicas que ya se conocían, o incluso a las que pudieran hacerse en el futuro.

Esta apuesta de la comunidad científica a que no se encontraban frente a un descubrimiento aislado, sino frente a un modelo de cómo resolver un sinnúmero de problemas, transforma al descubrimiento de Buchner, Harder, Young y Von Euler en un ***paradigma***, un programa de investigación que abría un mundo de futuras investigaciones exitosas.

El éxito con el que encaran la tarea, confirma la justeza de la apuesta primera.

Si ahora especificamos para la bioquímica los elementos que mencionáramos en general, tendremos que:

i. las entidades que pueblan el universo de investigación de la bioquímica -aquellas cosas de la realidad a las cuales investigar-, son sustancias químicas orgánicas: glucosa, etanol, dióxido de carbono;

- ii. las preguntas legítimas que deben hacerseles son cómo se efectúan las transformaciones de unas en otras: la glucosa en etanol y dióxido de carbono;
- iii. las respuestas consisten fundamentalmente en encontrar las enzimas, y eventualmente si las hubiera, las coenzimas que las provocan;
- iv. los medios idóneos para explorar este universo y para justificar las respuestas que se proponen, son los propios del análisis físico y químico: en nuestro primer modelo, prensar la levadura, separar elementos por diálisis, probar su respuesta al calor, aislar e identificar elementos químicos.

Pues bien. La labor de Leloir se inscribe en el desarrollo del paradigma bioquímico, en esta búsqueda de los mecanismos de las transformaciones metabólicas. En este sentido, será un científico de *ciencia normal*, no un científico *revolucionario*, instaurador de un paradigma. Inscribirá en él uno de sus períodos más brillantes.⁵

A partir de esta constatación, de este situar sus investigaciones en la cadena de trabajos que desarrollan un paradigma, es como adquieren transparencia, racionalidad. Esa lenta, acumulativa labor paradigmática, será, precisamente la que realice en sus cincuenta años con la bioquímica. Durante ese lapso investigará los mecanismos de las transformaciones de las sustancias químicas, determinadas por enzimas y coenzimas, a las que localizará en su individualidad y en su composición química. En principio, una enzima para cada cambio metabólico estudiado, tal como lo plantea el modelo inicial de la ciencia bioquímica.

Con algunas premisas y complejidades adicionales que surgen de la especial bioquímica que encara: la que ocurre en el organismo humano, si se siguen las transformaciones de las sustancias químicas desde que son ingeridas hasta su total utilización o excreción.

Digamos primeramente que en este caso especial, la bioquímica no sigue sin más lo indicado previamente por la química orgánica. Su objetivo es continuar y profundizar los hallazgos de la ciencia fisiológica, a la que brinda, de esta manera un fundamento profundo, más sólido.

Por este motivo la bioquímica humana no explora de manera azarosa las transformaciones de cualquier sustancia química. Parte, por supuesto, de las sustancias que ha encontrado la química orgánica en los organismos vivos, pero sigue las indicaciones de la fisiología, que le señala las rutas metabólicas que deben estudiarse. La direccionalidad de las transformaciones han sido estudiadas previamente por esta disciplina, que "sabe", por ejemplo, que los hidratos de carbono circulan desde los alimentos a los intestinos, de allí a la sangre, luego al hígado y los músculos, esperando para ser transformados en energía.

La bioquímica, en sus investigaciones, recorre la ruta trazada previamente por la fisiología, enriqueciéndola con nuevas sustancias, y explicando de una manera más básica la índole de las regulaciones metabólicas en el interior del organismos vivo.

Esto a su vez genera una problemática nueva: la de demostrar que las sustancias y los mecanismos hallados *in vitro* -en el laboratorio-, tienen correspondencia, coinciden con los que se dan efectivamente en el organismo vivo.

A nuestra lista de cuatro componentes del paradigma bioquímico debemos agregar, si queremos comprender la bioquímica de Leloir, en el punto *ii* una cláusula que especifique que las transformaciones que deben estudiarse de preferencia son las que indica la fisiología, y además un punto extra, *v*, que exprese la necesidad de demostrar experimentalmente que los mecanismos de laboratorio ocurren de la misma manera en el organismo vivo.

Si tenemos presente estos cinco puntos del paradigma, estamos en condiciones de encontrar la racionalidad más profunda, el hilo conductor que siguen las publicaciones de Leloir, aquél que las transforma de escritos independientes, en secuencia organizada, sólida, en la que se resuelven sucesivamente los distintos puntos problemáticos que plantea el paradigma.

Pueden leerse entonces como una historia por entregas, en la que cada artículo plantea y resuelve algunos problemas, pero abre nuevos interrogantes que serán contestados en escritos ulteriores, a la manera de enigmas que se resuelven, mas simultáneamente se renuevan.

La secuencia que forman las investigaciones y los artículos que las describen puede ser comprendida ahora siguiendo un orden necesario, impuesto por la índole propia de la bioquímica, pero a la vez nuevo, poseyendo el atractivo intelectual del descubrimiento de una estructura que se repite -la del paradigma-, con variantes que le son propias.

