

Artículo que sintetiza una vez más al libro Por los caminos de Leloir, en una versión más amplia que otras anteriores, en la que hay, además de los análisis conceptuales de sus investigaciones, referencias a su historia personal y social. Circa 1998.

DR. LUIS FEDERICO LELOIR, PREMIO NOBEL 1970

Dr. César Lorenzano

Introducción

En 1970, el Dr. Luis Federico Leloir recibe el Premio Nobel de Química. Poco se supo de él y de su obra en ese momento, y salvo algunas anécdotas de sabio que triunfa-pese-a-los-escasos-recursos, como las que se refieren a su banco con patas arregladas con alambre, o a algunas vagas referencias al “metabolismo de los hidratos de carbono” con las que se llenan las informaciones de la época. Poco se sabe ahora.

Para recordarlo, es necesario bucear en los volúmenes desgastados de “Memorias” de la Fundación Campomar, en los que se recopilan sus escritos desde 1947 -cuando asume la dirección del Instituto de Investigaciones Bioquímicas- en hasta su muerte, y en la memoria de sus contemporáneos.

En ellos se devela el enigma de un joven de las clases altas argentinas que llega a ser uno de los mayores científicos del mundo, y el de las novedades que introducen sus investigaciones.

En el camino veremos -a despecho de versiones lineales de la ciencia- como su programa de investigación comienza por un fracaso que es reconocido como tal, seguido de otro que pareció pero no lo fue, aunque puso en peligro la continuidad de sus estudios.

EL HOMBRE Y SU CIRCUNSTANCIA

Luis Federico Leloir no nace argentino, sino que lo asume voluntariamente cuando opta por nuestra nacionalidad, puesto que nace en París el 6 de septiembre de 1908. Su padre, que se traslada allí junto a su esposa embarazada de su quinto -y último- hijo para tratarse de una dolencia en el estómago, fallece poco antes de su nacimiento.¹

Curiosamente, el año coincide con el del nacimiento de la bioquímica, si lo fechamos con el de su institucionalización -marcada por la edición de dos revistas especializadas en el tema, la Biochemische Zeitschrift y el Biochemical Journal, que se suman al Journal of Biological Chemistry, aparecido un año anterior-, y con el descubrimiento de las coenzimas, tal como lo hace notar el mismo Leloir en sus notas autobiográficas.²

¹Comunicación personal de su esposa, la Sra. Amalia Zuberbüller de Leloir.

²Como lo hace notar el mismo Leloir en su nota autobiográfica: “Cincuenta años con la ciencia. Allá lejos y hace tiempo”. En: *Acta bioquímica Latinoamericana*, XX, 3, 1982, pp. 301-331.

Cuando a los dos años regresa a Buenos Aires, se encuentra con su numerosa familia, descendiente del primer cónsul francés, devenido en terrateniente mediante la compra grandes extensiones de tierra en la provincia de Buenos Aires. Algunos de sus primos más próximos son los Ocampo; entre los más lejanos, existen descendientes de Pueyrredon, y de José Hernández. Se suman a sus ocho hermanos, cuatro de ellos del primer matrimonio de su padre, quien luego de enviudar, se casa con su madre, Hortensia Aguirre, que emparenta a este vasco francés con la rama vasca de España.

Durante la Primera Guerra Mundial, la familia se traslada a Inglaterra. Con su hermano Guillermo, a los diez años se inscribe en un colegio jesuita de Windsor -Beaumont- cercano a Londres. Antes de estudiar medicina en Buenos Aires, intenta estudiar arquitectura en la Escuela Politécnica de París.

Su vida cotidiana coincide con la de cualquier miembro de las clases altas argentinas. Viajes, educación en el exterior, una intensa vida familiar, deportes exclusivos como el polo. Difiere quizás sólo en que gusta de arreglar toda clase de máquinas, desplegando una gran habilidad manual, e interesándose por el mecanismo de funcionamiento de los artefactos. Una curiosidad y una habilidad que emplea, en otro plano, cuando improvisa o arregla instrumentos en el Instituto de Investigaciones Bioquímicas, o cuando devela los secretos del funcionamiento del organismo humano.

Contrariamente a lo que acontece entre los suyos, estudia una carrera de servicio, la medicina. Dejemos para los estudiosos de la psicología el aventurar las relaciones entre esta decisión, y la muerte de su padre por una enfermedad para la cual la ciencia no tenía respuesta. Algo así debió ocurrir, pues al constatar -ya estudiante avanzado- que no había conocimientos suficientes para tratar con éxito a los pacientes internados en su hospital, el de Clínicas, decide dedicar su vida a la investigación, pensando que si se conocen cuáles eran los mecanismos básicos del organismo humano, entonces los médicos podrían tratar a las enfermedades desde una base segura.

Hace, entonces, su tesis de doctorado sobre el papel de las glándulas suprarrenales en el metabolismo de los hidratos de carbono, a sugerencia de su maestro, el Dr. Bernardo A. Houssay, quien recientemente había publicado un artículo que lo conduce al premio Nobel en 1947, por el cual devela el rol metabólico de otra glándula, la hipófisis, en ese metabolismo. Cuando recibe por este trabajo el Premio Facultad de 1934, Leloir expresa con su habitual modestia que el mérito fue más de Houssay que suyo.

En 1936 viaja a Inglaterra, a aprender las reglas del oficio bioquímico en el lugar más estimulante de la investigación bioquímica mundial, el laboratorio de la Universidad de Cambridge de Sir Frederic Gowland Hopkins, premio Nobel 1929 por su descubrimiento de las vitaminas. Aprende, también, el estilo inglés de hacer ciencia, tan próximo a sus necesidades y a sus propias convicciones, hecho de la elección cuidadosa de problemas fundamentales, desarrollados con pocos elementos instrumentales, una sólida habilidad manual y efectuados en espacios pequeños.

De regreso en el país -en 1939- se instala en el Instituto de Fisiología dirigido por Houssay, donde había trabajado hasta antes de su partida. A partir de ese momento, estudia con el Dr. Juan Mauricio Muñiz el metabolismo del alcohol, y posteriormente la formación de ácidos grasos en el hígado, lo que se supone ocurre por acción de las células, puesto que no se encuentran enzimas en el proceso. Cuando consiguen la oxidación de ácidos grasos a partir de

una preparación -un extracto- de hígado *libre* de células, demuestran que eso no es así, y que el proceso debía necesariamente ser de índole enzimático. La conmoción que provoca el hallazgo abre un camino de investigación en la bioquímica por el que transitan posteriormente varios premios Nobel.³

Es probable que por su originalidad y las consecuencias que tuvo, este trabajo haya sido tenido muy en cuenta por el jurado que le entrega el premio Nobel.⁴

Interviene luego en el equipo que dirigido por el Dr. Eduardo Braun Menéndez descubre el origen renal de la hipertensión arterial maligna, evaluando la posibilidad que en el proceso interviniera una enzima.

La tranquila vida del investigador es interrumpida por las consecuencias del golpe militar de 1943. Houssay, quien firma -junto con numerosas personalidades- una carta en la que se pide "democracia efectiva, normalización constitucional, solidaridad americana". Era un pedido de elecciones y de apoyo a los aliados en la guerra contra el nazismo.

Los firmantes de la solicitada son dejados cesantes. La intolerancia se extiende a otros intelectuales y profesores universitarios. Entre otros, es cesanteado Aldo Miel, reconocido historiador de la ciencia italiano que reside en Rosario, desde donde edita una revista de circulación internacional.

