

EL CAMINO DE LELOIR

Armando Parodi

1) Los lectores seguramente estarán familiarizados con la glucosa que es el principal “combustible” de los seres humanos. Sabemos que los niveles de este azúcar en la sangre deben tener niveles más o menos constantes a fin de asegurar un funcionamiento correcto del organismo y prevenir daños irreparables. La glucosa se “quema” convirtiéndose en anhídrido carbónico y agua generando así energía. La glucosa no es el único azúcar que existe en la naturaleza. Otros que podemos encontrar, entre muchos, son la galactosa o la fructosa todos muy parecidos entre si. Los azúcares indicados más arriba son llamados monosacáridos, es decir, cada uno de ellos constituye por si solo una molécula. Pero en la naturaleza podemos encontrar a los azúcares no solo como monosacáridos sino también como disacáridos (formados por la unión de dos monosacáridos), como oligosacáridos (formados por la unión de varios monosacáridos) o como polisacáridos, formados por la unión de muchos monosacáridos. Entre los disacáridos encontramos por ejemplo a la lactosa o azúcar de la leche, formada por la unión de una galactosa y una glucosa o la sacarosa, el común “azúcar” que ponemos en el café o en el te, formado por una glucosa y una fructosa y entre los polisacáridos al glucógeno y al almidón, formado por muchas unidades de glucosa. Otro polisacárido de estructura muy parecida a la del glucógeno o almidón, formado también por muchas unidades de glucosa es la celulosa, presente en la madera y a partir de la cual se fabrica el papel.

Ahora bien, sabemos que diversos organismos, aunque necesiten glucosa como “combustible” pueden sin problemas alimentarse con galactosa o fructosa, con disacáridos como la lactosa o sacarosa, e inclusive con glucógeno/almidón. Se plantea entonces los siguientes problemas biológicos: a) como se convierte la galactosa en glucosa? b) como se forman los disacáridos por ejemplo la lactosa en la glándula mamaria y la sacarosa en las plantas? c) sabemos que como resultado de la ingesta de nutrientes los organismos forman glucógeno/almidón como material de reserva y los degradan en condiciones de requerimiento energético; como entonces se forman en la naturaleza el glucógeno y el almidón? Los trabajos de Leloir responden a estos interrogantes.

Utilizando extractos de una levadura capaz de crecer en lactosa como fuente de energía (*Saccharomyces fragilis*), Leloir y sus colaboradores encontraron primero que la lactosa se rompía en sus constituyentes (galactosa y glucosa). Ya se conocía como se utilizaba la glucosa, pero del modo de utilización de la galactosa no se tenían ni los más remotos indicios. Leloir y su grupo mostraron entonces que la galactosa sufría tres cambios (o reacciones químicas) sucesivos que la llevaban a convertirse en glucosa. Este es el llamado “Leloir’s pathway” o camino de Leloir en Bioquímica. Como todas las reacciones químicas que suceden en un organismo vivo, estas están “catalizadas” (es decir aceleradas) por aceleradores específicos para cada transformación, llamados “enzimas”.

La descripción de este camino metabólico permitió explicar a una enfermedad congénita, la galactosemia o incapacidad de utilizar galactosa como fuente de energía. La acumulación de este

azúcar o de alguno de sus derivados conduce a opacidad del cristalino ocular y a deficiencia mental. La forma más severa de la enfermedad se debe a la ausencia de la “enzima” o “acelerador” de la segunda de estas transformaciones de la galactosa. Una forma más benigna es debida a la ausencia del “acelerador” de la primera de ellas. Esta forma puede ser tratada eliminando la galactosa de la alimentación desde la infancia.

Leloir y su grupo encontraron que en esta transformación de galactosa en glucosa participaba como intermediario un compuesto llamado uridina difosfato galactosa que se convertía en uridina difosfato glucosa. Estos son los llamados “nucleótido-azúcares” y el uridina difosfato glucosa fue el primero en ser aislado y estudiado.