A la manera de los relatos policiales, seguimos con una curiosidad siempre renovada la manera de plantear los enigmas, su resolución inesperada -pues es siempre distinta a las que ya conocemos-, y las pistas que nos ofrece acerca de aquello que se va a descubrir en la entrega siguiente. Si hemos de seguir al estructuralismo literario, en esto consiste la creación, en el reiteración bajo nuevo ropaje de una estructura ya conocida, y el placer que acompaña a la lectura proviene de la aprehensión de la estructura subyacente, que permite apreciar la presentación nueva e insólita de la misma.

2. UNA COENZIMA PARA LA FOSFOGLUCOMUTASA.

De la apretada serie de artículos que publicara Luis Leloir vamos a extraer un único ejemplar, a sabiendas de que su significado pleno aparece sólo cuando lo contemplamos

inserto en la continuidad de la que forma parte. Es el que lleva el título del apartado que ahora estamos considerando.⁶

Es antecedido por otras investigaciones que marcan el reencuentro de Leloir con los problemas del metabolismo de los hidratos de carbono, luego de las que realizara en el equipo de Braun Menéndez sobre la hipertensión maligna, y más recientemente, con Muñoz acerca del metabolismo de los ácidos grasos.⁷

Encara, a sugerencia de Ranwell Caputto, el estudio de la formación de lactosa, el azúcar presente en la leche, intentando averiguar su formación a partir del glucógeno, el hidrato de carbono complejo. Las investigaciones, pese a los esfuerzos realizados, no llevan a buen puerto. El fracaso puede ser atribuido a la insuficiencia de los medios técnicos disponibles en esa época, alrededor de 1947.⁸

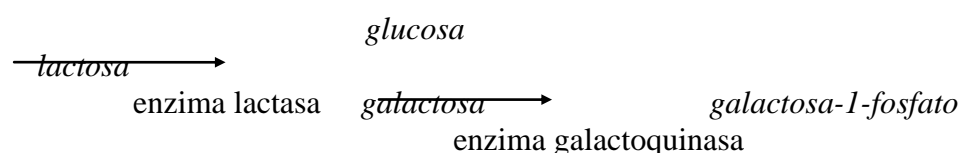
Decide, entonces, atacar el problema metabólico planteado por la lactosa, cambiando el punto de partida, y analizar, no los mecanismos de su **formación** a partir de una sustancia más compleja, sino los de su **degradación** metabólica. Comenzar, en síntesis, por el otro extremo de la cadena metabólica del que había partido.

El presupuesto de estas investigaciones, y las que le siguen, es el propósito de establecer los pasos metabólicos que conducen desde el glucógeno, hidrato de carbono complejo presente en la glándula mamaria, hasta la lactosa, hidrato de carbono más simple que se incorpora al organismo con la leche, y se transforma luego en glucosa, forma aún más simple con la que circula en la sangre, para su posterior almacenamiento, nuevamente como glucógeno en músculos e hígado.

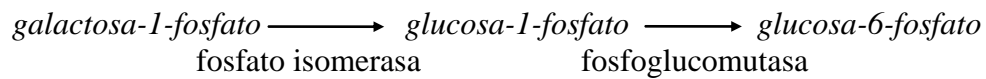
Investiga para ello la actividad de la **lactasa**, la enzima específica de la lactosa, estableciendo firmemente su acción en el proceso que la desdobra en galactosa y glucosa. Prosiguen la exploración de este sector del metabolismo de los hidratos de carbono investigando a continuación los mecanismos de degradación de la **galactosa**, y al hacerlo, descubre una enzima específica que la catalisa, la **galactoquinasa**. Se trata de la primera enzima que descubierta en el país.⁹

Hasta el momento, habían establecido los mecanismos metabólicos de la lactosa, y posteriormente de la galactosa, catalisados por sus dos enzimas específicas, la lactasa y la galactoquinasa.

En esquema:



Con estos antecedentes, procedentes de sus propias investigaciones, emprenden el estudio detallado de las transformaciones metabólicas que las continúan naturalmente, las que llevan desde la galactosa-1-fosfato a la glucosa-6-fosfato, y cuyo esquema presentamos:



El estado del conocimiento en esa región del metabolismo de los hidratos de carbono, expresado en el diagrama, era el siguiente:

Ya se conocía la transformación de la galactosa-1-fosfato en glucosa-1-fosfato por la acción de la galactosa-1-fosfato isomerasa.

Asimismo, los esposos Carl y Gerti Cori habían descubierto que la glucosa-1-fosfato se transformaba en glucosa-6-fosfato por la acción de la enzima fosfoglucomutasa.

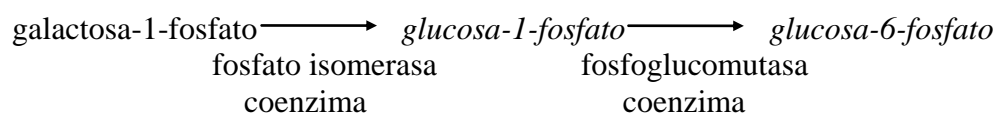
El artículo que comentaremos es una corta comunicación recibida en los Archives of Biochemistry el 17 de marzo de 1948, firmada por Leloir y por su equipo del Instituto de Investigaciones Bioquímicas, los Dres. Caputto, Trucco, Cardini y Paladini.

