

DE LAS ENZIMAS A LOS GENES, VIVIENDO UNA VOCACIÓN

Palabras clave: biosíntesis de azúcares; biosíntesis de proteínas; Instituto Fundación Leloir; Fundación Campomar.
Key words: sugar biosynthesis; protein biosynthesis; Instituto Fundación Leloir; Fundación Campomar.

■ Israel D. Algranati

Fundación Instituto Leloir

ialgranati@leloir.org.ar

Según me han contado, porque tanto no recuerdo, nací en la madrugada de un sábado 2 de Enero de 1932. Por casualidad ocurrió en Buenos Aires, porque en ese entonces mi familia vivía en la ciudad de Formosa y decidió mudarse a la Capital antes de mi nacimiento. Mi padre fue un inmigrante que llegó muy joven al país, escapando del ambiente de guerra que prevalecía en Europa hacia 1920. Su gran iniciativa propia y sus dotes de liderazgo le permitieron alcanzar niveles gerenciales en importantes compañías de capitalización y seguros. Mi madre, una maestra nacida en la provincia de Entre Ríos, tenía un carácter romántico y amaba la literatura. Recuerdo que era capaz de recitar de memoria numerosas poesías, especialmente de autores argentinos y latinoamericanos, que había leído repetidas veces en la librería que su padre instaló para ayudar a la economía familiar.

De los primeros años de mi infancia no me acuerdo casi nada. Sólo me ha quedado, eso sí muy

grabada en mi memoria, la grave enfermedad que sufrí a los cinco años. Una pequeña lastimadura en mi cara se infectó y en pocos días provocó una septicemia que puso en peligro mi vida por algún tiempo. En aquel entonces todavía no se utilizaban los antibióticos en la clínica médica de Argentina, y la infección sólo pudo controlarse mediante un tratamiento con sulfamidas. Durante la enfermedad tuve que someterme a varias intervenciones quirúrgicas y permanecí en cama por un tiempo prolongado. Además la infección me había provocado una artrosis de cadera. Esta complicación determinó que no pudiera caminar y tuve que aprender a hacerlo nuevamente después de los seis años de edad. Como consecuencia de estas secuelas no pude asistir a la escuela para cursar el primer grado y fue mi madre, quien me había cuidado abnegadamente durante la enfermedad, la que me enseñó a leer y escribir, y me dio las primeras nociones de matemáticas. Aunque la enfermedad afectó la movilidad de una cadera pude ir normalizando mi asistencia

a la escuela a partir del segundo grado. Más tarde completé el ciclo de enseñanza secundaria en el colegio nacional Bartolomé Mitre.

En los primeros años de la década del cuarenta el ambiente institucional del país se fue volviendo cada vez menos propicio para el desarrollo de la educación y la ciencia argentinas. Recuerdo con tristeza que en 1946, durante el segundo año del secundario, nuestro excelente profesor de historia, Alberto Casal Castel, fue exonerado por haber escrito un artículo crítico sobre la situación política del país. En esa misma época un número importante de los más destacados profesores universitarios e investigadores científicos argentinos fueron cesanteados por haber firmado una solicitada en apoyo de la democracia. Corrieron esa suerte los doctores Houssay, director del Instituto de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Orías de la Universidad de Córdoba, Lewis de la de Rosario y más tarde Cardini de la Universidad de Tucumán. Ya en la

década del cincuenta también fueron exonerados otros profesores de distintas disciplinas, como el físico Teófilo Isnardi, a quien recuerdo como el docente más brillante que tuve la suerte de conocer durante mi carrera en la Facultad de Ciencias Exactas.

Cuando completé el bachillerato dudé bastante entre seguir el doctorado en Física o Química, hasta que me decidí por este último. Pude cursar todas las materias de la licenciatura en forma regular y sin mayores dificultades. Las que más me interesaron fueron Físicoquímica y las relacionadas a la Bioquímica. Prácticamente vivíamos en nuestra vieja Facultad de la calle Perú, porque las clases teóricas y prácticas ocupaban las mañanas y tardes completas, incluyendo los sábados. Esto creaba un ambiente de compañerismo propicio para el desarrollo de sólidas amistades.