Mientras Houssay funda en la calle Costa Rica, donde todavía se encuentra, un Instituto de Biología y Medicina Experimental privado desde el cual continúa sus investigaciones, Leloir- recién casado con Amelia Zuberbuhler-, emprende viaje a Estados Unidos, donde permanece cerca de un año y medio.

Reside seis meses en Saín Louis, donde se encuentra el laboratorio de los esposos Carl y Jerda Cori, poco después galardonados con el premio Nobel de 1947, junto con Houssay. Conoce de primera mano sus estudios sobre la cristalización y preparación de la enzima fosforilasa, como parte de unas amplias investigaciones acerca del metabolismo de los hidratos de carbono, y adquiere esa segura maestría en el manejo de los compuestos fosforados que forman a enzimas y coenzimas, que es parte del secreto de sus investigaciones.

De regreso en Buenos Aires en 1945, se reintegra a su sitio de trabajo junto a Houssay, quien se encuentra de vuelta en el Instituto de Fisiología, al ser reincorporado a la Universidad por el primer gobierno de Perón. Este período dura hasta 1947, cuando nuevas desavenencias

³ Leloir, L.F. y Muñoz, J.M. **Fatty Acid Oxidation in Liver**. En: **Biochemical Journal**. Vol. 33. p. 734. 1939. Leloir recapitulará el tema en: **The mechanism of fatty acid oxidation**. En: **Enzimology**. Recibido el 23-IV-47. Es suficiente recordar las experiencias de Buchner cuando fermenta azúcares con un extracto de levadura sin células para concordar que se trata de una investigación "normal" -nuevamente en el sentido de ser bajo las normas del paradigma- típica.

⁴ Anteriormente se supone que es debida a elementos celulares: mitocondrias, núcleos, etc., pero no a enzimas. Se reproduce al respecto la discusión anterior a la fundación de la bioquímica, cuando se piensa que las fermentaciones son atribuibles a las células.

El extracto que obtiene luego de prensar hígado, al estar libre de células, corrobora que la oxidación es causada por enzimas.

Es notable cómo el experimento reproduce en otro campo, y luego de sortear sus dificultades específicas, las condiciones que se dieron en la explicación bioquímica de la fermentación del jugo de uvas.

políticas hacen que Houssay sea jubilado de oficio, y permanezca fuera de la Universidad, en su Instituto de Biología y Medicina Experimental, hasta 1955.

Fue un lapso breve, pero sumamente importante en la vida de Leloir.

En primer lugar, comienza a trabajar junto al Dr. Ranwell Caputto, quien acaba de concluir una beca de la Asociación para el Progreso de las Ciencias en el mismo laboratorio de Cambridge donde estudiara Leloir. Posteriormente se incorpora a su pequeño equipo el Dr. Raúl E. Trucco, iniciado en la microbiología, con una sólida formación científica adquirida junto a los profesores Sordelli y Soriano, y también desplazado de su sitio habitual de trabajo por el gobierno.

Nuevamente nos encontramos ante una circunstancia que pesa en las futuras investigaciones, y en el rumbo que toma la vida de Leloir. Caputto por esos días investiga un tema que desarrolla anteriormente en Córdoba, y al que no renuncia durante su permanencia en Inglaterra: la formación de la *lactosa* -el azúcar característico de la leche- en la glándula mamaria. Esto significa para Leloir poner en el centro de sus preocupaciones una zona del metabolismo de los hidratos de carbono de la que surgen todos sus descubrimientos posteriores, reencontrándose con el estudio de los azúcares que inicia en su propia tesis de doctorado, ahora desde la bioquímica, y no desde la fisiología, como lo hizo entonces.

En los últimos meses de 1946, el industrial textil Jaime Campomar decide crear en memoria de sus padres, don Juan Campomar y María Scasso de Campomar, una Fundación destinada a sostener la investigación básica bioquímica, el Instituto de Investigaciones Bioquímicas, cuya dirección, a sugerencia de Houssay, confía a Leloir.

La Fundación alquila una casa en Julián Alvarez 1719, donde se inaugura el Instituto el 3 de noviembre de 1947, y destina a su funcionamiento una contribución anual de 100.000 pesos, que son equivalentes a 25.000 dólares de la época, con los que se instala el laboratorio, se adquiere equipo, y se pagan algunos sueldos. No se piense en un gran edificio; se trataba de una casa antigua, con cinco habitaciones, un hall central, baño, cocina, un altillo y un patio, que requiere permanentes esfuerzos para evitar inundaciones y goteras.

Allí lo siguen sus amigos Caputto y Trucco, constituyendo el inicio de su equipo de investigadores. El grupo humano se completa con los doctores Carlos Cardini -quien deja su cargo de profesor en la Universidad de Tucumán debido a presiones políticas, y que se hace cargo de la subdirección del Instituto-, Naum Mittelman -quien al tiempo seguiría su propio camino-, y un joven becario -el primero del Instituto-, el Dr. Alejandro Paladini.

Juntos inician la aventura intelectual de investigar en Palermo, Buenos Aires, la bioquímica más avanzada de su tiempo.

A fin de comprender adecuadamente los hallazgos de Leloir, es hora de que pongamos en claro la índole de las investigaciones bioquímicas. Lo haremos desde una perspectiva histórica, en la creencia de que las sucesivas investigaciones guardan un parecido con las que inauguran la disciplina, otorgándoles un notable “aire de familia” que hace reconocerlas como pertenecientes a la misma.

LA BIOQUÍMICA. UN PARADIGMA.

Hacia principios de siglo, la química orgánica logra trazar un "mapa" detallado de la constitución química de los organismos vivos. Se sabe cuáles eran sus sustancias más complejas, y cuáles las más elementales. No exhaustivamente, por supuesto. Ha llegado el tiempo de preguntarse por su metabolismo, es decir, conocer los mecanismos por los cuales unas se transforman en otras en el interior de los organismos.

Las respuestas dan origen a una disciplina científica nueva, la bioquímica, nacida de la química, y que acepta todos sus postulados y hallazgos como conocimiento propio, presupuesto.

El primer caso, el primer ejemplo paradigmático -en el sentido kuhniano- de una investigación exitosa en la que intervienen todos los factores que la definen, es el que explica la fermentación alcohólica del jugo de uva cuando se le agrega levadura, un hecho conocido desde tiempo inmemorial, y que se atribuye a fines del siglo pasado a una supuesta "acción vital" de esta última.

Ya en el siglo XVIII, la química orgánica precisa qué elementos intervienen en esta fermentación, y cuáles son sus transformaciones químicas. Se sabe que los azúcares del jugo de uvas -glucosa-, al desdoblarse bajo la acción de la levadura, dan origen a un alcohol -etanol-, y a un gas que es el responsable de la espuma típica de la fermentación -óxido de carbono-. También se sabe que la levadura consiste en un conjunto de organismos unicelulares.

Con la bioquímica, se define el *mecanismo* por el cuál sucede esta transformación.

En 1896, Eduard Buchner demuestra que la fermentación no se origina por la acción de las células vivas que forman la levadura, puesto que obtiene la fermentación de las uvas con un jugo proveniente de prensar un pan de levadura -y por lo tanto libre de células-. Supone que es causada por una sustancia -a la que denomina *enzima*- que se encuentra presente en los microorganismos, pero que no se identifica con ellos.⁵

Posteriormente, Arthur Hardin y Young filtran dicho jugo con una membrana, y encuentran que está integrado por dos tipos de moléculas: unas grandes, que quedan retenidas en la membrana, y otras más pequeñas que la traspasan.