Para comprenderlo, debemos hacer notar que en sus experiencias anteriores, habían encontrado una coenzima, de fórmula todavía desconocida, en la reacción que llevaba de la galactosa-1-fosfato a la glucosa-1-fosfato.

La información acerca de esta coenzima aparece sorpresivamente, en este artículo, sin que haya sido mencionada en las comunicaciones previas.

Comienzan relatando que *el mismo factor* termoestable que había aparecido en la transformación de la galactosa-1-fosfato, era necesario para la conversión de la glucosa-1-fosfato en glucosa-1-fosfato.

Debemos añadir ahora a nuestro diagrama, la presencia de ambas coenzimas.



Que existe una coenzima implicada en la reacción, y que se trata de la que habían encontrado anteriormente, lo demuestran cuando la solución que la contiene, al mezclarse con la fosfoglucomutasa, produce una reacción mucho más activa que la que provoca ésta antes de mezclarla.

Debemos dar por supuesto que idéntico fenómeno fue observado anteriormente en la exploración de la transformación de la galactosa-1-fosfato- en glucosa-1-fosfato mediante la fosfato isomerasa.

Puntualizan, -para marcar que se encuentran ante una nueva coenzima que deberá ser estudiada en su originalidad- que no fue posible identificarla con ninguna de las coenzimas ya conocidas.

Confirmando lo que habíamos mencionado anteriormente, encontramos en un artículo las pistas de lo que investigará el siguiente, siguiendo la estructura del paradigma bioquímico.

Terminan mencionando que Kendall y Stickland habían obtenido una activación de la fosfoglucomutasa agregando fructosa-1-6-di-fosfato, pero esto no había podido ser reproducido por los Cori.¹⁰ Sugieren que la preparación pudiera haber estado contaminada con la coenzima que ellos habían encontrado.

El artículo es sintomático de la estirpe de los recién instalados investigadores del modesto Instituto de la calle Julián Alvarez 1719 de Buenos Aires, y es un buen ejemplo de cómo la investigación real procede por fuera de algunas idealizaciones que la deforman.

En primer término, la coenzima encontrada *no es la misma* que actuaba en la reacción de la galactosa-1-fosfato, contrariamente a lo afirmado. El descubrimiento de la que corresponde a esta última reacción será otro éxito -fundamental- del equipo de Leloir. Se trata de la sustancia llamada uridina-di-fosfato-glucosa (UDPG), que jugará, como lo mostrarán en años posteriores, un rol de primera magnitud en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Por lo demás, leído correctamente entre líneas, junto con los pasos estipulados por el paradigma bioquímico, que se siguen con rigurosidad e ingenio, encontramos al menos dos audacias, con las que intervienen en la discusión mundial sobre estos pasos metabólicos. Son las siguientes:

- i. envían un mensaje a los Cori -en la cúspide de su fama-, que la enzima descubierta por ellos, la fosfoglucomutasa, necesitaba una coenzima de cuya presencia no se habían percatado, pese a lo minucioso de su estudio, y pese a que habían sopesado esa posibilidad al tratar de reproducir la experiencia de Stickland y Kendall con la fructosa-1-6-difosfato;
- ii. dicen a estos últimos que su preparación estaba contaminada con la coenzima descubierta por ello, y que por eso habían obtenido resultados que habían atribuido erróneamente a la fructosa-1-6-difosfato.

Recordemos que Leloir había trabajado en el laboratorio de Saint Louis, en Estados Unidos, con los esposos Cori, y que éstos obtuvieron el Premio Nobel ese año -1947- por esos trabajos, compartiendo el lauro con Bernardo Houssay -este último por sus investigaciones

acerca del papel de la hipófisis y otras glándulas de secreción interna en el metabolismo de los hidratos de carbono-.

Hablo de audacia, puesto que los elementos experimentales no autorizaban a afirmaciones tan contundentes. Contaban apenas con la constatación de un aumento de la actividad enzimática agregando un preparado, y el descubrimiento de una coenzima en otra reacción. No la habían aislado, ni mucho menos determinado su fórmula química.

Frente a eso, la autoridad de los Cori la había excluido, cuando exploran la posibilidad de una coenzima al investigar el papel de la fructosa-1-6-difosfato, y no poseían evidencias de que el preparado de Stickland y Kendall estuviera contaminado.

Leloir, en su conferencia Nobel recuerda festivamente el suceso. Cuenta que luego de enviar la comunicación, estudian la preparación que habían empleado y encuentran que se hallaba totalmente contaminada con fructosa-1-6-difosfato. Es decir, en vez de estar contaminado el preparado de Kendall con la coenzima que supuestamente habían descubierto en el Instituto de Investigaciones Bioquímicas, era su extracto el que contenía fructosa-1-6-difosfato. Entonces, el experimento corroboraba los hallazgos de Stickland y Kendall.