Hacia el final de la carrera (en 1954), me ofrecieron un cargo de ayudante *"ad honorem"* en Química General e Inorgánica, pero no pude ser nombrado porque uno de los requisitos indispensables era estar afiliado al partido político gobernante. Apenas completé la licenciatura tuve la oportunidad de realizar un período de prácticas rentadas en el laboratorio de investigaciones de la empresa Atanor. Allí poníamos a punto la cloración de fenol con el propósito de preparar varios insecticidas. Recuerdo que al final de cada día de trabajo era casi imposible eliminar el olor a fenol y cloro que impregnaba mis manos y mis ropas. Hay que aclarar que por entonces no se usaba en los laboratorios ninguna de las medidas de protección que hoy se consideran absolutamente indispensables. Poco tiempo después de terminar el período en Atanor inicié la realización de mi tesis doctoral en condiciones bastante

precarias y bajo la dirección del Dr. Ventura Morera, profesor de Análisis Biológicos. El tema fue: "Análisis de aminoácidos en proteínas vegetales por cromatografía en papel."

En 1956 fui nombrado ayudante y el año siguiente jefe de trabajos prácticos de Química General e Inorgánica. Ejercí estas tareas docentes por alrededor de tres años y poco después fui elegido representante de los graduados al Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. En ese tiempo, siendo Decano Rolando García, se inició el proyecto de construcción de la Ciudad Universitaria.

Al finalizar y aprobar la tesis obtuve una beca del gobierno de Brasil para realizar un curso Latinoamericano de metodologías con radioisótopos en el Departamento de Biofísica de la Universidad de Río de Janeiro. Durante este curso tuve la oportunidad de interactuar con excelentes profesores y relacionarme con colegas de países vecinos. Las conversaciones con estos compañeros de curso fueron cruciales para determinar mi futuro. Recuerdo que después de manifestar mi interés por la investigación bioquímica y mis planes de lograr una formación postdoctoral en el extranjero, me aconsejaron que en vez de buscar oportunidades en otros países, intentara ingresar al Instituto de Investigaciones Bioquímicas, "Fundación Campomar", dirigido por el Dr. Leloir, cuyos trabajos estaban a la vanguardia de los desarrollos bioquímicos mundiales.

Al comienzo de 1958 la Universidad de Buenos Aires, entonces dirigida por Risieri Frondizi, anunció la creación de becas para graduados.

Con esta información me animé a pedirle una entrevista al Dr. Leloir. Cuando fui a verlo a la Fundación

Campomar, que se había mudado hacía poco tiempo al edificio de Obligado y Monroe, le conté que tenía grandes deseos de dedicarme a la investigación bioquímica, y que si aceptaba mi incorporación al Instituto me presentaría al concurso de becas recientemente anunciado por la Universidad. Después de algún tiempo, durante el cual Leloir posiblemente reunió algunas referencias de mis profesores, fui aceptado. Entonces me presenté al concurso y obtuve una de las primeras becas de posgrado de la Universidad de Buenos Aires. Recuerdo que inicié mi trabajo en la Fundación en los primeros días de Diciembre de 1958. El Dr. Leloir, a quien todos en el Instituto llamaban cariñosamente "Dire", decidió que yo me incorporara al proyecto que estaba desarrollando Enrico Cabib.

Siempre me he considerado muy afortunado por haber ingresado al Instituto de Investigaciones Bioquímicas donde pude conocer y compartir muchas horas con tres seres humanos e investigadores excepcionales como Leloir, Cardini y Cabib que me transmitieron la curiosidad y el placer de buscar y lograr nuevos conocimientos, y de realizar experimentos con nuestras propias manos todos los días. De ellos aprendí a soportar los frecuentes fracasos y a gozar con los escasos y esporádicos éxitos que suele deparar la investigación científica.

Cabib es muy metódico, estudioso y trabajador. De brillantes ideas que siempre se le ocurren mientras se afeita, es un investigador muy crítico y exigente, pero mucho más con él mismo que con los demás. Para muchos de los miembros del Instituto se han vuelto inolvidables los momentos de alegría experimentados por el descubrimiento de alguna nueva enzima. En esos casos después de un riguroso análisis crítico

de Cabib, anunciábamos nuestros logros trayendo una torta para el siguiente de los seminarios que se dictaban durante la hora del almuerzo. Cuando años después Cabib decidió aceptar un ofrecimiento de NIH y trasladarse a Estados Unidos, comprendimos que su ausencia del Instituto iba a ser una gran pérdida muy difícil de compensar. En su nueva posición hizo importantes contribuciones en el campo de la biosíntesis de polisacáridos y la biología de levaduras.

