

El Instituto de Leloir

Luis F. Leloir era el Director natural del Instituto de Investigaciones Bioquímicas-Fundación Campomar desde su fundación en 1947. Él era inteligente, con una gran intuición para hacer y planear experimentos. Era la garantía de hacer ciencia con una serie de valores como la honestidad y generosidad en todo sentido ya sea en el plano intelectual como el económico. Era tal su influencia intelectual que los becarios deseábamos parecernos a él. Leloir representaba la ciencia por la ciencia en el sentido más puro. A diferencia de lo que ocurría en público en el laboratorio se manejaba con seguridad y sutileza. Dedicaba todo su tiempo a planear experimentos, su capacidad de trabajo era inigualable. Una de las cosas que me sorprendía de Leloir era su tenacidad, si aparecía un experimento o algo que no estaba bien definido, no lo dejaba, lo seguía, no podía continuar si no resolvía lo que estaba sucediendo.

Leloir era un ser muy particular estaba colmado de virtudes pero tenía problemas como dije para exponer en público. En esas circunstancias perdía la calma y su discurso se hacía inseguro. En las reuniones sociales del laboratorio cada tanto aparecía alguna historia nueva que lo tenía como protagonista a nuestro querido "Dire". La mayoría de esas anécdotas eran verdad. Leloir a veces sacaba provecho de esa situación con humor. En una oportunidad el Instituto organizó un concurso de proyectos de investigación con un premio importante. Llegó el día de entrega del premio y se reunió un buen número de asistentes en la biblioteca. Leloir anunció que el Jurado había decidido que el primer premio iba a ser compartido entre dos grupos. Mientras tanto tenía el cheque del premio en sus manos. De golpe dijo "Como el premio es compartido también lo será el dinero", sacó de su bolsillo una pequeña tijera y cortó el cheque en dos partes iguales que les fue ofrecida a los ganadores. Dado los antecedentes de Leloir esto originó una conmoción entre los presentes en especial de los ganadores. Cuando todo volvió a la calma Leloir dijo "era falso" y como un mago sacó de su otro bolsillo dos cheques por la mitad del premio y se los ofreció a los ganadores.

Leloir había aprendido a trabajar como los ingleses en Cambridge con F.G. Hopkins. La característica era un laboratorio pequeño, un jefe y un par de becarios. Trabajar con recursos mínimos en la mayor austeridad, con abundante trabajo manual y la utilización de utensilios domésticos. Los laboratorios de la Fundación Campomar, tenían esa característica, en total unos 10 en el cual el Jefe del Grupo le daba su impronta, el de Leloir la tenía muy bien definida, era el trabajo.

Leloir no se llevaba bien con las tareas inherentes al trabajo de rutina de la organización de un laboratorio: notas, tareas de las oficinas, cuentas, servicios como agua destilada, hielo seco, biblioteca, etc. Se bien había gente que se ocupaba en forma específica de esas actividades, necesario era un Director Asociado que en forma rotativa lo ejercía un Jefe de Grupo.

Cuando llegué al Instituto en el año 1967 el Director Asociado era Enrico Cabib un brillante científico que se había formado en el país. Había venido de Italia donde había sido perseguido por los nazis. Justo antes que yo llegara había ocurrido "La noche de los bastones largos" donde científicos y estudiantes de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA habían sido golpeados por la policía. En ese tiempo el Instituto funcionaba como un Departamento de la Facultad, algunos de los profesores que trabajaban en el Instituto como protesta ante este hecho renunciaron a sus cargos. Entre ellos Enrico Cabib, esto había creado una cierta tensión en el Instituto entre los renunciantes y los que permanecieron en sus cargos.

Como lo mencioné Enrico Cabib a diferencia de Leloir se ocupaba del funcionamiento del Instituto, cumplía además de investigar diversas funciones. Él se ocupaba de que los seminarios diarios se dictaran a muy buen nivel. Se sentaba detrás de un cajón grande, de esos que se utilizan para envíos de equipos de laboratorio y desde ahí para terror de nosotros los becarios iniciaba el interrogatorio y cuestionaba los dichos del seminarista ante una expresión dudosa o errónea. A veces los cuestionamientos de Cabib eran ásperos y en voz alta mientras Leloir miraba, mucho no decía, por ahí podía hacer alguna pregunta de curiosidad.

Es muy posible que la visión de Leloir de la organización del Instituto fuera diferente a la de Cabib. Este sentía admiración y cariño por Leloir. Se refería a él con afecto como el "Dire". En el momento que yo llegaba Cabib se iba del Instituto por lo cual no alcancé a tener una idea definida del motivo de su partida. Tenía una oferta del NIH en USA y decidió partir. Pese a tener intercambio epistolar con algunos miembros del Instituto Cabib no regresó a la Argentina. Indudablemente fue una pérdida importante para el Instituto.

