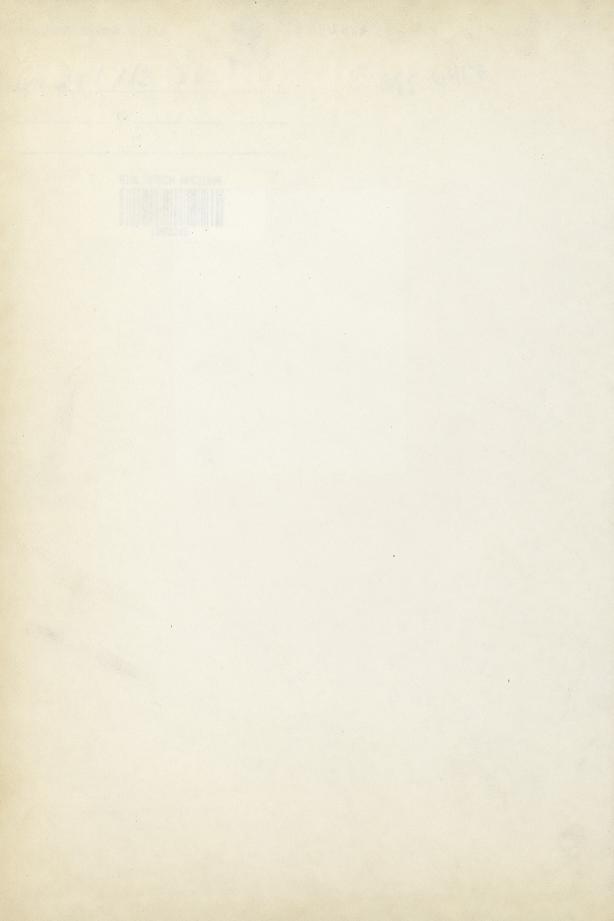


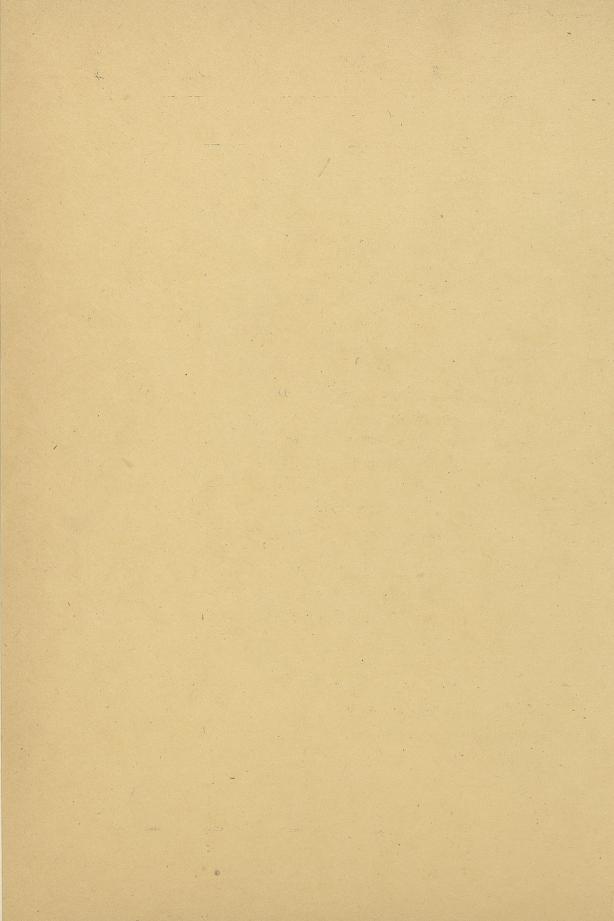
## BOLETIN DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS DEL INSTITUTO DE CHILE