El tema general de investigación del Instituto en 1959-60 era la interconversión entre varios azúcares y el estudio de la biosíntesis de algunos di y polisacáridos a partir de los nucleótido azúcares descubiertos por Leloir y su grupo casi diez años antes. En nuestro laboratorio con la dirección de Cabib iniciamos investigaciones sobre la biosíntesis de glucógeno de levadura, interesándonos especialmente en las propiedades de la enzima purificada que cataliza esta reacción, y en el mecanismo del proceso. En este trabajo pudimos caracterizar la glucógeno sintetasa como una de las primeras enzimas, posteriormente llamadas alostéricas descritas en la literatura bioquímica (Algranati y col. 1962).

Nuestros siguientes estudios se orientaron hacia la búsqueda de una posible actividad enzimática responsable de la síntesis de los polisacáridos manano y/o glucomanano de levadura con la participación del nucleótido guanosina difosfato manosa como dador del azúcar. Este nucleótido había sido estudiado por Cabib varios años antes. Después de una serie de intentos fallidos logramos descubrir la enzima manano sintetasa que estudiamos con la colaboración de Carminatti y Behrens (Algranati y col. 1963; Algranati y col. 1966).

A partir de 1963 junto a Piras y Carminatti nos entusiasamos con los enormes progresos que se estaban logrando en el campo de la biosíntesis de proteínas y el estudio del "código genético". Tengo bien presente nuestra ansiedad cuando leíamos los trabajos de los grupos de Nirenberg y de Ochoa, que paso a paso, pero en un período increíblemente breve, iban descifrando todos los codones del "código". Con un interés comparable al que despierta la lectura de una historia de suspense esperábamos cada nuevo número del *Proceedings of the National Academy of Sciences* que llegaba a la biblioteca y nos maravillábamos con las publicaciones de Spigelman sobre sus estudios de evolución dirigida en la replicación del RNA viral o las de Khorana que ocupaban números casi completos del *Journal of Biological Chemistry* con la descripción de la síntesis a medida de polinucleótidos para su posible utilización como RNA mensajeros en sistemas "in vitro" de síntesis de polipéptidos. En ese momento del desarrollo de los estudios de la síntesis proteica no había un consenso absoluto sobre la estructura química de los codones que corresponden a los distintos aminoácidos. Aunque había experimentos genéticos previos sobre el problema, aún se dudaba si los codones eran dobletes o tripletes de nucleótidos y se carecía de pruebas bioquímicas.

Interesados en este tema, con Carminatti y Piras tratamos de analizarlo con un programa de computación basado en datos bibliográficos que se elaboró con la ayuda de un experto en programación. Después de algunos resultados preliminares promisorios nos dimos cuenta que el estudio iba a requerir muchísimas horas de trabajo de la gran computadora "Clementina" recientemente llegada a la Facultad, cuyo uso nos facilitó el Prof. Sadosky. Por este

motivo el proyecto se volvía prácticamente imposible de realizar y tuvimos que abandonarlo. Pero mi entusiasmo por la síntesis proteica no disminuyó y le consulté a Leloir sobre la posibilidad de especializarme en ese campo, pese a que el tema general del Instituto era la bioquímica de carbohidratos. El "Dire", con su tranquilidad y generosidad de siempre, apoyó mi idea y me aconsejó que intentara realizar un entrenamiento posdoctoral en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Nueva York dirigido por el Dr. Severo Ochoa. En esos años era uno de los laboratorios líderes en la investigación de la síntesis proteica.

Mi solicitud al Prof. Ochoa apoyada por el Dr. Leloir fue aceptada y pude presentarme y obtener una beca de posgrado del *National Institutes of Health* de Estados Unidos. Ante la perspectiva de empezar a trabajar en el nuevo campo, elaboré el proyecto de sintetizar RNA mensajeros constituidos por copolinucleótidos formados con dos bases purínicas o pirimidínicas en secuencia alternada. Pensaba que la utilización de estos mensajeros sintéticos en el sistema de traducción "in vitro" también podría contestar si los codones eran dobletes o tripletes de nucleótidos: en el caso de dobletes el producto de síntesis con el mRNA alternado debería ser una cadena polipeptídica formada por un único aminoácido repetido, mientras en el caso de codones tripletes resultarían polipéptidos de dos aminoácidos con secuencias alternadas.