Nicolás Behrens luego de haber realizado su tesis doctoral con Cabib se incorporó al grupo de Leloir. Behrens y Leloir descubrieron la participación de los lípidos intermediarios en la biosíntesis de glicoproteínas en mamíferos. Lo que ellos encontraron fue que los oligosacáridos unidos a la asparragina de las glicoproteínas primero son construidos unidos a un lípido, luego transferidos a un polipéptido dando lugar a la formación de glicoproteínas. Encontraron que una enzima forma dolicol difosfato glucosa por transferencia de glucosa a partir de UDPglucosa a dolicol fosfato. El dolicol difosfato

glucosa reaccionaba con un aceptor endógeno para dar lugar a una sustancia insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos. Por hidrólisis ácida suave esta sustancia producía dolicol fosfato y un compuesto con propiedades de oligosacárido. La composición de este último era 9 Manosas, 2 N-acetilglucosamina y 2 Glucosas y se le llamó G-oligosacárido. Finalmente este G-oligosacárido era transferido a proteínas.

El descubrimiento de Leloir y col. que le valió el premio Nobel de la biosíntesis del glucógeno teniendo al UDPglucosa como dador de glucosa fue muy importante. Se trataba de la biosíntesis del compuesto de mayor reserva energética de los tejidos animales.

El estudio de Behrens y Leloir de los lípidos intermediarios fue técnicamente muy rico, lleno de innovaciones, fue otro trabajo con la rúbrica del Instituto, la constancia y dedicación.

En el año 1972 había terminado mi tesis doctoral bajo la dirección de Romano Piras. Nicolas Behrens me comunicó que había un lugar de trabajo en el laboratorio de Leloir. Le dije que me sentiría muy feliz de poder trabajar con ellos y así quedé incorporado al laboratorio de Leloir. Al poco tiempo de estar en el nuevo laboratorio Behrens por una situación económica decidió dejar el laboratorio y pasar a la actividad privada. Pese al poco tiempo de trabajar juntos con Behrens se desarrolló entre nosotros una gran amistad que perdura hasta nuestros días.

En un breve lapso de tiempo había logrado lo que para mí era un gran sueño trabajar codo a codo todos los días con Leloir. Esto duró un periodo de casi 10 años, de más esta decir que fue el tiempo en mi vida que he sido más feliz de trabajar en un laboratorio de investigación científica. Durante ese tiempo publicamos 18 trabajos a veces solos y en otros acompañados con otros investigadores.

Trabajar con Leloir era fácil, había que trabajar muy fuerte como lo hacía él, pensar todo el día en el trabajo, aprender y entender como él manejaba sus sutilezas y ambigüedades. Leloir nunca tenía un sí o un no, más bien transcurría por palabras como: puede, pruebe, déjeme pensar, no parece, habrá que ver, mire, ¿cuánto? y otras parecidas. En su lenguaje eran palabras certeras si le decía "pruebe", era seguro que algo interesante iba a salir, no recuerdo que se equivocara, era certero de una intuición fantástica sobre los resultados. Si le decía "no lo sé" ni había que meterse era tiempo perdido el experimento fallaba. Él tenía un cajón de manzanas vacío de esos que se ven en las verdulerías en algún lugar discreto del laboratorio. En él se sentaba por largas horas pensando en experimentos, a veces se levantaba con apuro, agitado y se iba al banco de trabajo a hacer el experimento pensado con las manos.

Leloir era gracioso siempre tenía comentarios ingeniosos que hacían reír a veces con cierta ironía sobre la incapacidad nuestra de hacer un experimento correcto, muy rara vez con algo de acidez, no tenía maldad, no la conocía, sentía un gran afecto por los seres que lo rodeaban pero se cuidaba de expresar sus sentimientos. En esto soy diferente no dejo de expresar lo que siento.

Conocíamos bastante bien la etapa de los lípidos intermediarios pero no sabíamos qué sucedía una vez que el G-oligosacárido era transferido a glicoproteínas. Nos llevaba bastante tiempo bucear la bibliografía en busca de glicoproteínas que sus oligosacáridos fueran parecidos al G-oligosacárido, fundamentalmente buscamos oligosacáridos con contenido en Glucosa. Sólo encontrábamos oligosacáridos del tipo alta Manosa y complejos.

Al aminoácido Asparagina, se encuentran unidos los oligosacáridos del tipo de alta Manosa y los del tipo complejos que tienen además de Manosa, Sialico, Galactosa y 2 N-acetilglucosamina

Nosotros incubamos cortes de tejidos de glándula tiroides con (14C) glucosa, aislábamos las glicoproteínas y los polisacáridos aislados de estas por tratamiento con álcali y boro hidruro para remover los residuos de Asparagina. Luego los comparábamos por electroforesis y cromatografía con el G-oligosacárido. Encontramos que el oligosacárido proveniente de la glicoproteína migraba más rápido en que el G-oligosacárido correspondiendo a un cambio de 3 a 5 glucosas de acuerdo a los estándares de malto-oligosacáridos.

Era un día de tarde, Leloir estaba apoyado en el marco de la puerta de entrada al laboratorio, me miró y me dijo: ¿Vió?

