

## La vida y la obra de Luis F. Leloir, Premio Nobel 1970

Los bisabuelos de Leloir llegaron a la Argentina, desde el sur de Francia, pocos años después de la Revolución de Mayo y dieron origen a la familia de ganaderos y agricultores que tuvo como último descendiente a Luis Federico Leloir.

Su padre, Federico, era abogado, pero se dedicó a las tareas rurales toda su vida. Su madre, Hortensia Aguirre, de origen vasco-español, tuvo cinco hijos y Luis Federico fue el menor, nacido en París donde la familia estaba acompañando a su padre gravemente enfermo.

Luis Federico nació el 6 de septiembre de 1906 y no conoció a su padre, que falleció en París. De regreso a Buenos Aires, Leloir cursó aquí sus estudios primarios y secundarios. Como le agradaban las ciencias naturales, ingresó en la Facultad de Ciencias Médicas donde cursó regularmente la carrera de Medicina, pero no fue un estudiante brillante.

La práctica de la medicina no satisfizo sus aspiraciones y tomó la decisión de estudiar las bases de esta ciencia pensando en contribuir a mejorar su eficiencia. Para ello se incorporó al Instituto de Fisiología, dirigido por Houssay, y emprendió la tarea de realizar una tesis doctoral bajo su dirección, en un tema vinculado con el metabolismo de los hidratos de carbono.

Trabajando intensamente y estudiando simultáneamente la ciencia básica que no dominaba, completó su tesis en dos años y luego se trasladó a Cambridge, Inglaterra, para realizar estudios de post-gradado en el *Biochemical Laboratory* con la dirección de M. Dixon, experto en enzimología. En menos de un año aprendió, según su expresión, los rudimentos de esta ciencia y retornó a Buenos Aires y al Instituto de Houssay donde se asoció con Juan Mauricio Muñoz, médico y químico, para estudiar el metabolismo de los ácidos grasos por el hígado.

Leloir y Muñoz consiguieron demostrar, por primera vez en el mundo, que la oxidación de dichos ácidos podía ocurrir con homogenatos de células hepáticas obtenidos por ruptura mecánica. Este descubrimiento abrió el campo para su estudio experimental posterior<sup>1, 2</sup>.

Durante este período, Houssay requirió la colaboración de Leloir y Muñoz con un grupo de fisiólogos (Fasciolo, Braun Menéndez y Taquini), que estudiaban el mecanismo de la hipertensión arterial de origen renal. La participación de ambos bioquímicos fue decisiva para probar que una enzima renal, la renina, al actuar sobre una proteína plasmática libera un polipéptido extraordinariamente hipertensor<sup>3</sup>. Este compuesto fue bautizado "hipertensina", pero ahora se lo conoce como "angiotensina". Hoy se sabe que el control de su producción mejora la hipertensión humana.

El matrimonio de Leloir con Amelia Zuberbühler, en 1943, y algunos hechos políticos que desorganizaron el Instituto de Fisiología, hicieron que Leloir viajara a EE.UU. en luna de miel, que matizó con una estadía en los laboratorios de Carl y Gerty Cori, en St. Louis y también en los de D. Green en la Universidad de Columbia, en Nueva York.

De retorno a Buenos Aires, en 1946, la creación de la Fundación Campomar permitió que Leloir y sus nuevos colaboradores, Ranwel Caputto, Raúl Trucco y Carlos Cardini, organizaran el Instituto de Investigaciones Bioquímicas (IIB) y ofrecieran una beca de post-gradado para trabajar en él.

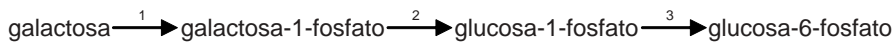
El IIB se instaló en el barrio de Palermo Viejo en una pequeña casa de 90 m<sup>2</sup>, lindera con el Instituto de Biología y Medicina Experimental, donde trabajaba Houssay desde su forzado exilio de la Facultad de Ciencias Médicas.

En el modesto IIB se comenzó a trabajar, con mi incorporación como primer becario, en el metabolismo de la lactosa, el azúcar de la leche, que planteaba el problema de la transformación del monosacárido galactosa en glucosa.

Los primeros experimentos indicaron que la lactosa es descompuesta en sus azúcares simples constitutivos, glucosa y galactosa, por una enzima hidrolítica que fue bautizada "lactasa".

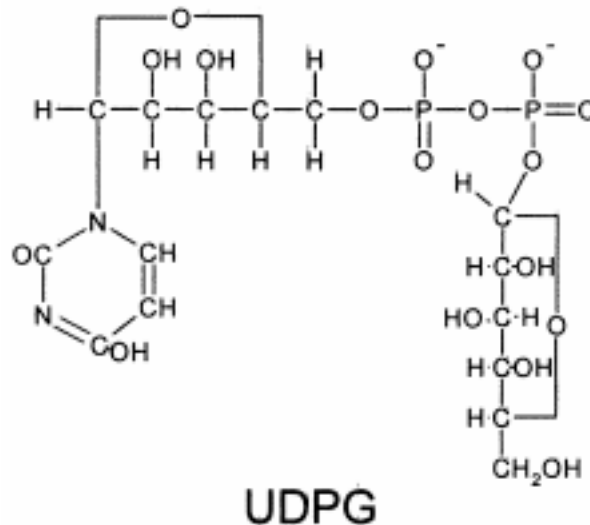
El metabolismo de la glucosa era muy bien conocido pero nada se sabía sobre el de la galactosa.