Volumen 1 1968 Nº 1

## INDICE

Editorial	3
Ley Nº 15.718, que crea el Instituto de Chile	. 5
Decreto que nombra Miembros de Número	6
Reglamento de la Academia de Ciencias	7
Incorporación del Académico Francisco J. Dominguez Solar	9
La contribución de Chile a la Hidráulica (Discurso de incorporación)	9
Discurso de recepción del Académico Carlos Mori Ganna	14
Incorporación del Académico Jorge Muñoz Cristi	18
Evolución geológica del territorio chileno (Discurso de incorporación)	18
Discurso de recepción del Académico Francisco J. Dominguez	25
Incorporación del Académico Jorge Mardones Restat	27
La experimentación animal en el conocimiento del alcoholismo (Discurso de incorporación)	27
Carta del Académico Eduardo Cruz-Coke	37
Incorporación del Académico Julio Cabello Ruz	39
La arginasa hepática (Discurso de incorporación)	39
Discurso de recepción del Académico Jorge Mardones	55
Incorporación del Académico Osvaldo Cori Moully	57
Bioquímica de las resinas naturales (Discurso de incorporación)	57
Discurso de recepción del Académico Luis Geruti	67
Obituario	75
El Académico Sr. Jorge Muñoz Cristi	75
Premio "Abate Molina"	77
Crónica	78







# BOLETIN DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS DEL INSTITUTO DE CHILE

Volumen 1 1968 Nº 1

## INDICE

Editorial	3
Ley Nº 15.718, que crea el Instituto de Chile	5
Decreto que nombra Miembros de Número	6
Reglamento de la Academia de Ciencias	7
Incorporación del Académico Francisco J. Dominguez Solar	9
La contribución de Chile a la Hidráulica (Discurso de incorporación)	9
Discurso de recepción del Académico Carlos Mori Ganna	14
Incorporación del Académico Jorge Muñoz Cristi	18
Evolución geológica del territorio chileno (Discurso de incorporación)	18
Discurso de recepción del Académico Francisco J. Dominguez	25
Incorporación del Académico Jorge Mardones Restat	27
La experimentación animal en el conocimiento del alcoholismo (Discurso de incorporación)	27
Carta del Académico Eduardo Cruz-Coke	37
Incorporación del Académico Julio Cabello Ruz	39
La arginasa hepática (Discurso de incorporación)	39
Discurso de recepción del Académico Jorge Mardones	55
Incorporación del Académico Osvaldo Cori Moully	57
Bioquímica de las resinas naturales (Discurso de incorporación)	57
Discurso de recepción del Académico Luis Ceruti	67
Obituario	75
El Académico Sr. Jorge Muñoz Cristi	75
Premio "Abate Molina"	77
Crónica	78

## Académicos de Número

- 1. Gustavo Lira Manso (Presidente 1964 1967)
- 2. EDUARDO CRUZ COKE
- 3. Carlos Mori Ganna (Presidente 1967...)
- 4. Luis Ceruti Gardeazábal.
- 5. Gustavo Hoecker Salas (Secretario 1964...)
- 6. Francisco Javier Domínguez Solar
- 7. JORGE MUÑOZ CRISTI (fallecido el 29 de agosto de 1967)
- 8. JORGE MARDONES RESTAT
- 9. Julio Cabello Ruz
- 10. Osvaldo Cori Moully
- 11. Carlos Muñoz Pizarro
- 12. Adelina Gutiérrez Alonso
- 13. GABRIEL ALVIAL CÁCERES

#### EDITORIAL

Al crearse el Instituto de Chile en 1964, con lejanas raíces históricas en el Instituto de Francia, nacen también cuatro Academias, una de las cuales es la Academia de Ciencias, las que, con las prestigiosas Academias de la Lengua y de la Historia, ya existentes, integran el Instituto con el fin de dar en nuestra Patria, un equilibrado impulso al desarrollo de las Artes, las Ciencias y las Letras.

La Academia de Ciencias ha preferido completar primero la elección de sus 18 miembros de número, antes de iniciar la publicación de su Boletín, lo que realiza ahora, cumplida ya aquella tarea, al poner en circulación el primer boletín que contiene principalmente los discursos de incorporación y de recepción de los Académicos electos, respetando el orden de elección.

En sucesivos números, fuera de continuar con los discursos mencionados, esperamos poder publicar otros trabajos científicos o de divulgación científica en un nivel superior, de sus miembros o de autores que acepte el Comité Editorial.