Yo le dije rápido: Se achica

Leloir me volvió a mirar sonrió y se fue a cambiar para partir. Al día siguiente temprano vino la discusión y los futuros experimentos. Ahí apareció Leloir en toda su dimensión, era un placer escucharlo razonar. El resultado indicaba claramente que una vez transferido el G-oligosacárido este era procesado por glucosidasas. Ese día sentí como nunca en mi vida que era un investigador científico. Los resultados se publicaron en PNAS, 75, 1162, 1978.

Al tiempo que nos dedicábamos al estudio del procesamiento del G-oligosacárido nos encontramos con los trabajos del grupo de Phillis Robbins, J. Biol. Chem. 252, 1780, 1977 y Cell 1, 893, 1977. Ellos encontraban que el G-oligosacárido se procesa una vez transferido a las proteínas y se transforma en un oligosacárido complejo. A medida que pasaba el tiempo de incubación ellos encontraban que el G-oligosacárido se hacía más pequeño hasta llegar a un núcleo pentasacárido de 3 manosas y 2 N-acetilglucosaminas. Luego a

partir del núcleo el oligosacárido crecía por la adición de 2 N-acetil glucosamina, galactosa y ácido siálico. Sucedió que el G-oligosacárido se transformaba en un oligosacárido complejo. Esta era la razón por la cual nosotros no podíamos encontrar glicoproteínas con oligosacáridos similares al G-oligosacárido.

La participación de los lípidos intermediarios en la glicosilación de los residuos asparagina había sido determinada en tejidos animales. Con Leloir extendimos estos estudios a otros sistemas, por ejemplo en plantas detectamos la presencia de compuestos similares al G-oligosacárido en raíces de alfalfa o cotiledones de arvejas. Los estudios también se extendieron a las bacterias *Rhizobium meliloti* y *Agrobacterium tumefaciens* donde se encontró que la formación poliprenol difosfato oligosacáridos tenían participación en la formación de los exopolisacáridos de estas bacterias.

Leloir sabía cómo administrar su vida. Llegado un momento razonó que había dedicado su vida al laboratorio y pensó que sería bueno desarrollar otras experiencias, lo cual ocurrió a partir de 1980. Él seguía atentamente lo que ocurría en el laboratorio pero empezó a darle importancia a la obtención de fondos para terminar el nuevo edificio donde se iba a trasladar el Instituto en el Parque Centenario. La otra actividad que empezó a preocuparle era cómo asegurar la estabilidad económica del Instituto para su permanencia en el futuro.

Había una característica especial en los becarios del Instituto que trabajamos y estudiamos la síntesis de polisacáridos, los seminarios de trabajo eran relativos a este tema. En los seminarios de la literatura había un cambio importante, el tema era relacionado a biología molecular. El trabajo de James Watson y Francis Crick del año 1953 ejercía sobre nosotros una gran influencia, era el modelo del ADN de dos cadenas o de la doble hélice. Este modelo de Watson y Crick realizado en Cambridge fue el descubrimiento más significativo del siglo 20 en biología, determinó cómo replica el ADN o sea cómo se transmite la información genética. Este modelo se elaboró sin que los autores hayan realizado un experimento con sus manos -no tenían ni un tubo de ensayo- lo cual nos afectaba en nuestro modo de trabajar. Crick era famoso por su inteligencia y su capacidad de retener información, leía todo lo relativo al ADN. Watson inteligente pero algo más cuestionable buscaba información llegado el caso "fisgoneaba" en otros laboratorios. Así fue como pudo ver en el laboratorio de Rosalind Franklin en el Kings College de Londres que el patrón de difracción de una radiografía de rayos X del ADN indicaba que era helicoidal.

El modelo de ADN de Watson y Crick y su forma de trabajar en el laboratorio cambió para siempre la actividad científica. Nuestro sistema, el de Leloir, de encontrar algo nuevo, confirmar el dato y empezar a tirar de él para encontrar nuevos resultados se iba

perdiendo. Ahora había que estar al tanto de la bibliografía y aprender de los resultados de otros. La comunicación y congresos pasaron a ser importante. Aparecieron los grandes laboratorios con importantes recursos y tecnología valiosa. La ciencia pasó a dar prestigio y el conocimiento se transformó en poder. Para obtener este último hacía falta más inversión y se crearon laboratorios más numerosos y costosos.

En mi caso me parecía que todavía estaba a tiempo de trabajar con el ADN y me fui a trabajar por un tiempo al exterior. Al final volví al Instituto. Con Leloir me volví a encontrar a mi regreso y tuvimos charlas más largas, él ya no trabajaba en el laboratorio así que estaba más distendido a mí me agradaba hablar con él. Pude hablar con un Leloir diferente más ocupado en temas relativos a los seres humanos, su preocupación por el destino de la humanidad y del hombre. Uno de los grandes temas que le preocupaba era si la ciencia y los adelantos biotecnológicos iban a ser suficientes para asegurar en el futuro un desarrollo y bienestar de una población mundial en creciente aumento.

Roberto J. Staneloni

2020