En los primeros meses de 1964 viajé a Nueva York. Con la moderada desaprobación de Cabib por abandonar la bioquímica de azúcares, dejaba en la Fundación Campomar muchos gratos recuerdos y a mi novia y compañera del Instituto Buby Goldemberg, con quien me casé el

año siguiente y luego compartimos gran parte de nuestra vida y muchos trabajos de investigación. En los laboratorios de Obligado y Monroe quedaron también muchos excelentes colegas que conocí durante los cinco años de mi primera etapa en el Instituto, como los Dres Olavarría, Carminatti, Krisman, Belocopitow, Piras y otros. En el mismo año 1964 fui nombrado Profesor Adjunto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires.

Al llegar al laboratorio de Ochoa le propuse el proyecto de la síntesis de los RNA mensajeros de secuencia alternada y después de aceptarlo dispuso que yo trabajara con el Dr. Peter Lengyel que tenía gran experiencia en temas de síntesis de proteínas y código genético. En Nueva York, y a partir de mediados de 1964, fui admirado testigo de espectaculares progresos logrados en muchos laboratorios que determinaron el nacimiento y los primeros desarrollos de lo que hoy llamamos Biología Molecular.

En nuestro trabajo con Lengyel logramos sintetizar un RNA de secuencia alternada poli AU (formado por adenosina y uracilo), pero pronto nos dimos cuenta que este polinucleótido poseía una gran estructura secundaria por la complementariedad de sus bases que impedía su funcionamiento como RNA mensajero. Podíamos esperar que esa estructura secundaria se eliminara a altas temperaturas y por esa razón diseñamos uno de los primeros sistemas descritos de síntesis proteica capaz de funcionar a elevadas temperaturas. Lo preparamos a partir de extractos de bacterias termófilas cuyo crecimiento óptimo ocurre a 65 grados (Algranati y Lengyel 1966). Con este sistema usamos con éxito distintos RNA mensajeros, pero nuestro polinucleótido AU alternado no fue

útil pues sólo perdía su estructura secundaria a temperaturas considerablemente mayores. Varios años después Khorana pudo sintetizar otro mensajero formado por secuencias de dos nucleótidos alternados con muy reducida estructura secundaria y su utilización para dirigir la síntesis de polipéptidos produjo los resultados que habíamos previsto en nuestro proyecto, confirmando con pruebas bioquímicas la estructura en tripletes de los codones del código genético.

En Agosto de 1965 volví a Buenos Aires para casarme y tomar unas breves vacaciones. De regreso al laboratorio del Dr. Ochoa, inicié junto a otro becario español, Eladio Viñuela, un estudio sobre la regulación de la síntesis de proteínas virales en bacterias infectadas con virus a RNA. Este trabajo, de los primeros en el tema, constituyó la publicación con que se inauguró la revista *European Journal of Biochemistry* (Viñuela y col 1967). Mientras tanto Buby desarrolló investigaciones de genética bacteriana en el departamento de Microbiología de la misma Universidad de Nueva York.

En los últimos meses de 1966 tuve la oportunidad de realizar un excelente curso de Genética en el Instituto de *Cold Spring Harbor*. Durante una de las mañanas del curso un colega me mostró el *New York Times* que en su primera hoja mostraba la foto del Dr. Illia, el presidente argentino, cuando era desalojado a empujones de la casa de gobierno por algunos militares. Mi impresión fue tremenda: ¡otra vez íbamos a perder la oportunidad de ser un país normal! Poco tiempo después en Buenos Aires sucedió lo que se llamó la "noche de los bastones largos", en que el ejército atacó la Facultad de Ciencias Exactas y golpeó a profesores y alumnos poniendo presos a algunos de ellos. De nuevo

me enteré por los diarios americanos e inmediatamente mandé al Dr. Leloir mi renuncia como profesor para ser elevada al Decano. Pero el "Dire" nunca la elevó y mi renuncia no se hizo efectiva.