En esta forma esperamos cumplir con una de las misiones confiadas a esta Academia por la Ley que creó el Instituto de Chile, convencidos que toda labor que se realice para destacar la importancia de las Ciencias Matemáticas y Naturales, como las Ciencias del Espacio, de la Tierra y de la Ingeniería, junto con dar a nuestros científicos la posibilidad de hacer conocidos también por este medio el fruto de sus estudios e investigaciones, permitirá ampliar el conjunto de personas que se interesen por estas disciplinas, sobre todo entre los jóvenes, puesto que el Humanismo actual no puede prescindir de las Ciencias en sus más variadas manifestaciones.

## INCORPORACION DEL PROFESOR DR. OSVALDO CORI MOULLY COMO ACADEMICO DE NUMERO

La Academia de Ciencias celebró sesión pública el día 20 de julio de 1967, a las 19 horas, en el Salón de Honor de la Universidad de Chile, bajo la presidencia accidental del académico señor Carlos Mori, con el objeto de recibir como Miembro de Número al profesor Dr. Osvaldo Cori.

El discurso de incorporación del académico Sr. Cori versó sobre "Bioquímica de las resinas naturales". Fue recibido por el académico señor Luis Ceruti. Ambos discursos se insertan a continuación.

#### BIOQUIMICA DE LAS RESINAS NATURALES

(Discurso de incorporación)

Las resinas vegetales fueron probablemente descubiertas por el hombre primitivo al quebrar una rama para abrirse paso en un bosque y comprobar que sus manos quedaban impregnadas de una substancia pegajosa y de olor agradable. Tal vez este olor o el hecho que al quemar maderas resinosas se produjeran estallidos y se desprendiera un olor que también lo satisfacía, lo hicieron usar estas resinas para propiciar a sus dioses, costumbre que ha persistido en muchas religiones.

No hay al parecer datos históricos sobre la aplicación de resinas a la navegación pero fue, probablemente éste uno de los pasos decisivos en el desarrollo de este arte. Las resinas vegetales fueron pronto suplantadas por la brea de origen fósil, como relata ya Homero en la Odisea (Lago de pez en "la boscosa Zante" descrito por Heródoto). Sin embargo, la pez aún se usó hasta el siglo pasado para impermeabilizar maderas y cuerdas, y aún hoy en día la industria de las resinas se denomina "naval stores".

Y no olvidemos el papel que ha tenido la esencia de trementina en el desarrollo de la pintura al óleo desde el siglo XV en Flandes.

Desde muy remotas edades, resinas, bálsamos y esencias fueron usados con fines medicinales,

justificados o no, y creo que muchos de nosotros recordamos el olor de esencia de eucaliptus que presidía nuestros resfríos de la infancia.

La lesión practicada en la corteza de una planta resinífera produce un exudado llamado resina. Hay unas 2.000 especies de plantas capaces de producir terpenos, pero entre ellas se destacan las coníferas por su importancia industrial y por los datos quimiotaxonómicos de ellas obtenidos. No me referiré acá a las plantas productodas de caucho o guta.

La resina obtenida de una conífera, oleoresina o trementina cruda se puede separar por destilación en corriente de vapor en 2 porciones. Volátil, llamada esencia de trementina o aguarrás, y no volátil, llamada colofonia o pez de castilla.

El aguarrás contiene fundamentalmente hidrocarburos ( $C_{10}H_{16}$ ) o monoterpenos y  $C_{15}H_{24}$  (sesquiterpenos); sesquiterpenos y diterpenos ( $C_{20}H_{32}$ ) y de los ácidos diterpénicos ( $C_{19}H_{31}COOH$ ).

Todos estos hidrocarburos corresponden al tipo de compuestos llamados "Terpenos", en los que la estructura básica es una cadena ramificada que presenta un metilo y un doble enlace cada cuatro átomos de carbono:

Muchos de estos compuestos tienen estructuras cíclicas con desaparición de un doble enlace por cada anillo formado. Se denominan monoterpenos monocíclicos (limoneno, felandreno) bicíclicos (pinenos, canfeno) o tricíclicos (ciclofendreno).