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

⁵ 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.

Ninguna de ellas fermentaba a la glucosa por separado, aunque lo hacía si estaban juntas. Las moléculas mayores eran inactividad por el calor, mientras que las menores eran estables frente al aumento de la temperatura, lo que permitía separarlas sin necesidad de filtrarlas con la membrana. A este último factor formado por moléculas pequeñas de proteínas, resistentes al calor, e indispensables para que la reacción se llevara a cabo, se lo llamó *coenzima*. Era un compuesto muy rico en fosfatos, cuya fórmula química la determinó con exactitud Hans von Euler poco después.

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, 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.⁶

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 es rescrita de la siguiente manera:

glucosa + levadura = etanol + óxido de carbono (OC)

En esta etapa, todavía se piensa que la transformación se debe a la acción vital de esos pequeños seres vivos, esos organismos unicelulares que son las levaduras. El saber que la reacción se produce igualmente con un jugo extraído de la levadura pero que no contiene ninguna célula, da lugar al nacimiento de la bioquímica.

iii. ahora la bioquímica explica las transformaciones mediante la acción de otras sustancias químicas, a las que llama enzimas y coenzimas, caracterizadas por su contenido en fosfato, y por sus diferentes sensibilidades al calor:

glucosa + (enzima + coenzima) = etanol + óxido 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 conocen, o incluso a las que pudieran conocerse en el futuro.

Esta apuesta de la comunidad científica a que no se encuentra frente a un descubrimiento aislado, sino frente a un modelo de cómo resolver un sinnúmero de problemas, transforma al descubrimiento de Büchner, Arden, Young y von Euler en un paradigma, un programa de investigación que abre un mundo de futuras investigaciones exitosas.

⁶ 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.

El éxito con el que se encara la tarea, confirma la justeza de la apuesta.

Pues bien. La labor de Leloir consiste en buscar los mecanismos de las transformaciones metabólicas -fundamentalmente, de los hidratos de carbono-. En este sentido, es un científico de *ciencia normal bioquímica*, no un científico *revolucionario*, instaurador de un paradigma, e inscribe en ella uno de sus períodos más brillantes. Es una lenta, acumulativa labor paradigmática realizada en cincuenta años de investigaciones, en las que busca incansablemente enzimas y coenzimas para la cadena de transformaciones metabólicas de los hidratos de carbono en el organismo. En principio, una dupla de enzima y coenzima para cada cambio metabólico estudiado, tal como lo plantea el modelo inicial de la ciencia bioquímica.⁷

Sin embargo, la búsqueda no es azarosa, como parece sugerirlo el párrafo anterior. Su objetivo es continuar y profundizar los hallazgos de la ciencia fisiológica, que le indica el camino que siguen las sustancias químicas en su paso por el organismo, para brindarle un fundamento más sólido. Antes que la bioquímica -y Leloir- inician sus investigaciones, la fisiología "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 su curso, surge una problemática adicional: la de demostrar que las sustancias y los mecanismos hallados en los tubos de ensayo son idénticos a los que se dan efectivamente en el organismo vivo.

Si tenemos presente estos cinco puntos:

- i. cuál es la enzima que se encuentra comprometida en determinada transformación metabólica;
- ii. cuál es la coenzima;
- iii. cuál son sus fórmulas químicas;
- iv. cómo se da el proceso en los organismos vivos;
- v. cuáles son las sustancias químicas que -según la fisiología- anteceden o suceden a aquellas cuyo metabolismo ya se conoce, y que indican cuál es la próxima investigación que se emprende,

estaremos 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 una secuencia organizada, sólida, en la que se resuelven sucesivamente los distintos puntos problemáticos que plantea el paradigma bioquímico.

⁷ 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.

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

En la secuencia que forman las investigaciones y los artículos que las describen puede percibirse ahora un orden necesario, impuesto por la índole propia de la bioquímica, y su lectura llega a poseer 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.

LAS INVESTIGACIONES DE LOIIR. UN FRACASO ALECCIONADOR

Cuando Leloir se encuentra con Caputto, intenta -junto con él- resolver los mecanismos por medio de los cuales se formaba la lactosa -el azúcar propio de la leche- en la glándula mamaria.

Presuponen que el glucógeno -un azúcar formado por una larga cadena de azúcares simples- se transforma en lactosa -un azúcar simple-, siguiendo mecanismos enzimáticos estudiados con las herramientas de la bioquímica. Por supuesto, no una transformación directa, sino a través de sustancias intermedias.

Quizás éstas -desconocidas al momento- fueran demasiadas. Lo cierto es que la investigación no progresa grandemente, abrumada por las dificultades.

Ante los magros resultados, nuestros investigadores no se sienten estimulados a perseverar en la búsqueda. Años después, Leloir recuerda el episodio y hace referencia a los escasos medios técnicos disponibles por esa época, para explicar el fracaso.⁸

El camino que lleva desde el glucógeno hasta la lactosa está cerrado.

Deciden entonces estudiar el mecanismo dando un rodeo: en vez de partir del glucógeno, comienzan desde el otro extremo, la lactosa, y observan sus transformaciones.⁹

⁸ Leloir, Luis F. **Conferencia Nobel**. En: **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**. Vol. XX. No. 3. 1986. "A mi regreso a Buenos Aires en 1945, empecé a trabajar en R. Caputto y R. Trucco. El Dr. Caputto había hecho algunas investigaciones en glándula mamaria y tenía la idea de que el glucógeno se transformaba en lactosa. En aquel tiempo teníamos que usar osazonas para la identificación de los azúcares y muy pronto llegamos a un punto muerto. Mirando atrás, creo que estábamos observando la degradación del glucógeno por la amilasa."

⁹ "Decidimos entonces, estudiar la degradación de la lactosa por la levadura *Saccharomyces fragilis*, con la idea de que ésto daría información sobre el mecanismo de su síntesis. Finalmente se obtuvo esa información, pero sólo a través de un camino largo y tortuoso." En: Leloir, L.F. op. cit. 1986.

En este momento, Leloir pone su atención en un eslabón de la cadena metabólica que lo lleva al premio Nobel, al que lo conduce la mala elección previa -con el fracaso consiguiente-.

Las siguientes investigaciones lo muestran dando los pasos firmes de quien se encuentra en el camino correcto, y que lo llevan a éxitos resonantes, pero también a equívocos -que lo hacen pensar en desistir- hasta que su marcha se hace sin vacilaciones.

LO QUE CONOCE LA FISIOLOGÍA DE ESOS DÍAS

La fisiología había mostrado que los hidratos de carbono en sus transformaciones en el interior del organismo humano pasan por las siguientes etapas:

1. los alimentos que contienen hidratos de carbono complejos -fundamentalmente almidones, sacarosa, lactosa-, son absorbidos por el intestino desdoblándose hasta llegar a sus formas más elementales, para pasar a la circulación sanguínea;
2. allí circulan bajo la forma de glucosa, que se mantiene en unos niveles constantes, debido a delicados equilibrios de índole fundamentalmente glandular -como los estudiados por Houssay y el mismo Leloir anteriormente-;
3. la glucosa que no se consume como energía en las distintas funciones del organismo, se almacena en hígado y músculos, a la espera de su utilización, bajo la forma de glucógeno;
5. desde allí vuelven a la circulación como glucosa.