En Diciembre del mismo año 1966 emprendimos el regreso al país en un barco de carga. Unos meses después de llegar a Buenos Aires nació nuestra hija, Alicia, que nos llenó de alegría y felicidad.

A nuestro regreso el Dr. Leloir aprobó mi proyecto de iniciar el primer grupo de investigación del Instituto en un tema distinto al de metabolismo de carbohidratos; en nuestro caso comenzamos un estudio sobre el ciclo de ribosomas durante la síntesis proteica en distintas etapas de crecimiento de *Escherichia coli* y de bacterias termófilas. En colaboración con los Dres Nélide González y Ernesto Bade, dos incansables colegas, postulamos el rol fisiológico de los ribosomas 70S en bacterias y describimos actividades disociantes de monómeros y asociantes de subunidades ribosomales (Algranati y col. 1969; Bade y col. 1969).

Durante el año 1970 me hice cargo del curso de Química Biológica Superior del Instituto y organicé y dicté los temas de biosíntesis y funciones de ácidos nucleicos y proteínas. Creo que éste fue uno de los primeros cursos de Biología Molecular del país. En una mañana de Octubre, en el transcurso de una de las clases, llegó una noticia que interrumpió todas nuestras actividades con un impulso arrollador: ese día le habían adjudicado el Premio Nóbel de Química al Dr. Leloir. En medio de una confusión descomunal y con la presencia de una multitud de periodistas todos buscamos al "dire" para felicitarlo y abrazarlo. Finalmente lo encontramos junto a Cardini, que se habían escondido en

el cuartito de balanzas que había en el depósito. Según palabras de Leloir algún tiempo después, en esos momentos terminó la tranquilidad de su vida.

En los años siguientes en nuestro laboratorio continuamos el estudio sobre disociación y asociación de ribosomas. Para estos trabajos nuestro grupo ya se había agrandado y contábamos con la participación adicional del Dr. F. Baralle, que poco después se trasladó a Inglaterra, y de los tesisistas M. García Patrone, C.A. Perazzolo y M.E. Azzam. Estas investigaciones nos permitieron descubrir los efectos de los antibióticos aminoglicósidos y de las poliaminas sobre el equilibrio entre monómeros 70S y subpartículas ribosomales (García-Patrone y col. 1971; García-Patrone y col. 1971b). Cuando estábamos desarrollando estos trabajos llegó a Buenos Aires para dictar un seminario el Dr. Werner Maas, profesor de microbiología de la Universidad de Nueva York, que había aislado poco antes las primeras mutantes de bacterias deficientes en la biosíntesis de poliaminas. Como nuestros resultados habían indicado la participación de estas sustancias en la asociación de subunidades ribosomales, le solicité al Dr. Maas que me enviara sus nuevas cepas bacterianas mutantes y con ellas comprobamos, como lo habíamos previsto, que la deficiencia de poliaminas originaba partículas ribosomales alteradas en que la asociación de subpartículas estaba muy disminuida y por lo tanto prevalecía la disociación de los monómeros 70S. Los trabajos siguientes realizados junto con el grupo de Buby Goldemberg y el laboratorio del Dr. Maas, con la colaboración del tesisista de Costa Rica, Guillermo Echandi, nos permitió caracterizar mejor la disociación de ribosomas (Algranati y col. 1975; Echandi y col. 1975). Simultáneamente Buby obtuvo nuevas cepas de

E. coli deficientes en la biosíntesis de poliaminas y al mismo tiempo sensibles al antibiótico estreptomina. Con estas cepas bacterianas pudimos demostrar que en condiciones de ayuno de poliaminas se pierde la sensibilidad al antibiótico y las bacterias se vuelven resistentes al mismo, posiblemente debido a cambios estructurales de las partículas ribosomales (Goldemberg y col. 1981). Más tarde Igarashi en Japón demostró que el fenómeno descrito se debía a la metilación defectuosa del RNA ribosomal que provoca la formación de ribosomas mal ensamblados. Posteriormente se investigó detalladamente el efecto activador de las poliaminas en diferentes etapas de la síntesis proteica en bacterias (Goldemberg y col. 1977).