La desesperación cundió en el equipo, y estuvieron a punto de pedir a los editores que retiraran la comunicación.

En vez de esto, en vez de darse por vencidos, persistieron tozudamente en lo que habían comunicado, tratando de separar la supuesta coenzima del compuesto de fructosa-1-6-difosfato. Fracasan reiteradamente en lograrlo. La evidencia parecía cada vez más dar la razón a Stickland y Kendall. Finalmente, inactivaron la fructosa-1-6-difosfato calentando el preparado con álcali, y constataron que pese a eso, se mantenía la reacción.¹¹

Habían triunfado.

La escasa sustancia activa que quedaba, menos del 1 % del preparado, catalisaba junto con la fosfoglucomutasa la transformación de la glucosa-1-fosfato en glucosa-6-fosfato.

En la siguiente comunicación incurren en una audacia menor: sugieren que la fórmula química de la coenzima es glucosa-1-6-difosfato, una sustancia que aunque no estuviera prohibida por la química, no había hasta el momento ninguna prueba de su existencia. Se había inventado una fórmula química para la coenzima.

Una vez más, cuando logran sintetizarlo, y demostrar que se encuentra presente en distintos tejidos animales, e incluso que actúa en un microorganismo vivo, el *Escherichia coli*, el desarrollo de las investigaciones les dan la razón. Incluyendo la demostración que aunque fuera concebido artificialmente, no era una creación de laboratorio, sino que se trataba de un mecanismo actuante en los organismos vivos.

4. MÉTODO CIENTÍFICO Y CIENCIA NORMAL

¿Cómo encuadrar metodológicamente estas audacias, ese persistir en ellas, tan alejadas de las secuencias inductivistas o hipotético-deductivistas habituales?

Contra las previsiones del inductivismo, se inventan soluciones que no se encuentran en la experiencia previa. Es cierto que la invención es una parte inseparable de la metodología hipotético-deductivista, pero al contrario de lo que predica su versión más tosca, el equipo de Leloir no acepta las refutaciones reiteradas de los experimentos que van desde que se envía la comunicación, hasta que se inactiva la fructosa-1-6-difosfato del preparado.

Podría pensarse que es necesario acudir a las máximas audacias metodológicas.

Vamos a sostener que esto no es así. Que pese a lo impactante de lo ocurrido es innecesario apartarse de las prescripciones del hipotético-deductivismo -en su versión liberalizada-, y de la concepción de la ciencia de Thomas Kuhn.

El primero autoriza a demorar la refutación por medio de *hipótesis ad-hoc*, por las que se introducen nuevas conjeturas -en este caso acerca de la pureza del propio material de trabajo-, con las que se elude el dictamen negativo de la experiencia ... siempre que luego se constate la corrección de estas hipótesis.

La segunda, contra los que piensan que se ha separado por completo del pensamiento de Karl Popper, sostiene que el hipotético-deductivismo -liberalizado, sin duda- es la metodología que permite evaluar la corrección de las hipótesis que formula el científico en el marco de la investigación de la ciencia normal. Aunque no sea apta para poner a prueba los grandes marcos conceptuales -paradigmas- en cuyo seno se generan.

No hay ninguna duda de que los investigadores del Instituto de Investigaciones Bioquímicas procedieron contra los hechos conocidos y aceptados: los de Cori, los de Stickland y Kendall, los que constatan en su propio laboratorio cuando encuentran contaminado el preparado.

Fue una conducta *ad-hoc* por la cual sostienen que *su* coenzima existía, pese a toda la evidencia en contra, teórica, de autoridad, de experimento. Introducen una nueva hipótesis con la que intentan preservar a la suya de la refutación, mediante la cual expresan que además de la sustancia de Stikcland y Kendal, en el preparado se encuentra la coenzima que habían conjeturado.

Curiosamente, contra las expectativas más radicales de la metodología, no encontramos este ejemplo de testarudez ad-hoc -que hubiera podido llamarse contrainducción- en medio de una proliferación anárquica de teorías, o preludiando cambios revolucionarios de la ciencia¹², sino

en una tranquila investigación bajo un paradigma sólido, en una ciencia normal kuhniana característica, la de la bioquímica.

Quienes sostienen que la ciencia normal de Kuhn describe no lo característico de la ciencia, sino lo que es su lastre, a los científicos grises, rutinarios, no innovadores, debieran mirar el desarrollo real de las investigaciones, y aquilatar en su justa medida la imaginación, el ingenio, y la tenacidad que emplea el científico de ciencia normal. Y no precisamente en pos de refutaciones estruendosas, o de revoluciones conceptuales. Por el contrario, es en busca de resultados esperados dentro de los marcos conceptuales del paradigma, cuando derriban - poniendo un juego un inmenso talento- los más duros obstáculos a su camino.

El círculo metodológico que traza esta experiencia ejemplar, inicio de un programa de investigación personal que culmina en el premio Nobel queda, así, cerrado dentro de los parámetros de una historia que transcurre dentro de los cánones de ciencia normal de un paradigma, pero que comprende asimismo a los recaudos metodológicos del hipotético-deductivismo.