Este es el ciclo de los hidratos de carbono que conoce la fisiología, y cuyos secretos bioquímicos revelan en gran parte las investigaciones de Leloir.

EL HALLAZGO DE LA GALACTOQUINASA

Dedicaremos alguna atención preferencial a los trabajos iniciales, pues en ellos se muestra el temple de investigador tenaz y en plenitud de sus recursos intelectuales que caracterizan a Leloir.

Lo habíamos dejado en el Instituto de Medicina Experimental y Biología de Houssay, cuando fracasa en encontrar los pasos que llevaban en la glándula mamaria desde el glucógeno hasta la lactosa.

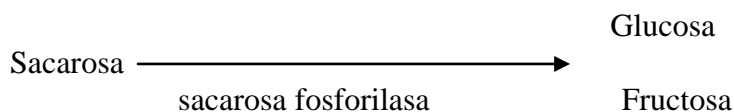
Instalado ya como Director del Instituto de Investigaciones Bioquímicas “Campomar”, y con su equipo de trabajo completo, las reinicia, pero desde un punto de vista radicalmente opuesto. Decide investigar el otro extremo de la secuencia metabólica, comenzando a explorar los mecanismos bioquímicos que parten desde la lactosa.

Se sabe que este azúcar está formado por dos moléculas, una de glucosa y otra de galactosa. Se sabe asimismo que la lactosa fermenta, y que esta fermentación no es de sus componentes -que también fermentan-, sino que le es propia.

Es precisamente esta fermentación la que comienza a estudiar el grupo del Instituto Campomar.

Mencionemos que los Cori habían descubierto una enzima, la **sacarosa fosforilasa**, que desdoblaba a la **sacarosa** -el azúcar común-, un di-sacárido, como habíamos visto, en dos moléculas, una de glucosa y otra de fructosa.

Esquemáticamente:



Leloir arma sus experimentos en el supuesto de que la **lactosa** se comporta en sus transformaciones de manera parecida a la sacarosa.

Como acostumbra a suceder en ciencia, sin que esto se haga totalmente explícito, los hallazgos cambian el rumbo de las investigaciones posteriores, que pasan desde la lactosa, a las transformaciones de sus componentes, la galactosa y la glucosa. Al hacerlo, se hacen hallazgos que son previsibles dentro de la lógica del paradigma, pero inesperados para la investigación en curso.

Reiteremos que la investigación científica durante el período de ciencia normal consiste en encontrar soluciones similares para problemas parecidos a los que ya se solucionó con éxito. La *lactosa*, cuyo metabolismo se explora- es "parecida" -puesto que se trata de otro disacárido- a la *sacarosa*, de la cual ya se conoce el metabolismo, y es sensato suponer que los mecanismos de las transformaciones deben ser similares.

El esquema de pensamiento empleado por Leloir se inscribe dentro de esta lógica. Conoce los trabajos de los esposos Cori con la sacarosa, y acaba de obtener reconocimiento por sus investigaciones -presentadas en congresos internacionales- acerca de las transferencias de fosfato en los azúcares. Puede investigar, entonces, con toda maestría, los mecanismos en los que actúan el ATP (adenosin-trifosfato) y el ADP (adenosin-difosfato), compuestos que intervienen en la transferencia de fosfato de una sustancia a otra, y emplearlos en la *lactosa*, tal como lo se había hecho con la *sacarosa*.

Está armado el escenario. Existen:

- i. el tema -la zona de la realidad a explorar, el modelo nuevo-;
- ii. la habilidad científico-técnica para investigarlo;

y sobre todo, la experiencia científica para abordarlo y cambiar sobre la marcha, pues ninguna solución puede ser igual a otra y, por lo tanto, es imposible el traslado mecánico de un modelo a otro; la analogía entre modelos sólo actúa como mecanismo inspirador. En ocasiones, las soluciones difieren considerablemente, y es necesario actuar en consecuencia.

Invito a que analicemos algunos de los artículos primeros de la serie que se inicia en el Instituto de Investigaciones Bioquímicas, pues constituyen un testimonio fiel de su estilo de trabajo y de los cambios que aparecen en el curso de las investigaciones. Quien sepa seguirlos en sus complejidades químicas aprehenderá la esencia del talento de Leloir.

El primero de ellos se denomina "*La lactasa y la fermentación de la lactosa en el Saccharomyces fragiles*". El nombre es engañoso, pues indica sólo la intención con la cual se comienza la investigación, que pretende ser una exploración cuidadosa de una zona del metabolismo de los hidratos de carbono, y culmina inesperadamente con un descubrimiento que no figuraba en las hipótesis previas.¹⁰

En él, Leloir comienza con unas pocas consideraciones:

- i. se sabe que en la fermentación de la lactosa se encontraba involucrada una enzima, la lactasa;
- ii. la necesidad de evaluar qué sucede si se emplea ATP en la investigación.

Hagamos unas aclaraciones:

- i. el *Saccharomyces fragiles* del título es una levadura, fuente, como sabemos, de enzimas;
- ii. la *lactasa* es la enzima específica que fermenta al azúcar de la leche, la *lactosa*;
- iii. el *ATP* es un compuesto de **tres** átomos de fosfato. Su importancia radica en que puede ceder uno de ellos a cualquier otro compuesto, transformándose en *ADP*, compuesto con **dos** átomos de fosfato, que a su vez puede ganar uno de otra sustancia y volver a ser *ATP*. De esta manera guía el paso del fosfato entre distinta sustancias.

Leamos entonces el trabajo examinando su armazón metodológico, dividiéndolo, como lo hacen los autores, en una descripción del material de trabajo, y luego en el diseño experimental.

Con respecto al material de trabajo, es notable la descripción que hacen de su preparación, en un arduo trabajo de laboratorio que mejora las técnicas usadas anteriormente, y las estandarizan de tal manera que los experimentos pueda ser repetidos por quien quiera hacerlo. No sólo se ocupan por tener cepas constantes de *Saccharomyces fragilis*. También preparan de manera original la enzima lactasa, y miden con técnicas propias el nivel de azúcares de los preparados.

En cuanto al diseño del experimento propiamente dicho, consta de tres pasos en los que investigan sucesivamente:

- i. el efecto de la enzima -lactasa- sobre la lactosa;
- ii. el papel del ATP en el proceso;
- iii. el papel del ATP en el metabolismo de uno de los dos compuestos de la lactosa, la galactosa.

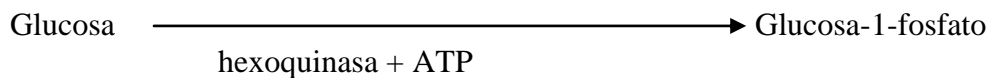
¹⁰ Caputto, R., Leloir, L.F., Trucco, R.E. **Lactase and lactose fermentation in Saccharomyces fragilis**. En: **Enzimology**. 12. 350. 1948. Recibido el 4-X-47.

El artículo original se encuentra traducido en el Apéndice II. Esta es una versión comentada del mismo.

Con respecto al primer paso, la acción de la lactasa sobre la lactosa, se determina la correlación entre la hidrólisis de la lactosa -su división en glucosa y galactosa- y la concentración existente de la enzima lactasa, hallándose que es muy alta, lo que habla de se produce a este nivel una auténtica reacción enzimática.¹¹

Se supuso que el ATP juega un papel en dicha reacción, similar al que tiene en el primer paso del metabolismo de la glucosa que consiste en que adquiere un átomo de fosfato cedido por el ATP, bajo la acción de una enzima específica, la hexoquinasa. Este era un descubrimiento de los esposos Cori, y que Leloir conoce de primera mano cuando visita su laboratorio.