El compuesto fundamental del que derivan estos compuestos es el isopreno o 2-metil butadieno

$$\begin{array}{c|c} H_2C=C & C=CH_2 \\ & | & | \\ CH_3 & H \end{array}$$

compuesto sintético que da su nombre a toda esta serie de moléculas "isoprenoides".

Ya en 1916 sugirió Schorger 1 que la composición de la esencia de trementina de una determinada especie de conífera era relativamente estable, dentro de los límites de variación biológica.

Los trabajos de Mirov <sup>2</sup> que culminan con la publicación en 1961 de datos para 94 especies del género Pinus demuestran la efectividad de esta suposición.

Datos tomados de Sandermann  $^3$  de Zavarin  $^4$  y de Mirov  $^2$  demuestran la ubicuidad y abundancia del  $\alpha$  pineno, que se encuentra prácticamente en todas las coníferas (Tabla I). En cambio otros hidrocarburos son bastante raros, como el  $\beta$  pineno, que es un componente importante sólo en 5-10 especies de pinus y otros tantos de abies. (Tabla I).

Tabla 1 (Ref. 2).

Composición de trementinas volátiles de algunas especies del género Pinus (%).

do estr un commonostre	a pineno	β pineno	limoneno	canfeno	β mirceno	$\Delta^3$ careno
radiata	20	75	Toffak cramusi	HOR ID OUR	obiniosi su	H solution
clausa	10	75	4	10	i Anthos disc	1111-24-10.1
rudis	28		70	10	más elevado	neronnan
		-	56	Anna —	1	5
michoacana	29	60	1-2	RESE DERVISOR	VE ANDERSTOR	nord To
ponderosa	8	6	2	TOTAL TAKE	8	70
serotina	5	- Y	90	TOTAL STATE	THE RESERVE THE PROPERTY OF THE PERSON NAMED IN COLUMN TO SERVE TH	_
pinceana	5	ugu i 🗕	80	dicere <del>s</del> oració	Discursor de	_
pinea	ann o (j. Hay 1)	SOUTH-RO	95	_	_	_
torreyana	quality—et.; ko	Coolino 77 ab	75	ia na <del>i</del> sul s	elular—r 200	ipeu —
hartwegii	28	sof of the	56	vitimi <del>a</del> r and	1	5
nigra	.94	Trobo T	3	1	particular acuses	
muricata	99	qrao —ab	anning the second	1	Ber 21+ 1000	
attenuata	98	+	-man -olo al	a se o - latera		THE PERSON

El canfeno, terpeno de gran importancia en abies se encuentra sólo en una especie de pinus, el P. clausa. (Tabla II).

Existían en la literatura en el momento de iniciar nuestros estudios, datos sobre la composición de terpenos volátiles del pinus radiata, oriundo de California y extensamente plantado en Chile (Mirov 1961, Bannister).

Estos datos señalaban la existencia casi exclusiva de dos monoterpenos, el  $\alpha$  y el  $\beta$  pineno en las resinas de P. radiata. Habían sido hechos en Francia, Rusia y Nueva Zelandia <sup>5</sup>. Existía, sin embargo un estudio <sup>6</sup> que discrepaba con estos datos, y señalaba la presencia de 35% de canfeno, 26% de limoneno y sólo trazas de  $\beta$  pineno. Este hecho insólito hacía pensar en la posible influencia de la localización geográfica sobre la composición de las trementinas, y podía tener, aparte de su significado biológico, cierta importancia industrial.

Al hacer un estudio extensivo de la composición de resinas y tejidos de P. radiata, tanto de la estación experimental de la Rinconada, como del vivero San Cristóbal, llegamos a la conclusión de que la composición de la resina del P. radiata chileno coincide con los estudios recopilados por Mirov, y no con el único trabajo discrepante 7.

La composición de las resinas de una determinada especie es, pues, una característica genética y no una variable geográfica.

La proporción relativa de  $\alpha$  y  $\beta$  pineno en el aguarrás de P. radiata, hace pensar en un cierto grado de hibridización con el P. attenuata.