Nuestros científicos, cuando al poco tiempo reconstruyen la historia para la revista "Ciencia e investigación" dirán:

"Repitiendo el procedimiento que hace ya más de 30 años usaron Harden y Young para provocar la acumulación de ésteres fosfóricos durante la fermentación con levadura lisada, se encontró que concomitantemente se produce un gran aumento de la coenzima de la fosfoglucomutasa. Esto hizo sospechar que la fructosa-1-6-difosfato fuera responsable de la activación, y en verdad, esta hipótesis se encuentra mencionada en la literatura, aun cuando después fue negada y prácticamente olvidada."

"Fue relativamente fácil demostrar que la fructosa-1-6-difosfato no es la coenzima ..." ¹³

En la exposición retrospectiva destinada a la divulgación, se prefiere hacer una narración en la que desaparecen las dificultades y los accidentes, y prefieren presentarse como continuadores de las experiencias inaugurales del paradigma -las de Harden y Young-, y luego las de Stickland y Kendall -a los que no mencionan por sus nombres-, de los que se diferenciaron de una manera fácil y sin apremios.

En la recapitulación que hace Leloir en su conferencia Nobel, más apegada a la historia real, concluye: "Si no hubiera sido por ese error, podríamos estar aún hablando del efecto alostérico de la fructosa-1-6-difosfato sobre la fosfoglucomutasa".

Quizás cuando escribe esto, está pensando en una de sus más firmes convicciones metodológicas -la serendipia-, que consiste en pensar que la ciencia progresa habitualmente

merced a hallazgos casuales, y a errores fructíferos que finalmente muestran, pese a todo, los caminos correctos.

Serendipia, contrainducción, hipótesis ad-hoc, errores rectificadas, aparecen en el inicio de una secuencia de artículos que se continuarán, luego del descubrimiento del UDPG, con las investigaciones que logran descubrir los mecanismo de la síntesis del glucógeno, la formación de sacarosa, de trehalosa, de almidones, de celulosa, etc.

Todos ellos son ya parte de la mejor historia de la bioquímica.

Hemos mostrado que la pequeña investigación inaugural presenta todos los elementos del paradigma bioquímico, desde el género de preguntas que corresponde hacer, hasta las respuestas probables, y los modos de comprobarlas.

Hemos indicado al encuadrarla dentro del conocimiento ya establecido, y de las anteriores investigaciones del equipo de Leloir, su inserción en una cadena de investigaciones que siguen una direccionalidad dada por la serie de transformaciones metabólicas estudiadas por la fisiología.

Hemos mostrado que los artículos, en su sucesión, completan el conocimiento de cada uno de los elementos que integran el paradigma bioquímico. Las investigaciones acerca de las enzimas presentes en una transformación metabólica, la existencia de coenzimas, sus fórmulas químicas, la comprobación de su acción in vivo, etc., conforman una secuencia tan previsible que incluso aunque no haya sido anunciado el próximo paso, el lector de los artículos puede intuir, al leer uno, acerca de qué versará el siguiente.

Hemos podido mostrar la fertilidad del enfoque hipotético-deductivista liberalizado, no-dogmático, que admite resistir ante las primeras refutaciones, y finalmente triunfar, encuadrado dentro de las hipótesis que admite un paradigma, el bioquímico-, para permitirnos captar el temple de los investigadores.

Hemos visto, por último, que existen diferencias en la historia de la ciencia que se narra, según se consideren los libros de texto, o los artículos originales.

En esto últimos, aparece viva, con sus humanos conflictos y contradicciones, las rutas equivocadas, los aciertos parciales, los trabajos que son seguidos y rectificadas o confirmados en otros centros de investigación.

En los primeros, por el contrario, desaparecen las dudas, la serendipia, las refutaciones refutadas, las observaciones equivocadas.

La visión de la ciencia que unos y otros brinde, será, por lo tanto, diferente. Se acercará al dogmatismo en los textos -narración de héroes que encuentran la verdad-, o a una versión más

medida, si estudia los artículos de las revistas especializadas. Allí resaltarán con mayor nitidez el carácter social, de construcción colectiva que es la ciencia, puesto que se apoya en una matriz de pensamiento común a todos los científicos de una rama dada -el paradigma de dicha ciencia-, en trabajos previos, con los que dialoga, para continuarlos o atacarlos, y es, finalmente completada por otras investigaciones, en otros centros de estudios.

A los efectos de este escrito, destinado a mostrar la coherencia interna, paradigmática, de toda la secuencia de investigaciones y el valor del concepto de "ciencia normal" para comprenderla, es hora de interrumpir en este punto, y comenzar a desarrollar otro tipo de preguntas, que pueden arrojar una luz diferente sobre la ciencia de Luis Leloir.

Son ellas las siguientes. Más allá de la terminología técnica que ronda a la bioquímica de los hidratos de carbono, más allá de las sutilezas de las investigaciones, y de los análisis epistemológicos, ¿podrá leerse en ellas un *sentido* más profundo? ¿será sólo intelectual el premio del científico? ¿sólo emoción cognoscitiva?