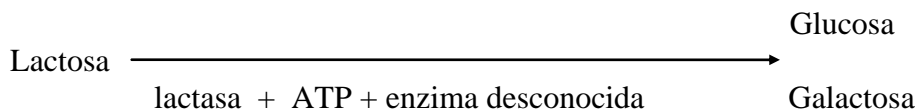
En esquema:



El que se busque un mecanismo similar para la lactosa, es una consecuencia natural que se hubiera establecido sólidamente la degradación de la lactosa por acción de la lactasa. Sobre todo cuando existen constancias de que el consumo de la enzima lactasa es bajo, aunque la degradación de la lactosa se efectúa rápidamente, lo que podría explicarse por la acción concurrente del ATP, pudiendo existir asimismo una enzima específica que intervenga en la acción del ATP.

Existen bases para suponerlo, puesto que se observa un importante consumo de ATP en el proceso, aunque la rapidez de las reacciones no permite apreciar correctamente todos los pasos, obligando a un extremo rigor metodológico.

Se puso a prueba la siguiente hipótesis:



Al no encontrarse la enzima buscada, se concluye que la lactasa actúa sin utilizar ATP, y que éste es consumido luego por la glucosa y la galactosa, que adquieren después de la hidrólisis de la lactosa, y no antes, sus átomos de fosfato.

A continuación exploran algo que no está en los planteos iniciales, pero que es una consecuencia obligada de una exploración cuidadosa del campo de estudios elegido, y que consiste -luego de evaluar la acción del ATP con lactosa, y conociéndose ya cómo reacciona con la glucosa-, en hacer lo propio con la *galactosa*, el otro compuesto químico presente en la reacción.

Aparentemente se trata de una investigación rutinaria, destinada sobre todo a repetir resultados conocidos, puesto que se sabe que el ATP reacciona con la galactosa.

¹¹Esto no estaba totalmente establecido previamente, pues aunque había un desdoblamiento de la lactosa en glucosa y galactosa, y además se encontraba la enzima, no necesariamente la fermentación ocurría sobre la lactosa -el desdoblamiento podría ser simple hidrólisis-, y la enzima actuar sobre cualquiera de las otras dos sustancias.

Sin embargo, condujo a un resultado nuevo, aunque previsible en una investigación de ciencia normal bajo el paradigma bioquímico.

Se encuentra que dicha reacción es catalizada por una enzima, y que esta enzima es diferente a la hexoquinasa, la enzima que actúa sobre la glucosa, como pudo constatarse al separar la hexoquinasa del preparado enzimático, y observarse la persistencia de la acción catalizadora. Un autor anterior había sugerido su existencia, pero no pudo demostrarla.¹²

Se la llama *galactoquinasa*, puesto que actúa sobre la galactosa.

Es la primera enzima encontrada en el país.

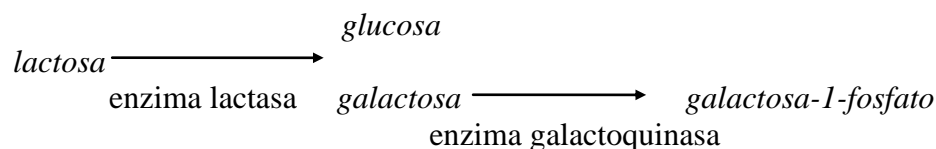
El éxito corona la primera investigación de Leloir en su Instituto, confirmando la justeza del camino elegido.

UNA COENZIMA PARA LA FOSFOGLUCOMUTASA.

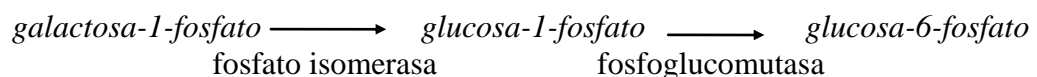
El siguiente artículo que analizaremos, y que continúa casi inmediatamente al anterior, es sumamente breve, pero de una enorme importancia para comprender el programa de investigación de Leloir, y su marcha real, por fuera de simplificaciones de divulgación. Es enviado a los Archives of Biochemistry el 17 de marzo de 1948, y firmada por Leloir y su equipo, los Dres. Caputto, Trucco, Cardini y Paladini. Cuando avance el análisis, se verá la importancia de la fecha de recepción, además de la de publicación; entre una y otra transcurren algunos de los días más agitados del Instituto de Investigaciones Bioquímicas.¹³

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

En esquema:



Con estos antecedentes que provienen 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, es el siguiente:

¹² Kosterlitz, H.W. Biochemistry Journal. 37. 322. 1943.

¹³ Leloir L., Trucco, R.E., Caputto, R., Paladini A. "A coenzyme for phosphoglucomutase". Archives of Biochemistry. Vol. 18. No. 1. July, 1948.

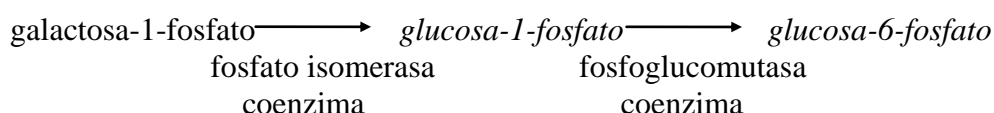
Ya se conoce la transformación de la galactosa-1-fosfato en glucosa-1-fosfato por la acción de la galactosa-1-fosfato isomerasa.

En cuanto a la transformación de la glucosa-1-fosfato se en glucosa-6-fosfato, los esposos Carl y Gerti Cori descubren que se efectúa por la acción de la enzima *fosfoglucomutasa*.

Para comprender adecuadamente el artículo -y la manera en que se apartan de una escritura standard de hipótesis y comprobaciones de las mismas-, debemos hacer notar que nos informan por primera vez que en sus experiencias anteriores habían encontrado una coenzima, de fórmula todavía desconocida, en la reacción que lleva de la galactosa-1-fosfato a la glucosa-1-fosfato. La información aparece sorpresivamente, en este artículo, sin que sea mencionada en las comunicaciones previas.

Lo hacen al relatar que *el mismo factor* termoestable -esta nueva coenzima- que aparece en la transformación de la galactosa-1-fosfato, es necesario para la conversión de la glucosa-1-fosfato en glucosa-1-fosfato.

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



Demuestran en sus experimentos la existencia de una coenzima en la reacción, al mezclarla a la fosfoglucomutasa, y producir una reacción mucho más activa que si no la hubieran agregado, lo que apunta definitivamente a una acción coenzimática.

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, aunque no haya sido comunicado.

Puntualizan, -para marcar que se encuentran ante una nueva coenzima que deberá ser estudiada en su fórmula química- que no fue posible identificarla con ninguna de las coenzimas ya conocidas, dándonos la pista de los próximos artículos.

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.¹⁴ Sugieren que la preparación pudiera estar contaminada con la coenzima que ellos encuentran.

Esto es todo el artículo. Apenas dos cuartillas. Sin embargo, 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 idealizaciones o esquemas.

¹⁴ Por este motivo no fué 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.)