Desde los primeros años de la década del setenta el ambiente en Buenos Aires y en el resto del país se fue volviendo crecientemente inseguro y violento, y en 1976 se produjo el golpe militar. Como la falta de libertad y la represión aumentaron dramáticamente pensamos irnos nuevamente y me presenté a concurso para obtener una beca Guggenheim que me fue otorgada. Buby ganó una beca de OEA y en marzo de 1977 viajamos con nuestra hija a Nueva York. Allí me incorporé al departamento de Biología Celular y Buby al de Microbiología, ambos de la misma Universidad de Nueva York. En colaboración con el Dr. David Sabatini estudié la regulación de la síntesis de proteínas de secreción en células de hepatomas.

A comienzos de 1978 nos trasladamos a Cambridge (Inglaterra) donde como investigador visitante del laboratorio de César Milstein en el *Medical Research Council* inicié estudios sobre la biosíntesis y expresión de antígenos de histocompatibilidad humanos (Algranati y col. 1980). Mediante el uso de un inhibi-

dor de la glicosilación de proteínas, nuestros resultados constituyeron uno de los primeros antecedentes de la respuesta a proteínas desplegadas o mal plegadas (UPR). Este mecanismo fue luego ampliamente investigado en distintos laboratorios del mundo. Recuerdo que mientras preparábamos con César la publicación de nuestros resultados tuvimos largas y fructíferas discusiones sobre el significado preciso de cada frase. En Cambridge tuve la suerte de escuchar a brillantes científicos como Crick hablando sobre los genes discontinuos y a Sanger cuando logró completar la secuenciación del DNA mitocondrial con su extraordinario método de replicación interrumpida de DNA por utilización de dideoxinucleótidos.

Al comienzo de 1979 volvimos a la Fundación Campomar de Buenos Aires y retomamos la investigación del rol de las poliaminas en la síntesis de proteínas y la proliferación en bacterias, células animales y parásitos. Por otro lado el grupo de Buby se centró en la regulación del proceso de transcripción bacteriana. Con la participación de nuevos investigadores y tesisistas asociados a nuestro proyecto como L. Mc Murry, O. Burrone, E. E. Medrano, M. M. Ferrer, E. G. A. Cafferata, A. Cataldi, H. G. Natri, I. Fastame y otros estudiamos los efectos de las poliaminas sobre la fidelidad de la síntesis proteica y la acción de algunos antibióticos en bacterias. Estos trabajos nos llevaron a asociarnos a excelentes grupos de investigación como el de la Dra. Sacerdote de Lustig del Instituto Roffo y el del Dr. Benjamín Frydman, profesor de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Con la Dra. Lustig analizamos la acción de drogas que inhiben la biosíntesis de poliaminas sobre la proliferación de células animales normales y cancerosas, el crecimiento de tumores

y la aparición de metástasis en animales (Klein y col. 1985). En colaboración con el grupo de Frydman logramos identificar por primera vez "in vivo" la unión entre poliaminas y ácidos nucleicos o partículas ribosomales. Esta interacción se pudo demostrar aplicando técnicas de resonancia magnética nuclear a bacterias vivas (Frydman y col. 1984).

Hacia ya unos años me habían nombrado profesor titular plenario de Biología Molecular en la Facultad de Ciencias Exactas y poco después investigador superior del CONICET, cuando realizamos junto a Leloir, Olavarría, Parodi, Prins y otros una laboriosa tarea de organización en la campaña relacionada a la construcción del nuevo edificio de la Fundación en Parque Centenario, que finalmente se inauguró en 1984. En ese mismo período actué como coordinador de la Comisión de Ciencias Químicas y posteriormente como miembro de la Junta de Calificación del CONICET.

Los trabajos de investigación de nuestro grupo en el período más reciente se orientaron hacia el metabolismo de las poliaminas y su función en la proliferación de varios parásitos tripanosomátidos (Algranati y col. 1990). En estas investigaciones participaron los tesisistas C. P. Sánchez, C. Ceriani, C. Sidrauski, C. Carrillo, S. Cejas, A. Huber y M. P. Serra, siempre con la importante colaboración de la Dra. Nélide González. Asociados al grupo sueco liderado por los Dres. Heby y Persson logramos clonar y secuenciar por primera vez el gen de la ornitina decarboxilasa de *Crithidia fasciculata*.