Forde  $^5$  ha demostrado que al cruzar P. radiata (75% de  $\beta$  pineno y 25% de  $\alpha$  pineno) con P. attenuata (95% de  $\alpha$  pineno), el aguarrás de los híbridos tiene una composición intermedia entre la de los progenitores. A esto debe agregarse que la presencia de  $\beta$  felandreno en algunos especímenes de P. radiata chileno  $^7$  sugiere incluso la hibridización con otra especie, el Pinus nuricata, en el que este hidrocarburo se encuentra con mayor frecuencia  $^8$ .

Antes de ocuparnos del proceso químico relacionado con la biosíntesis de terpenos, nos referiremos brevemente al tipo de tejidos donde ocurre ésta. Los conductos resiníferos de las agujas del xilema y del floema. Estos conductos existen ya en la semilla, y contienen células epiteliales que son las que realizan el proceso químico que conduce en último término a la formación de los terpenos.

Tabla II (Ref. 4).

Composición de trementinas volátiles de algunas especies del género Abies (%).

ALLE STEEL S	a pineno	β pineno	limoneno	canfeno	β mirceno	$\Delta^3$ careno
conlocor var. concolor	20.5	38.0	5.0	14.5	tr	15.0
concolor var. lowiana .	8.0	69.0	1.0	0.5	tropped	0.5
grandis	13.0	18.5	5.0	34.5	0.5	0.5
procera	32.0	12.5	28.5	2.0	2.5	1.5
ibirica	37.0	10.5		30.0		5.5
peitchii	29.5	4.5	5.5	52.0	edanis <del>a</del> keca	tr
koreana	40.0	9.0	30.0	19.0	tr	0.5

Como es de esperar en un organismo capaz de incorporar  $\mathrm{CO}_2$  por fotosíntesis el  $\mathrm{CO}_2$  lo incorpora a los monotorpenos. Esto se demostró por medio de  $\mathrm{C}^{14}\mathrm{O}_2$  en un árbol de 1 año de edad.

Los diferentes tejidos fueron extraídos con hexano y analizados por cromatografía en fase gaseosa. Los efluentes del cromatógrafo de gases fueron recogidos para medir su radiactividad.

Experimentos análogos se hicieron con plántulas de 30-60 días, y se demostró que éstas también son capaces de formar monoterpenos a partir de CO<sub>2</sub>, y que el porcentaje de incorporación es mayor que el de las agujas.

Tabla III  $Incorporación \ de \ C^{14}O_{2} \ en \ monoterpenos \ en \ P. \ radiata$ 

	Radiactividad específica (cpm µmole)	ob onder oldeb 1 % de inc	% de incorporación	
arry 102, 104, 104, 104, 104, 104, 104, 104, 104	$\alpha$ pineno $\beta$ pinen		β pineno	
agujas	268.000 500.000	0,015	0,035	
tronco	137.000 80.000	0,005	0,003	
raíces	70.000 115.000	0,003	0,005	
plántula	4 Al tratar el medio de juculos ela decuentos ella clesamento desto esta ella clesamento esta ella constituen	0,032	0,050	

Estos datos indican que:

a) La síntesis ocurre preferencialmente en las agujas; b) que el  $\beta$  pineno es metabólicamente más activo que el isómero  $\alpha$ .

La presencia de monoterpenos en las raíces y tronco puede deberse, sea a un proceso de sín-

tesis local, sea a una translocación desde las agujas, problema que aún no hemos resuelto.

Con el objeto de investigar en el tiempo la cuantía del proceso de formación de monoterpenos, se iluminaron fascículos aislados de agujas de P. radiata en presencia de C<sup>14</sup>O<sub>2</sub> y se extrajeron los monoterpenos al cabo de distintos intervalos de tiempo.

Los resultados obtenidos indican un cierto grado de independencia entre los procesos biosintéticos que conducen a la formación de  $\alpha$  y de  $\beta$  pineno. La radiactividad alcanzada es del orden de un 20% de la del  $C^{14}O_2$  usado y el  $\beta$  pineno es siempre más radiactivo que el  $\alpha$  pineno, a pesar del mayor factor de dilución.

Una vez demostrado el hecho que la síntesis de monoterpenos a partir de  $\mathrm{CO}_2$  es un proceso que ocurre a pesar de que su concentración no sufre modificaciones en el tiempo, interesaba conocer las etapas intermedias entre esta fuente de  $\mathrm{C}$  y el producto final.