En primer término, la coenzima encontrada *no es la misma* que actúa en la reacción de la galactosa-1-fosfato, contrariamente a lo afirmado. Descubrir que esto es un error, y encontrar la coenzima de esta última reacción es otro éxito -fundamental- del equipo de Leloir. Se trata de la sustancia llamada uridina-di-fosfato-glucosa (UDPG), que juega, como lo muestran 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 el tema. Son las siguientes:

i. envían un mensaje a los Cori -en la cúspide de su fama-, que la enzima descubierta por ellos, la fosfoglucomutasa, necesita una coenzima de cuya presencia no se han percatado, pese a lo minucioso de su estudio, y pese a que sopesan esa posibilidad al tratar de reproducir la experiencia de Stickland y Kendall con la fructosa-1-6-difosfato;

ii. dicen a estos últimos -en la cúspide de su reconcimientto internacional- que su preparación está contaminada con la coenzima descubierta por ello, y que por eso obtienen resultados que atribuyen erróneamente a la fructosa-1-6-difosfato.

Hablo de audacia, puesto que los elementos experimentales no autorizan a afirmaciones tan contundentes. Cuentan 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 han 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 poseen 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 empleada y encuentran que se halla totalmente contaminada con fructosa-1-6-difosfato. Es decir, en vez de estar contaminado el preparado de Kendall con la coenzima que supuestamente descubren en el Instituto de Investigaciones Bioquímicas, es su extracto el que contiene fructosa-1-6-difosfato. Entonces, si este es el caso, el experimento corrobora los hallazgos de Stickland y Kendall, en vez de contradecirlos.

La desesperación cunde en el equipo, y están a punto de pedir a los editores que retiren la comunicación.

En vez de esto, en vez de darse por vencidos, persisten tozudamente en lo que habían comunicado, tratando de separar la supuesta coenzima del compuesto conteniendo fructosa-1-6-difosfato con el que habían provocado la reacción. Fracasan reiteradamente en lograrlo. La evidencia parece cada vez más dar la razón a Stickland y Kendall. Finalmente, pudieron inactivar la fructosa-1-6-difosfato calentando el preparado con álcali, y constataron que pese a eso, el preparado mantiene una actividad coenzimática.¹⁵

¹⁵Dice 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

Han triunfado.

La escasa sustancia activa que queda, menos del 1 % del preparado, cataliza 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 de la que hasta el momento no había ninguna prueba de su existencia, inventándola.

El trabajo queda concluido en lo que respecta a la coenzima cuando establecen firmemente su fórmula química, la sintetizan, y la encuentran en distintos tejidos animales, e incluso demuestran que actúa en un microorganismo vivo, el *Escherichia coli*. El hecho de que a pesar de ser concebida artificialmente en el laboratorio sea un mecanismo actuante en los organismos vivos apoya definitivamente sus intuiciones primeras.

Cuando iniciamos la narración de los hallazgos de Leloir, hablamos que después del fracaso inicial, inician un camino con éxitos y equívocos. No fue uno de los menores el error de laboratorio que se convierte, gracias a su ingenio y tenacidad, en un éxito, y que luego, casi se olvida en las exposiciones posteriores de la historia.

Sabemos que en el proceso de exposición posterior a las investigaciones, y con mucho más motivo en las de divulgación, se rectifica habitualmente su curso real proceso, imprimiéndole a la narración una matriz lógica que hace pensar que desde los primeros pasos a los últimos existe una secuencia comparable a la que va desde unas premisas a unas conclusiones, mediadas por una deducción más o menos estricta. La situación ha llevado a equívocos metodológicos, que terminan atribuyendo a la investigación lo que no es más que un hábito expositivo sumamente extendido en ciencia, cuando pasa de lo que efectivamente se hizo, a su canonización en los manuales respectivos, o en las revistas de divulgación.

Nuestros investigadores no podían permanecer al margen de esta tendencia general. Cuando reconstruyen la historia para la revista "Ciencia e Investigación", poco tiempo después de ocurrida expresan:

Repitiendo el procedimiento que hace ya más de 30 años usaron Hardin 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 el fructosa-difosfato fuera responsable de la activación, y en verdad esta hipótesis se encuentra mencionada en la literatura aún cuando después fue negada y prácticamente olvidada.

Fue relativamente fácil demostrar que la fructosa-difosfato no es la coenzima...¹⁶

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".

¹⁶ "Un nuevo éster fosfórico de la glucosa y su función como coenzima". En: *Ciencia e Investigación*. Octubre de 1948. p. 433-435.

Como es notorio, se trata de una versión maquillada de la historia, apta ya para su difusión. Es en este mismo artículo rectifican el error original de sostener que había una sola coenzima involucrada en ambas reacciones químicas, y afirman que se trata de dos coenzimas distintas.

En la exposición prefieren hacer un relato en el que se borran los errores del camino, los sobresaltos vividos ante la contaminación de su preparación, el corto período en que no sólo fue difícil, sino imposible inactivar a la fructosa-difosfato. Se muestran a sí mismos continuando la experiencias inaugurales del paradigma, y luego las de Kendal -al que no citan-, de las que se diferencian *fácilmente*, en un proceso estándar de confirmaciones y refutaciones nítidas.

En la recapitulación que hace Leloir en su Conferencia Nobel, relata el episodio apegado a la historia real, para concluir:

Si no hubiera sido por ese error, podríamos estar aun hablando del efecto alostérico de la fructosa-1-6-difosfato sobre la fosfoglucomutasa.

En realidad, ese error -que en realidad fue un acierto- involucra otro, cuya rectificación condujo a los mayores descubrimientos de Leloir, y que consiste en afirmar que una misma coenzima actúa en dos reacciones diferentes.

Quizás cuando Leloir narra el episodio, 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 que finalmente muestran, pese a todo, los caminos correctos.

Errores y hallazgos que sólo comete fructíferamente quien busca con ahínco dentro de marcos conceptuales que permiten cometerlos, y reconocerlos como tales, al mismo tiempo que hacen ver lo nuevo e inesperado.

Contrariamente a lo supuesto, ambos son inseparables de la actividad científica, y obligan a la reestructuración constante de los puntos de vista en los que surgieron.

Hemos visto que existen diferencias en la historia de la ciencia que se narra, según se consideren los libros de texto, o los artículos originales. En estos últimos aparecen vivas, 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 brinden es, por lo tanto, diferente. Se acerca al dogmatismo en los textos -narración de héroes que encuentran la verdad-, o a una versión más mesurada, si estudia los artículos de las revistas especializadas.

EL UDPG

Algún tiempo después, Leloir y sus colaboradores rectifican el error de creer que la glucosa-1-6-difosfato es también la coenzima que actúa en la conversión enzimática de la galactosa-1-fosfato en glucosa-1-fosfato, cuando publican un corto artículo en el cual dan cuenta del hallazgo de un factor que fue obtenido prácticamente puro, y que por sólidos motivos

químicos se cree que se trata de *Uridino-difosfato-glucosa*, cuya escritura abreviada UDPG usaremos en adelante.¹⁷

Cuando en un par de artículos después comunican que aíslan el UDPG de la levadura común de panadería, y que se encuentra allí en grandes cantidades, el descubrir para qué sirve - además de ser una coenzima de esta reacción- se vuelve casi una obsesión para el equipo de investigación de Leloir. ¿Cómo es posible que esté disponible en la naturaleza de manera tan abundante en una levadura que paradójicamente no la utiliza, y sólo sirva en una reacción aislada, en una única reacción bioquímica?