Dado que este nucleótido azúcar también pudo ser aislado de levaduras incapaces de crecer con galactosa como fuente de carbono, Leloir y sus colaboradores supusieron que debería tener un rol adicional al de participar en la conversión de galactosa en glucosa. Así encontraron que los nucleótido-azúcares no solo participan en la transformación de un azúcar en otro (como galactosa en glucosa) sino también en la formación de disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos.

Por ejemplo, el uridina difosfato glucosa da la glucosa a otro monosacárido como la fructosa, formándose así la sacarosa (el azúcar que agregamos al café). O la uridina difosfato galactosa da la galactosa a la glucosa, para formar la lactosa o azúcar de la leche. Por fin, el muchos uridina difosfato glucosas pueden ceder sus glucosas a otra glucosa, formándose así el material de reserva energética llamado glucógeno. Se conocen ahora cientos de distintos nucleótido-azúcares distintos que participan en la formación de diversos di, oligo y polisacáridos.

Por describir la existencia en la naturaleza de nucleótido azúcares y encontrar sus roles como intermediarios en la transformación de un monosacárido en otro y en la transferencia de monosacáridos en la formación de di- oligo- y polisacáridos es que Leloir recibió el Premio Nobel de Química en 1970.

2) Aunque siempre los conocimientos sobre la bioquímica y la genética de la galactosemia pueden ser profundizados al aparecer nuevos casos, ambos aspectos de la enfermedad se conocen en forma lo suficientemente completa como para hacer que los esfuerzos referidos a esta dolencia se dirijan más bien a mejorar tanto su tratamiento terapéutico por un mejor control de la dieta como a su prevención por técnicas de fertilización in vitro, análisis genético de los embriones e implantación de aquellos en los cuales no se manifestará la enfermedad. Naturalmente que esto último introduce aspectos éticos aun no completamente resueltos en nuestra sociedad.

3) Los descubrimientos de Leloir y su grupo fueron tan básicos y fundamentales que permitieron comprender un sin número de otras enfermedades. Por ejemplo, las glucogenosis, o enfermedades causadas por un mal funcionamiento ya sea en la formación como en la degradación del glucógeno, material de reserva energética que tenemos los humanos. Recordemos que Leloir describió el camino bioquímico de formación de este compuesto. O las llamadas Enfermedades Congénitas de Glicosilación” (o CDG por su siglas en ingles), enfermedades

congénitas en las cuales está fallado algún paso bioquímico en la unión de azúcares a proteínas o a lípidos.

4) Un principio fundamental de la ciencia básica de la buena es una verdad que nos puede parecer de Perogrullo: “cuando se está estudiando lo desconocido no se sabe lo que se va a encontrar”. Esto quiere decir que las aplicaciones terapéuticas últimas de los resultados obtenidos del desarrollo de la ciencia básica son desconocidas al iniciarse una investigación y solo mucho más adelante se podrá saber cuáles serán. Esto constituye tanto la belleza como la fuerza de la ciencia básica. En otras palabras, si Leloir al inicio de sus investigaciones se hubiese propuesto en forma consciente explicar la galactosemia, probablemente no hubiese llegado a nada. Por el contrario, fue el haberse propuesto investigar un enigma científico, esto es, como la galactosa se convierte en glucosa, que lo llevó a poder explicar las causas de dicha enfermedad

5) Sin exagerar se puede considerar a Leloir como un auténtico patriota. En momentos en que la investigación básica no era en forma alguna alentada en nuestro país tuvo ofrecimientos para trasladarse el con todo su equipo a uno de los mejores centros de investigación de los EE.UU. Sin embargo Leloir prefirió quedarse en la Argentina para contribuir con su ciencia al progreso científico y cultural de nuestro país.

6) Como ya dije más arriba, los aspectos básicos, tanto bioquímicos como genéticos, de la galactosemia se conocen ya ampliamente, de manera que los esfuerzos referidos a esta enfermedad son de tipo terapéutico. Donde sí se continúa investigando intensamente en sus aspectos básicos es en las llamadas “Enfermedades Congénitas de Glicosilación” (ver más arriba), debido a que hay una variedad muy grande de dichas enfermedades y cada día aparecen nuevos casos para los cuales hay que encontrar las causas bioquímicas y genéticas.