La estructura de los monoterpenos había he cho pensar que el proceso de biosíntesis podía ser análogo al ya demostrado para otros isoprenoides como el colesterol 10, caucho o carotenos 11.

En este proceso, moléculas de 2 C (acetil coenzima A) se condensan en reacciones sucesivas que por procesos de reducción dan lugar a la síntesis de un intermediario de 6 átomos de carbono, el ácido mevalónico.

El ácido mevalónico (MVA), se pirofosforila en dos etapas y pierde un carbono para transformarse en un compuesto isoprenoide, el isopentenil-pirofosfato. (IpPP).

Este, a su vez, se isomeriza dando dimetil alil-pirofosfato (DMAPP). Este último compuesto pertenece a la familia de compuestos alílicos que se caracterizan por la gran reactividad de su carbono terminal. Al perder el grupo pirofosfato se transforma en un ion carbonio deficiente en electrones y ávido de ellos.

Es capaz, pues de atacar el doble enlace de su isómero el IpPP y dar así lugar a un compuesto de 10 átomos de carbono Geranil-pirofosfato. Este, que a su vez es un compuesto alílico, puede continuar el alargamiento de la cadena en unidades de 5 C, para llegar, a través de modificaciones de este tipo de reacción, a la formación de colesterol, caucho, carotenoides, etc.

No me he referido aún a la relación que existe entre los principales componentes volátiles de las resinas, los conoterpenos ( $\mathrm{C_{10}H_{16}}$ ) y los compuestos fosforilados mencionados.

Existen datos de Sandermann  $^3$  y de Stanley  $^{12}$  que al iluminar agujas o brotes de P. nigra o de P. attenuata con ácido mevalónico  $^2$ -C $^{14}$ , se recupera la radiactividad en el  $\alpha$  pineno. Estos

autores suponen que las etapas intermedias son las mismas que en la biosíntesis de colesterol.

Hemos confirmado esta hipótesis en nuestro laboratorio  $^{13}$  incubando agujas de P. radiata con  ${\rm H_3P^{32}O_4}$  y extractos solubles de plántulas con MVAC $^{14}$ .

Fig. 1. Formación de compuestos isoprenoides a partir de

Isopentenilpirofosfato

Análisis de los compuestos intermediarios por cromatografía en columna de intercambio iónico y en papel demuestran la presencia de MVAP, MVAPP y de IpPPP. Los métodos usados no permiten aislar fosfatos alílicos, que por su gran labilidad se hidrolizan a los correspondientes alcoholes durante las manipulaciones usadas en este método de análisis, sufriendo en esta hidrólisis procesos de reordenamiento que detallaremos más adelante.

Al tratar el medio de incubación con una mezcla de monofosfoesterasa de Escherichia coli y adenil-pirofosfatasa de papa, se obtiene una mezcla de alcoholes, que por diversos métodos cromatográficos se identifica como alcohol dimetilalílico e isopentenol  $(C_5)$  y además como Geraniol y Nerol  $(C_{10})$ .

Este último hallazgo viene a prestar apoyo a una hipótesis que estábamos considerando desde hace algún tiempo.

Todos los autores que hasta ahora se han preocupado de la biosíntesis de isoprenoides han supuesto que el precursor directo de los monoterpenos cíclicos pueda ser el Geranilpirofosfato, por simple analogía con lo que ocurre en la biosíntesis de colesterol, en la que hay evidencia directa de que este compuesto da origen a escualeno y colesterol.

Fig. 2. Condensación de unidades de C5.

Pero en la formación de los compuestos mencionados no existen los problemas de geometría molecular que se presentan al formar un anillo de 6 átomos de carbono por ciclación de un compuesto de 10 C con 2 dobles enlaces. Es un hecho ya de sobra conocido que los carbonos unidos por un doble enlace no tienen ninguna posibilidad de rotar uno respecto a otro, estableciéndose de esta manera los isómeros geométricos cis y trans definidos por la posición relativa de un grupo substituyente respecto a otro.