Esta enzima que cataliza el primer paso de la biosíntesis de poliaminas en parásitos resultó poseer características estructurales especiales que permiten investigar la relación entre estructura y estabilidad meta-

bólica de la proteína correspondiente (Swansson y col. 1999). También estudiamos la generación de cepas resistentes al inhibidor específico de la formación de poliaminas (difluorometilornitina) en *Leishmania*, trabajando en colaboración con el grupo del Dr. Mario M. Zakin en París (Sánchez y col. 1997).

En los últimos años demostramos que el genoma de *Trypanosoma cruzi* no contiene los genes de ornitina ni de arginina decarboxilasas, por lo que el parásito se comporta como un organismo naturalmente auxótrofo para poliaminas. Este hecho novedoso nos permitió construir cepas transgénicas de *T. cruzi* mediante la introducción de genes heterólogos y el posterior análisis de la expresión y regulación de estos genes exógenos (Algranati 2010).

En 1999 Milstein visitó nuestro Instituto y nos aconsejó generar una renovación en la dirección del mismo. Con esta idea trabajé arduamente para convencer a muchos de mis colegas y logramos modificar los estatutos de la Fundación después de un año de discusiones. Los cambios generados entonces en nuestra institución permitieron iniciar una etapa exitosa de actualización y expansión.

Al jubilarme en la Facultad fui propuesto para ser designado como Profesor Emérito. Durante este proceso me invitaron a una reunión con los representantes estudiantiles ante el Consejo Directivo, posiblemente para conseguir su apoyo en la votación. Como la idea de esa reunión me pareció poco ética no la acepté, y los estudiantes del Consejo aparentemente se abstuvieron en la votación, por lo que el nombramiento no habría logrado la unanimidad requerida y quedé como Profesor Consulto.

Durante mi desempeño como investigador ejercí simultáneamente funciones docentes en la Facultad y de gestión, tanto en el CONICET y la Sociedad Argentina de Investigación Bioquímica (SAIB), como en la Fundación Campomar, hoy Instituto Leloir. Tuve además la satisfacción de contribuir, aunque muy parcialmente, a la formación de un número de destacados discípulos, entre los que se cuenta un grupo de jóvenes que realizaron su tesis doctoral en mi laboratorio. Por otro lado actuando como evaluador tuve que analizar los proyectos y el desempeño de muchos becarios e investigadores del CONICET y coordiné programas de becas latinoamericanas de posgrado de la Fundación Pew de Estados Unidos y el Programa de Intercambio Científico entre la Fundación Campomar y el Instituto Weizmann de Israel.

Me considero afortunado por haber participado, aunque en modesta medida, en algunos descubrimientos de la bioquímica de carbohidratos y la biosíntesis de proteínas en bacterias, células animales y parásitos. Es indescriptible la satisfacción de lograr algún nuevo conocimiento o comprobar una hipótesis original. Mi labor experimental durante los 52 años que viví en distintos laboratorios no hubiera sido posible sin las enseñanzas de mis maestros ni la colaboración de muchos distinguidos colegas y dedicados discípulos que sintieron como yo una adictiva vocación por la investigación científica. He tenido el privilegio de conocer como testigo presencial los grandes descubrimientos que fundaron las bases de la Biología Molecular, y de poder trabajar en estas tareas apasionantes y de maravillarme con los resultados, haciendo durante tanto tiempo lo que realmente me gusta... Ahora pienso agradecido, ¡que hasta me pagaron por eso!