5. EL SENTIDO PROFUNDO DE LA CIENCIA DE LELOIR.

Quisiera sugerir otro motor que quizás impulse inconscientemente estas investigaciones.

Voy a explorar para esto un camino que no es recorrido habitualmente por la epistemología, ni por la historia de la ciencia.

Sin embargo, posee una larga trayectoria en otros campos: en teoría e historia del arte, o en algunas teorías del significado.¹⁴

Es sabido en ellos que las imágenes, los relatos, poseen además de aquello que muestran, de aquello que narran, un significado profundo, que escapa a la primera percepción, y que se encuentra depositado en estratos de pensamiento simbólico, anterior y fundante del pensamiento conceptual con el que construimos el conocimiento.¹⁵

Esto que es evocado por lo que se muestra -y que consiste habitualmente en colecciones de imágenes, primitivas algunas, más recientes otras, ligadas a relatos míticos en ocasiones-, constituye el trasfondo inconsciente de una poderosa emotividad, que se pone en movimiento cuando son suscitadas.

Permítaseme pensar por un instante que esto que es central en el arte -y quizás en la vida cotidiana- ronda también al científico y a su obra.

Que conjuntamente con el conocimiento se suscitan, se vehiculizan fuertes corrientes emotivas que provienen del trasfondo simbólico.

Si esto fuera así, podría intentar leer bajo este aspecto a la obra de Leloir, intentar descifrar el encanto y el atractivo que poseen, más allá de lo puramente intelectual.

Que esto fuera el caso, fue sugerido cuando al leer el conjunto de sus escritos, me pareció entrever una direccionalidad en la investigación que entroncaba con una cierta tradición.

Veámoslo.

Claude Bernard, padre de la fisiología, investiga acerca de la glucosa, un hidrato de carbono elemental. Es clásico su experimento en el que logra provocar diabetes en un conejo punzando el piso del cuarto ventrículo, con lo que demuestra que allí se encuentra alojado el centro a partir del cual se conserva constante el nivel en sangre de este azúcar.¹⁶

Bernardo Houssay, su maestro y amigo, premio Nobel de Fisiología en 1947, logra demostrar una parte importante del mecanismo hormonal que rige dicho equilibrio, y da como tema de tesis a Leloir estudiar el papel de una glándula de secreción interna, la suprarrenal, en el metabolismo de la glucosa. Como hemos visto, posteriormente Leloir dedica sus mejores esfuerzos -ahora desde la bioquímica- a desentrañar los dispositivos por los cuales se metabolizan los hidratos de carbono.

La secuencia parecería mostrar que los hidratos de carbono ocupaban un papel central en su maestro, en él mismo, y en el fundador de la fisiología experimental.

Cuando lo entrevisto, se lo hago notar, y le pregunto:

"Dr. Leloir, ¿porqué los hidratos de carbono?"

A lo que responde: "Es que uno persiste en una misma línea de investigación."

La respuesta es simple, pero incorrecta.

Entre la tesis, y sus trabajos en el Instituto de Investigaciones Bioquímicas, median más de diez años, en los que estudia el metabolismo de los ácidos grasos, los mecanismos de la hipertensión, etc.

Pero no continúa ninguno de estos caminos, y vuelve a su tema primero.

Luego de su viaje por Estados Unidos, prosigue con unas investigaciones en las que comparte el camino que siguen los Cori, mas no el de su amigo Green, con quien también pasa una temporada.

¿Decisiones circunstanciales? ¿Una casualidad?

Quizás no.

Pues si dejamos de lado el lenguaje técnico que habla de lactosa, sacarosa, almidones, y sus transformaciones en glucosa y glucógeno, y los reemplazamos por nombres más cotidianos, constatamos que Leloir descubre cómo se utiliza el alimento fundamental de los mamíferos - la leche en la que está contenida la lactosa-, y luego los cereales -fundamentalmente

constituidos por almidones recubiertos de celulosa-, sobre cuyo cultivo se cimientan las más antiguas civilizaciones.

Al hacerlo, quizás comencemos a comprender la índole profunda de sus descubrimientos, el *porqué* oculto de la ruta tomada.

Es necesario recordar que en el proceso de integración y desintegración de la glucosa -en el proceso de aprovechamiento de los hidratos de carbono-, en cada molécula-gramo de glucosa se liberan 675 calorías que proporcionan la casi totalidad de la energía que usa el organismo.

Se cierra así el ciclo energético central del ser humano, que comienza cuando la energía solar madura los granos y se concentra en sus hidratos de carbono, o es portada por los azúcares de la leche para almacenarse en el glucógeno cuyos secretos develó Leloir, para liberarse finalmente con la degradación de la glucosa.

Desde tiempos inmemoriales el ciclo:

sol — energía — granos — alimentos — energía

han preocupado al hombre, quien ha ideado múltiples teorías para explicarlos.