Al examinar cualquier tipo de modelo molecular del geranilpirofosfato (Fig. 4), salta a la

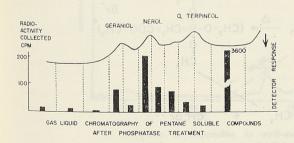


Fig. 3. Formación de Geraniol y Nerol a partir de ácido mevalónico C14.

vista que el  $C_1$  que tendría la carga positiva al perder su grupo pirofosfato, quedaría muy distante del  $C_6$ , cuyo doble enlace sería susceptible de ataque intramolecular por este ion carbonio. Cualquiera reacción del GerPP conducirá a la formación de compuestos de cadena abierta o a ciclaciones que darán anillos diferentes de los que se encuentran en los monoterpenos cíclicos.

En cambio es obvio que el isómero cis, el neril PP, (Fig. 4) puede ciclarse fácilmente al perder su pirofosfato, porque el  $C_1$  con carga positiva se acerca lo suficiente al  $C_6$  como para ciclarse. Zeitschel <sup>14</sup> demostró ya en 1904 que en medio ácido el nerol se cicla para dar  $\alpha$  terpineol, en tanto que el geraniol se reordena dando un alcohol terciario de cadena abierta, el linalol.

Estos experimentos sugerían pues, la posibilidad de que el neril-pirofosfato y no el geranil-pirofosfato pudiera ser el precursor directo de la síntesis de monoterpenos.

Como no existían datos químicos relativos a la reacción de los pirofosfatos alílicos, realizamos la síntesis y purificación de estos compuestos <sup>15</sup> y estudiamos la velocidad de formación de alcoholes por hidrólisis catalizada por ácidos.

Tabla IV

Cuociente de (producto cíclico):
 (producto no cíclico)

reactivo	Cuociente α terpineol/linalol
neril-PP	2.94
geranil-PP	0.02

TABLA V

Constantes cinéticas en la hidrólisis

de pirofosfatos alílicos

Reactivo		onstante cinética de ord 10 <sup>3</sup> (min <sup>-1</sup> )
neril-pirofosfato	α terpineol linalol nerol	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$
geranil-pirofosfato	α terpineol linalol geraniol	$3.9 \pm 0.3$ $209 \pm 10$ $26.3 \pm 2$

Queda entonces en manifiesto que la velocidad de ciclación del neril pirofosfato es casi 60 veces mayor que la del geranil pirofosfato, en tanto que este último da compuestos de cadena abierta a una velocidad 3 veces mayor que el neril pirofosfato.

Es de sumo interés notar que al tratar deri-

vados del nerol en un medio casi anhidro (acetona 95%) y ácido, se obtiene por eliminación de agua una cantidad considerable de hidrocarburos terpénicos.

Esto hace pensar que aún dentro de la célula deba el proceso bio-sintético desarrollarse en una fase hidrofóbica.

Fig. 4. Vías posibles de hidrólisis de pirofosfatos alílicos.

Teniendo presente entonces que desde el punto de vista puramente químico es más probable una ciclación a partir de derivados del nerol que del geraniol se procedió a tratar de obtener una evidencia más directa de este proceso.

Fig. 5. Reacción de Michaelis-Arbuzov.

Para ello fue necesario elaborar un proceso de síntesis química de geranil y neril pirofosfato marcados con C<sup>14</sup>. Todos los métodos de síntesis hasta ahora descritos para compuestos isoprenoides dan productos en los que predomina el isómero trans en los productos <sup>16</sup>. Fue necesario elaborar un procedimiento de síntesis que

diera cantidades aceptables del isómero cis 17.

Logramos esto en un proceso de condensación de dimetil-fosfonoacetato de metilo C<sup>14</sup> con 6 metil hepten 6-2 ona en presencia de -BuOK. Se logra de esta manera un 18% del isómero cis y 36% del trans.

Fig. 6. Síntesis de nerilato y geraniato de metilo. Línea superior: condensación de Wadsworth y Emmons.