Su resolución sin duda es uno de los más grandes éxitos de la carrera de Leloir, y uno de los motivos por los cuales le otorgan el premio Nobel. Tiene que ver con la seguridad con que Leloir muestra a sus colegas lo que no conocen, aunque lo tengan delante de los ojos.

Al igual que la anterior coenzima, que está presente e inadvertida en una de las zonas más explorada por la comunidad científica internacional, ésta era un constituyente obvio, y no visto de una de las levaduras centrales en la historia de la humanidad, la que leuda -levanta- el pan. La que da nombre a la estirpe de las levaduras.

Quizás provocó una sorpresa similar en la comunidad científica a la que causó Roentgen cuando muestra ante los ojos azorados de sus colegas que los tubos de rayos catódicos que manipulan a diario en los laboratorios producen unos rayos sumamente curiosos e importantes sin que siquiera se sospeche su presencia, los rayos X.

MAS ALLÁ DEL UDPG: SACAROSA, GLUCÓGENO, ALMIDÓN

Ha concluido el periplo metabólico que lleva desde la lactosa, el primer compuesto que deciden estudiar, y la galactosa que la forma, hasta la glucosa, la forma primaria bajo la cual circulan los hidratos de carbono en el organismo.

La pregunta "¿para qué sirve el UDPG?", casi en una broma en el laboratorio, como lo narra Leloir¹⁸, se respondió tres años después de su descubrimiento, cuando en un artículo publicado junto con Cabib, se comunica que el UDPG posee una importante función en la formación de trehalosa.¹⁹

Remarquemos cuál es el significado de la investigación.

Existe al comienzo del experimento un cultivo de levadura con glucosa que -lo sabemos- es un monosacárido, un azúcar elemental. Pues bien. Con la adición de UDPG aparece en el

¹⁷ Cardini, C. Caputto, R., Paladini, A. Leloir, L.F. "Uridine Diphosphate Glucose: the Coenzyme of the Galactose-Glucose Phosphate Isomerization". En: *Nature*. Vol. 165. p. 191. Feb. 4. 1950.

¹⁸ Paladini, A. op. cit.
Leloir, L.F. *Conferencia Nobel*. op. cit.

¹⁹ Leloir, L.F., Cabib, E. "The enzymic synthesis of trehalosephosphate". En: *American Chemical Society*. 75. 5445. 1953.

cultivo *trehalosa*, que es un *di*-sacárido, un azúcar más complejo, formado por dos moléculas de glucosa.

¿Cómo adquiere la glucosa-fosfato del cultivo su molécula adicional de glucosa, para transformarse así en *trehalosa*?

Es suficiente analizar el UDPG que se añade al cultivo y ver que ha transformado en UDP, perdiendo su molécula de glucosa, para darse cuenta que la ha "donado" a la glucosa-fosfato.

Esquemáticamente:

UDP glucosa + glucosa-fosfato ——— UDP + *trehalosa*-fosfato

Si comparamos esta función de *donante* de glucosa con la que cumple anteriormente, mucho menos significativa, evaluaremos en su justa importancia el descubrimiento. Mientras que antes "cambia" de lugar su glucosa por la galactosa de la galactosa-fosfato, quedando ella misma como U.D.P. Galactosa, y dejando su glucosa como glucosa-fosfato, ahora libera glucosa sin condicionamientos. A partir de esta potencialidad, se encuentra lista para sintetizar, armar, hidratos de carbono más complejos.

La pregunta que obsesiona al equipo de Leloir tiene una respuesta: el UDPG actúa también *liberando glucosa*.

Recordemos el alcance que tiene el hallazgo de otro conocido mecanismo donador, esta vez de fosfato, el ATP, que domina la escena de la bioquímica durante un largo período, a fin de comprender que ante nuestros investigadores se abre una perspectiva pletórica de resultados interesantes, por la que se lanzaron decididamente.

Van a recorrerla a un ritmo vertiginoso, con la seguridad de los grandes científicos.

El artículo siguiente, publicado ahora con Cardini, es una inmediata consecuencia del anterior: consiguen sintetizar *sacarosa* usando el mismo procedimiento, haciendo actuar ahora el UDPG sobre la fructosa, el monosacárido predominante en los vegetales.²⁰

La trascendencia del nuevo hallazgo en el que se encuentra involucrado el UDPG puede medirse en su real valor si recordamos que la *sacarosa* -otro *di*-sacárido- es el azúcar común, el más utilizado por el hombre y fabricado durante siglos en enorme escala industrial sin que hasta ese momento se conozca el mecanismo íntimo de su producción.

El próximo paso fue constatar que incluso el glucógeno, el mayor hidrato de carbono del organismo -un polisacárido- se sintetiza a partir del UDPG que dona su molécula de glucosa a un glucógeno ya existente, haciéndola más compleja, por intermedio de una enzima, la glucógeno-sintetasa.²¹

²⁰ Cardini, C., Leloir, L.F. "The biosynthesis of sucrose". En: *American Chemical Society*. 75. 6084. 1953.

²¹ Cardini, C., Leloir, L.F. "Biosynthesis of glycogen from uridine diphosphate glucose". En: *Journal of American Chemical Society*. Vol. 79. 6340. 1957.

A renglón seguido se establece que ese glucógeno es idéntico al del hígado, y no un simple producto de laboratorio, puesto que su formación corresponde a la que tiene lugar en los seres vivos.

Nuevamente contradice a sus amigos los Cori, quienes, habiendo descubierto los mecanismos por los cuales el glucógeno se transforma en compuestos más simples hasta llegar a la glucosa, postulan que son los mismos que rigen su *síntesis*, aquellos pasos que llevaba, inversamente, desde la glucosa al glucógeno. Por lo contrario, los mecanismos son diferentes, y consisten en los que descubre el equipo de investigación del Instituto de Investigaciones Bioquímicas.²²

Armoniosamente, Leloir establece los senderos metabólicos por los que transitan los hidratos de carbono, sin dejar brechas por despejar. El siguiente paso fue demostrar, mediante investigaciones similares a las efectuadas con respecto al glucógeno, que en idéntica forma el UDPG dona glucosa para sintetizar esta vez al *almidón*, el polisacárido vegetal.²³

Resulta casi superfluo recordar que los almidones del maíz, del trigo, el arroz, la papa, son los hidratos de carbono fundamentales de la alimentación humana, cada uno de los cuales posibilitó el surgimiento de grandes civilizaciones anteriores a la nuestra.

La formación de los hidratos de carbono de la leche de la temprana infancia, de las harinas más tarde, su absorción por el organismo, su acumulación como glucógeno, y finalmente su consumo, constituyen prácticamente todos los pasos del metabolismo de los hidratos de carbono.

En cada uno de ellos fue esencial la contribución de Luis F. Leloir.

Algunas acotaciones más.

El UDPG -de la familia denominada técnicamente nucleótido-azúcares- es el primero de una larga fila de otros nucleótidos que cumplen funciones metabólicas, y que en última instancia pueden ser vistos como variaciones del UDPG.

La simplicidad, la elegancia teórica que se obtiene reemplazando *muchos* factores actuando en el proceso del metabolismo por *pocos*, y que éstos sean variantes de un primer hallazgo, hace sin duda a la importancia que sus pares otorgaron a las investigaciones del grupo de Luis Leloir.

²² Leloir, L.F., Olavarría, J., Goldember, S., Carminatti, H. "Biosynthesis of glycogen from uridine diphosphate glucose". En: *Archives of Biochemistry and Biophysic*. Vol. 81. 508. 1959.