Las primeras revistieron caracteres míticos. El sol, la tierra, el maíz, el arroz, los animales dadores de leche y carne, fueron transformados en dioses benéficos en prácticamente todas las culturas, y sus relaciones mutuas integraron relatos míticos que dejaron una impronta perdurable en la humanidad.

Poseen, por su mismo carácter simbólico, un profundo significado emocional.

Sabemos, además, que cada niño, en su etapa de pensamiento simbólico, atribuye a las cosas y los animales un espíritu que actúa. Explica de esta manera al universo, al igual que hace milenios; redescubre, a su modo, y parcialmente, mitologías ancestrales.¹⁷

Sabemos, también, que en el adulto el pensamiento simbólico pervive, preluando, enriqueciendo, dotando de significado profundo al pensamiento conceptual con el que se construye la ciencia, que ha reemplazado sólo en etapas muy recientes de la historia a las explicaciones míticas.

Si aprendemos a leer con atención a la historia de la ciencia, veremos en muchas disciplinas la persistencia de antiguos interrogantes, núcleos subyacentes que se transparentan, velados, en su lenguaje conceptual. Viejas cuestiones -centrales a la curiosidad y a la misma supervivencia humana- que han sido respondidas a través de los tiempo desde mitologías de distinta índole.

Quizás, entonces, podamos pensar que su simbología, y la fuerza histórica de sus interrogantes, conocidos, y sin embargo no pensados -inconscientes- alientan en la obra de los

investigadores que se atreven a responderlos. Quien los responda, estará satisfaciendo curiosidades ancestrales.

Si esto fuera así, la pasión por conocer y ayudar a sus semejantes con este conocimiento, que llevó a Leloir al laboratorio de 9 a 17 hs. todos los días, rutinariamente durante cincuenta años, perseguía, sin saberlo, el sueño eterno de un Prometeo que intenta descubrir el fuego bioquímico -la energía- que usan los hombres.

INDICE

1. LA BIOQUÍMICA. UN PARADIGMA.....	2
2. UNA COENZIMA PARA LA FOSFOGLUCOMUTASA.....	7
4. MÉTODO CIENTÍFICO Y CIENCIA NORMAL.....	11
5. EL SENTIDO PROFUNDO DE LA CIENCIA DE LELOIR.....	14
INDICE.....	18

¹ El primer expositor del método hipotético-deductivo es Karl Popper, quien lo hizo en su obra *La lógica de la investigación científica*. Tecnos. Madrid. 1973. La versión original en alemán es de 1934.

Para una versión actualizada del método ver: Lorenzano, César *La estructura del conocimiento científico*. Zavalía. Bs. As. 1988. Capítulos 2 y 3.

Del mismo autor: "Hipotético-deductivismo". En: *Enciclopedia Iberoamericana de Filosofía*. Vol. V. Trotta. Madrid. 1993.

²

³ Kuhne introduce la palabra "enzima", casi veinte años antes del descubrimiento por parte de Buchner de esto que ahora llamamos enzimas. La denominación, cuando la emplea no puede referirse a algo cuya existencia se ignoraba en 1878. Kuhne y Buchner usan la misma etiqueta para referirse a cosas distintas. El que Buchner denominara "enzima" aquello que descubrió se encuentra mencionado en "The Enzyme Theory and the Origin of Biochemistry" de Robert E. Kohler, Jr., y del mismo autor "The Background to Eduard Buchner's Discovery of Cell-free Fermentation", *Journal of the History of Biology*, 1971, 4:35-61. El artículo original de Buchner es: "Alkoholische Gährung ohne Hefezellen", *Ber. Deut. Chem. Ges.*, **1897**, 30:117, 117-124.

⁴ Al contrario de la antigua noción de teoría, que hace referencia exclusiva a un conjunto de enunciados, el paradigma se caracteriza por la unión indisoluble de estos dos elementos, la estructura conceptual y sus aplicaciones en la realidad, sus modelos.

⁵ Kuhn sostiene que la ciencia posee dos ritmos distintos de desarrollo, uno de investigaciones guiadas por un paradigma, en el que refina el aparato conceptual y se amplían las zonas de la realidad en el que se aplica exitosamente, y otro en el que se rompe con el paradigma preexistente, y se lo reemplaza por uno nuevo, distinto e incompatible. Al primer período, que abarca largos períodos históricos, centurias en ocasiones, lo denomina de *ciencia normal*. Al segundo, de reemplazo por otro, lo llama *revolución científica*. Científico revolucionario es el que origina un paradigma nuevo, y no quien sigue uno ya existente, no importa cuan importante sea su obra.

⁶ Leloir L., Trucco, R.E., Caputto, R., Paladini A. "A coenzyme for phosphoglucomutase". *Archives of Biochemistry*. Vol. 18. No. 1. July, 1948.

⁷ Recordaremos, muy brevemente, para aquellos que las hayan olvidado, algunas nociones básicas acerca de los hidratos de carbono. Son sustancias químicas que se caracterizan por estar compuestas por carbono, hidrógeno y oxígeno, estos dos últimos en la misma proporción que el agua, dos a uno. Los azúcares son hidratos de carbono de sabor dulce, que el fermentar dan lugar a alcohol etílico.