■ BIBLIOGRAFÍA

- Algranati I.D. (2010) "Polyamine metabolism in *Trypanosoma cruzi*: studies on the expression and regulation of heterologous genes involved in polyamine biosynthesis". *Amino Acids* 38, 645-651.
- Algranati I.D., Behrens N., Carminatti H., Cabib E. (1966) "Yeast mannan synthetase". *Methods in Enzymology*, Vol. VIII, 411-416.
- Algranati I.D., Cabib E. (1962) "Uridine diphosphate glucoseglycogen glucosyl-transferase from yeast". *Journal of Biological Chemistry* 237, 1997-1013.
- Algranati I.D., Carminatti H., Cabib E. (1963) "The enzymatic synthesis of yeast mannan". *Biochemical and Biophysical Research Communications* 12, 504-509.
- Algranati I.D., Echandi G., Goldemberg S.H., Cunningham-Rundles S. Maas W.K. (1975) "Ribosomal distribution in a polyamine auxotroph of *E. coli*". *Journal of Bacteriology* 124, 1122-1127.
- Algranati I.D., González N.S., Bade E.B. (1969) "Physiological role of 70S ribosomes in bacteria". *Proceedings of the National Academy of Science* 62,574-580.
- Algranati I.D., Lengyel P. (1966) "Polynucleotidedependent incorporation of amino acids in a cellfree system from thermophilic bacteria". *Journal of Biological Chemistry* 241, 1778-1783.
- Algranati I.D., Milstein C., Ziegler A. (1980) "Studies on biosynthesis, assembly and expression of human transplantation antigens". *European Journal of Biochemistry* 103, 197-207.
- Algranati I.D., Sánchez C.P., González N.S. (1990) "Polyamines in *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania Mexicana*" in *The Biology and Chemistry of Polyamines* (Goldemberg,S.H. and Algranat,I.D.,Editors), 137-146, I.R.L.Press.
- Bade E.G., González N.S., Algranati I.D. (1969) "Dissociation of 70S ribosomes: Dissociating factor from *Bacillus stearthermophilus* and *Escherichia coli*". *Proceedings of the National Academy of Science* 64, 654-658.
- Echandi G., Algranati I.D. (1975) "Defective 30S ribosomal particles in a polyamine auxotroph of *E. coli*". *Biochemical and Biophysical Research Communications* 67, 1185-1191.
- Frydman B., Frydman R.B., de los Santos C., Alonso Garrido D., Goldemberg S.H., Algranati I.D. (1984) "Putrescine distribution in *Escherichia coli* studied in vivo by ¹³C nuclear magnetic resonance". *Biochimica et Biophysica Acta* 805, 337-344.
- García-Patrone M., González N.S., Algranati I.D. (1971) "Association factor of ribosomal subunits from *Bacillus stearothermophilus*". *Proceedings of the National Academy of Science* 68, 2822-2825.
- García-Patrone M., Perazzolo C.A., Baralle F., González N.S., Algranati I.D. (1971b) "Studies on dissociation factor of bacterial ribosomes: effect of antibiotics". *Biochimica et Biophysica Acta* 246, 291-299.
- Goldemberg S.H., Algranati I.D. (1977) "Polyamines and their role in protein synthesis". *Trends in Biochemical Science* 2, 272-274.
- Goldemberg S.H., Algranati I.D. (1981) "Polyamine requirement for streptomycin action on protein synthesis in bacteria". *European Journal of Biochemistry* 117, 251-255.
- Klein S., Miret J.J., Algranati I.D., Lustig E.S. (1985) "Effect of alphadifluoromethylornithine on lung metastases before and after surgery of primary adenocarcinoma tumors in mice". *Biology of the Cell* 53, 33-36.
- Sánchez C.P., Mucci J., González N.S., Ochoa A., Zakin M.M., Algranati I.D. (1997) "Alphadifluoromethylornithine-resistant cell lines obtained after onestep selection of *Leishmania Mexicana* promastigote cultures". *Biochemical Journal* 324, 847-953.
- Swansson F., Ceriani C., Walstrom E.L., Kockum I., Algranati I.D., Heby O., Persson L. (1999) "Cloning of a trypanosomatid gene coding for an ornithine decarboxylase that is metabolically unstable even though it lacks the C-terminal degradation domain". *Proceedings of the National Academy of Science* 94, 397-402.
- Viñuela E., Algranati I.D., Ochoa S.(1967) "Synthesis of virus specific proteins in *E. coli* infected with the RNA bacteriophage MS2". *European Journal of Biochemistry* 1, 3-11.

¡¡Oferta!!
Pipetas y
Artículos
Plásticos



ThermoForma

ThermoLabsystems



Nikon



ThermoSorvall



ThermoSorvall



Oferta promocional Thermo equipos de pipetas, centrifugas y artículos plásticos. Hasta el 30-6-2007.

Instrumentos y Publicidad

Para encontrar todas las soluciones
en instrumental, no hace falta investigar.

 **microlat**
instrumental científico

Carlos Pellegrini 755 - Piso 9 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel/Fax: 4326 5205 - 4322 6341 - www.microlat.com.ar



Thermo

TMC



FOTODYNE

Conviron

HITACHI

TELEDYNE ECO
A Thermo Scientific Company



Molecular Devices