Parodi, A., Krisman, C., Leloir, L.F., Mordoh, J. "Propieties of synthetic and native liver glycogen".

Los Cori habían establecido el mecanismo de degradación del glucógeno, y habían sostenido que el de síntesis era el mismo. Rectificándolos una vez más, Leloir demuestra el mecanismo de síntesis, el que es distinto al de degradación.

²³ Fekete, M., Leloir, L.F., Cardini, C. "Mecanism of starch biosynthesis". En: *Nature*. Vol. 187. 918. 1960.

Los mismos autores: "Starch and oligosaccharide synthesis from uridine diphosphate glucose". En: *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 236. 636. 1961.

No olvidemos que el paradigma bioquímico autoriza a encontrar una enzima distinta para cada transformación, multiplicándolas de manera casi infinita.

No terminan aquí las investigaciones acerca de los hidratos de carbono. Se sintetiza la *celulosa*, hidrato de carbono complejo que forma la envoltura de los vegetales.

En años sucesivos atacan con éxito problemas residuales del metabolismo de los hidratos de carbono, pero el interés principal pasa por otros tópicos: intermediarios grasos, poliprenoles, etc.

Diríase que toda una época llega a su fin: precisamente la que nace de describir la geografía química del organismo vivo, la distribución en sus tejidos de las distintas sustancias y la investigación subsiguiente acerca de cómo se realiza la transformación de unas en otras, siguiendo las señales con las que la fisiología indica las rutas de las transformaciones.

Lo más importante de ese programa ha sido cubierto. Los campos problemáticos se diversifican y dan lugar a distintos paradigmas: biología molecular, biología celular, genética química, teoría de membranas, originando otras respuestas y otras preguntas, aunque conservando lo avanzado por la bioquímica como conocimiento presupuesto, tal como ésta había procedido con la química orgánica.

En esta situación, el cambio de paradigmas se lleva a cabo sin abandono del primitivo. La ruptura existe, pero la convivencia de paradigmas anteriores y posteriores pareciera ser lo habitual en ciencias biológicas, al contrario del cuadro de discontinuidades bruscas y definitivas de las que habla Kuhn, quien estudia principalmente a la física y la astronomía.

Quizás por este motivo, el teórico que antecede a Kuhn, Ludwig Fleck -quien emplea el término "estilo de pensamiento" para referirse a aquella construcción que comparte un "colectivo de pensamiento"-, al estudiar minuciosamente la historia de sucesos de las ciencias biomédicas, está más predispuesto a ver estos cambios de estilos -o paradigmas- sin revoluciones, sólo evolución del pensamiento.²⁴

Cambios de estilo en el que se pierde algo, y se ganan nuevas perspectivas, nuevas formas de ver los campos de estudio, continuidades y rupturas, en que se embarcan las mismas comunidades científicas -colectivos de pensamiento- que sostenían los anteriores, es lo que observamos entre la bioquímica y los saberes y prácticas que la continúan, y está ya presente en las relaciones entre la primera, y las disciplinas que la antecedieron y fundaron, la química orgánica y la fisiología, junto a las cuales crece sin repudiarlas.

LA HERENCIA DE LELOIR

Leloir muere el 2 de diciembre de 1987 en Buenos Aires, dirigiendo el Instituto de Investigaciones Bioquímicas.

Mucho aconteció en su vida y en su instituto en ese lapso. Hasta el año 1957, el pequeño grupo de investigaciones continúa su rutina diaria sin demasiadas variaciones. La jornada

²⁴ Fleck, Ludwig. *Génesis y desarrollo de un hecho científico*. Alianza. Madrid. 1986.

comienza a las 9 de la mañana, luego del obligado café en el Instituto de Houssay -que se encuentra pared por medio-, en el que comparten los sucesos de la ciencia y del mundo. Un alto a mediodía para el sándwich o la vianda con un plato y fruta, té o mate cocido según lo permiten las circunstancias económicas. Dos veces por semana, el almuerzo era acompañado por comentarios de trabajos científicos previamente escogidos. Los experimentos se prolongan hasta las 17 hs. cuando todos daban por concluida la jornada y se retiran del Instituto, dejando en orden las mesas de trabajo.

Esta vida casi idílica de modestia y trabajo se interrumpe bruscamente cuando en 1957 la muerte de Jaime Campomar deja sin financiamiento al instituto. El grupo -al que se agrega el Dr. Enrico Cabib- casi se dispersa, y Leloir recibe invitaciones para investigar en Estados Unidos de Norteamérica. Decidido a quedarse en el país, solicita un subsidio del Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos, que le es otorgado pese a sus escasas expectativas.

Al año siguiente, la creación del CONICET, y la expansión de esos días de la Universidad de Buenos Aires soluciona casi por completo los problemas económicos al transformarlos en investigadores de tiempo completo de esas instituciones. Leloir es nombrado Profesor Extraordinario de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, y Director del Instituto del Instituto de Investigaciones Bioquímicas de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, que coexiste con el Instituto del mismo nombre de la Fundación Campomar, con el mismo personal y los mismos fines. El equipo de Leloir comienza de manera orgánica la tarea de formación de recursos humanos en el área de su especialidad, recibiendo a estudiantes y becarios de la Facultad de Ciencias Exactas.

Más aún. En ese mismo año, el Ministro de Salud Pública, Dr. Francisco Martínez, ofrece para investigación un edificio desocupado del Ministerio, un ex-colegio situado en Obligado 2490 en el barrio de Belgrano. El Instituto de Leloir ocupa el primer piso y parte del segundo, compartiendo el resto del edificio con el Instituto del Dr. Houssay y el Instituto de Suelos "Fundación Sauberán", dirigido por el Ing. Jorge Medina.²⁵

En el año 1965, Leloir preside la recién creada la Sociedad Argentina de Investigación Bioquímica, y en 1967, con el auspicio de la Organización Panamericana de la Salud el Comité Latinoamericano de Bioquímica.

En 1977, la municipalidad de Buenos Aires dona un terreno Parque Centenario, donde se construye el actual Instituto, inaugurado en 1984. Los equipos de investigación que allí trabajan se han multiplicado en diversas líneas de estudios, que siguen los tradicionales caminos bioquímicos, pero también las nuevas ramas que los continúan -como la genética o la biología molecular-.

La enorme contribución de Leloir a la bioquímica -cuya vida cubre aproximadamente la de la disciplina- hizo que la comunidad científica internacional lo reconozca con el premio Nobel.

Su herencia es su legado intelectual -sus hallazgos, su estilo de investigación-, esto es seguro. Pero también lo es la conformación de una comunidad científica que continúa sus trabajos. Sabemos que un paradigma no vive por fuera de los hombres que lo mantienen y expanden, ni

²⁵ Carminatti, Héctor. "Historia segunda época. 1958-1970". En: *Instituto Luis F. Leloir. Fundación Campomar*.

se desarrolla si éstos a su vez no crecen en número y en calidad. Leloir lo amplía con sus investigaciones , y al formar sucesivas camadas de científicos, amplía también la red social de científicos que lo utilizan, implantando definitivamente a la bioquímica -y a las disciplinas en las que se abre- en nuestro país. Gracias a Leloir, conocemos más de los organismos vivos y su metabolismo, pero también le debemos la masa crítica de recursos humanos con la que la ciencia argentina se encuentra en posición de investigar un amplio campo de los problemas de punta de las ciencias de la vida de nuestros días.