Pueden poseer:

i. una sola molécula, como la levulosa -el azúcar de las frutas-, la lactosa -el azúcar de la leche-, o la glucosa; son los ladrillos con los que se construyen

ii. dos moléculas, como la sacarosa -el azúcar común de cocina-, o la galactosa;

iii. o muchas moléculas, algunas muy complejas, como los almidones -presentes en las harinas de los cereales, el arroz, etc.- o el glucógeno, presente en los músculos y el hígado.

A este conocimiento químico, agreguemos, también de manera muy simplificada, de qué manera se transforman unos en otros en el organismo humano:

Los alimentos proveen azúcares de una única molécula, de dos, o de muchas, con la leche, las frutas, las harinas. Estas distintas sustancias se transforman, a los efectos de su asimilación y circulación por la sangre, en glucosa, un azúcar simple, y ésta a su vez, es utilizada directamente al consumirse como energía, o se almacena, luego de transformarse en un hidrato de carbono complejo, el glucógeno, que a su vez volverá a ser glucosa para su posterior utilización.

Este ciclo de hidratos de carbono externos al organismo ---- glucosa ----- glucógeno ---- glucosa ---- utilización como energía, describe, sintéticamente, el metabolismo de los hidratos de carbono que estudia la bioquímica., y en el que se inscriben las investigaciones de Leloir.

⁸ El tema de la lactosa lo aborda con R. Caputto, quien lo había estudiado en su tesis de doctorado, y estaba de regreso en el país luego de permanecer un tiempo investigando en Inglaterra, en el mismo laboratorio de Gowland Hopkins en Cambridge, en el que estuviera anteriormente Leloir.

⁹ Caputto, R., Leloir, L.F., Trucco, R.E. "Lactase and lactose fermentation in *Saccharomyces fragilis*". En: *Enzimology*. 12. 350. 1948. Recibido el 4-X-47.

¹⁰ Por este motivo no había sido aceptado como conocimiento efectivo por la comunidad científica. Textualmente dicen Leloir y colaboradores en el artículo que citamos: "Kendall y Stikland obtuvieron la activación de la fosfoglucomutasa añadiendo hexosa-di-fosfato, pero Cori y col. fueron incapaces de obtener ningún efecto. La preparación de hexosa di fosfato de Kendall y Stickland pudo estar contaminada con la coenzima que se informa en esta comunicación" (Traducción de C.L.)

¹¹ Dice Leloir en su Conferencia Nobel: "Enviamos una carta a los editores de los Archives of Biochemistry describiendo el nuevo cofactor y mencionando que Kendall y Stickland habían descripto previamente una activación por fructosa 1,6-difosfato pero que nuestro cofactor era diferente. Después de enviar el manuscrito ensayamos la fructosa 1,6-difosfato y obtuvimos una fuerte activación. Ya habíamos decidido solicitar se nos devolviera la carta, cuando como consecuencia de tanta preocupación surgió la idea de que el activador debía ser glucosa 1,6-difosfato. En vista de que este último compuesto tiene bloqueado el grupo reductor, pensamos que debería ser estable en medio alcalino, y curiosamente todo salió como esperábamos. Si no hubiera sido por ese error, podríamos estar aún hablando del efecto alostérico de la fructosa 1,6-difosfato".

¹² Lakatos, Imre. "La metodología de los programas de investigación". En: *La crítica y el desarrollo del conocimiento*. Lakatos, I., Musgrave, A. (Eds.) Grijalbo. Barcelona. 1981.

Feyerabend, Paul. *Contra el método*. Ariel. Barcelona. 1981. Pensábamos en este autor cuando mencionamos "las máximas audacias metodológicas".

¹³ Leloir, Trucco, Cardini, Paladini, Caputto. "Un nuevo éster fosfórico de la glucosa y su función como coenzima". En: *Ciencia e investigación*. octubre 1948. p. 433-435.

¹⁴ Lorenzano, César. *La estructura psicosocial del arte*. Siglo XXI. México. 1982.

Panovsky, Erwin. *El significado en las artes visuales*. Alianza Forma. 1980.

¹⁵ Llamo pensamiento simbólico, siguiendo a Piaget a aquella forma de pensamiento cuyos elementos son los símbolos -fundamentalmente imágenes en el interior de psiquismo- y no signos -términos lingüísticos que remiten a conceptos-, y que tiene lugar en el niño desde los dos a los seis años, preludiando al pensamiento conceptual y abstracto.

¹⁶Bernard, Claude. *Introducción al método de la medicina experimental*. El Ateneo. Bs. As. 1947.

¹⁷Jean Piaget es al autor que presenta al pensamiento simbólico como una etapa necesaria y previa al pensamiento conceptual, en toda su obra, y fundamentalmente en: *La formación del símbolo en el niño*. FCE. México. 1977. Asimismo insiste en la necesidad de atribuir una carga energética a las estructuras cognoscitivas, como motor de su funcionamiento.