Los estudios posteriores permitieron establecer la siguiente secuencia de reacciones:



que explica el metabolismo de la galactosa y se conoce en bioquímica como el "camino de Leloir".

Estos experimentos condujeron a descubrir que en la reacción 3 interviene un factor termoestable o coenzima, que se identificó como el ester glucosa-1,6-difosfato<sup>4</sup>. También se descubrió un compuesto que cumple funciones similares en la reacción 2 y que se identificó como uridinadifosfato glucosa (UDPG)<sup>5</sup>.



Con esta información Leloir, en 1951, pudo explicar la transformación galactosa → glucosa con las siguientes etapas:



Esta formulación<sup>6</sup> explicaba los hechos experimentales, pero Leloir no pudo aclarar el mecanismo de la reacción b) que implica la inversión de la estructura del C4 en las hexosas involucradas. Pero debemos señalar que esta transformación recién pudo aclararse 50 años después. Mientras tanto, Leloir y sus colaboradores se dedicaron a establecer otras reacciones bioquímicas en las que intervenía el UDPG. La sabiduría del cambio de rumbo en las investigaciones se puso rápidamente de manifiesto cuando se halló que el nucleótido azúcar UDPG es un compuesto rico en energía capaz de transferir su azúcar a otras moléculas.

En el IIB se descubrió así la síntesis de varios oligosacáridos, entre ellos la trehalosa<sup>7</sup> y la sacarosa<sup>8</sup> y la del importante polisacárido de reserva de los mamíferos, el glucógeno<sup>9</sup>.

A raíz de estos descubrimientos se produjo un desarrollo explosivo en el mundo, pues gran cantidad de investigadores estudiaron las propiedades de otros nucleótido azúcares. Hoy se conoce la existencia de un centenar de ellos que intervienen en una multitud de procesos biológicos.

Las últimas investigaciones que realizó Leloir le permitieron establecer el rol que tienen ciertos intermediarios lipídicos en la glicosilación de proteínas<sup>10, 11</sup>.

El progreso que ocurrió en la bioquímica de los hidratos de carbono se debió, sin duda, al descubrimiento del UDPG y de sus propiedades y Leloir fue justamente reconocido por ello con el otorgamiento del Premio Nobel de Química en 1970.

### Leloir y la bioquímica argentina

Las investigaciones que se realizaron en el IIB produjeron un gran avance de las investigaciones bioquímicas en la Argentina.

Los colaboradores de Leloir, Caputto, Trucco, Paladini y Pontis crearon grupos de trabajo estables y exitosos en Buenos Aires, Córdoba, Tucumán y Mar del Plata, mientras Leloir y Cardini continuaron dirigiendo un IIB cada vez más grande en el que trabajan hoy más de 200 investigadores explorando otros campos de la bioquímica, además del de los azúcares.

Una evaluación actual de los laboratorios dirigidos por discípulos directos o indirectos de Leloir indica la existencia de numerosos grupos de investigación bioquímica distribuidos por todo el país.

### La personalidad de Leloir

Leloir era modesto y sencillo, y durante toda su vida mantuvo un perfil bajo dedicándose exclusivamente a su trabajo científico.

Las claves del buen éxito de su labor consistían en una dedicación obsesiva a resolver los problemas que abordaba y a trabajar muy duro para lograrlo. Se caracterizaba, además, por tener un buen humor que hacía muy agradable su compañía.

El 2 de diciembre de 1987, Leloir concurrió a su laboratorio como todos los días y se retiró a la tarde para descansar en su casa. Esa noche, de la manera tranquila que transcurrió toda su vida, nos abandonó, para entrar en la Historia.

Alejandro C. Paladini

e-mail: paladini@qb.ffyb.uba.ar

1. Leloir LF, Muñoz JM. Fatty acid oxidation by liver enzymes. *J Biol Chem* 1943; 147: 355-62.
2. Leloir LF, Muñoz JM. Butirate oxidation by liver enzymes. *J Biol Chem* 1944; 153: 53-60.
3. Braun Menéndez E, Fasciolo JC, Leloir LF, Muñoz JM. Hypertensine, the substance causing renal hypertension, *Nature* 1939; 144: 980.
4. Leloir LF, Trucco R, Paladini AC, Caputto R. The coenzyme of phosphoglucomutase, *Arch Biochem* 1948; 19: 339-40.
5. Cardini C, Paladini AC, Caputto R, Leloir LF. Uridine diphosphate glucose: the coenzyme of the galactose-glucose isomerization. *Nature* 1950; 165: 191-3.
6. Leloir LF. The enzymatic transformation of uridine diphosphate glucose into a galactose derivative. *Arch Biochem Biophys* 1951; 33: 186-90.
7. Leloir LF, Cabib E. The enzymatic synthesis of trehalose phosphate, *J Am Chem Soc* 1953; 75: 5455.
8. Cardini E, Leloir LF, Chiriboga J. The biosynthesis of sucrose. *J Am Chem Soc* 1953; 75: 6084
9. Leloir LF, Cardini E. Biosynthesis of glycogen from UDPG, *J Am Chem Soc* 1957; 79: 6340-1.
10. Behrens N, Leloir LF. Dolichol monophosphate glucose: an intermediate in glucose transfer in liver. *Proc Natl Acad Sci* 1970; 66: 153-8.
11. Parodi A, Leloir LF. The role of lipid intermediates in the glycosylation of proteins in the eucariotic cells. *Biochem Biophys Acta* 1979; 559: 1-8.