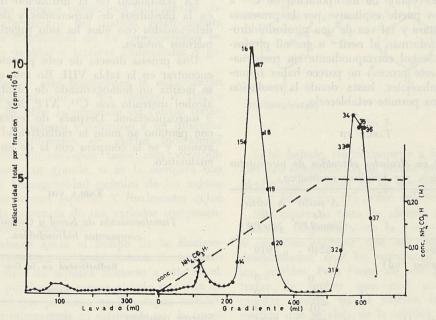


Fig. 7. Separación de neril-monofosfato y neril-pirofosfato 14C en columna de DAE-Sephadex-A 25. Tri-Base mM y gradiente lineal de bicarbonato de amonio 0 a 250 mM. Las cifras identifican la fracción.

La separación de los dos ésteres por cromatografía de fase gaseosa, su reducción a alcoholes, la pirofosforilación de éstos y finalmente separación de mono y pirofosfatos lleva a un rendimiento del orden de 1.5% de neril-pirofosfato 2-C¹⁴ y 3% de geranil pirofosfato.

La incubación de estos compuestos con un extracto de plántulas conduce a la formación de compuestos solubles en éter de petróleo. Del total de radiactividad sólo un 5% se recupera en forma de hidrocarburos terpénicos a partir de neril pirofosfato. Partiendo de geranil pirofosfato, la cantidad de hidrocarburos obtenidos es a veces menor y otros igual que al partir de neril PP, pero nunca mayor.

Tabla VI

Incorporación de C<sup>14</sup> a hidrocarburos terpénicos en extractos de plántulas de P. radiata.

$Volumen\ relativo$ $i\ d\ r\ o\ c\ a\ r\ b\ u\ r\ o$ $(Limoneno=1.0)$		Cuentas recolectada: corregidas para contr no enzimático.			
				A partir de GerPP	A partir de NerPP
¿Santeno y tricicleno?	0	_	0.32	7	105
α pineno	0.32	_	0.52	49	210
β pineno	0.52	_	0.71	31	229
Mirceno y ¿α felandreno?	0.71	_	0.90	9	132
Limoneno	0.90	_	1.10	18	0
Alcoholes y ¿β felandreno?	0.10	iron Motor	2.60	104	47

El bajo porcentaje de incorporación de C¹⁴ a monoterpenos puede explicarse por la presencia de una fosfatasa y tal vez de una pirofosfohidrolasa que transforman al neril— o geranil pirofosfato en su alcohol correspondiente sin reordenamiento. En este proceso no parece haber isomerización de alcoholes, hasta donde la resolución de la columna permite establecerlo.

TABLA VII

Radiactividad en alcoholes obtenidos de pirofosfatos
alílicos por hidrólisis enzimática.

25.00 20.00	A partir de Geranil PP	de
Cuentas totales	8240	7910
Vol. de retención (ml)		
- 175	0	0
75 — 350	560	0
350 — 455	701	0
455 — 525 (Nerol)	883	5762
525 — 630 (Geraniol)	4724	697
630 — 770	877	881

La posibilidad de la utilización de alcoholes en la biosíntesis de terpenoides y de alcaloides delacionados con ellos ha sido sugerida por numerosos autores.

Una prueba directa de este proceso se puede encontrar en la tabla VIII. En este experimento se incuba un homogenizado de plántulas con el alcohol marcado con C<sup>14</sup>, ATP, Mg, Mn, F<sup>-</sup> y 2 mercaptoetanol. Después de extraer 3 veces con pentano se mide la radiactividad de la fase acuosa y se la compara con la de un control no enzimático.

Tabla VIII

Transformación de Nerol y Geraniol en compuestos hidrosolubles.

Rac	diactividad en la	a fase acuosa (cpm)
	Nerol	Geraniol
Sistema completo	9980	11870
Control sin enzima	6880	7860
Δ en fase acuosa	+ 3100	+ 4010

Los datos hasta ahora presentados demuestran que la biosíntesis de monoterpenos en coníferas siguen los mismos pasos generales que los de la biosíntesis de otros isoprenoides.

Ellos indican, por otra parte, la posibilidad racionalmente más satisfactoria desde el punto de vista de la geometría molecular de que sea el neril— y no el geranil pirofosfato el precursor de los monoterpenos cíclicos.

Al considerar las alternativas de utilización preferencial de un isómero respecto a otro, cabe predecir dos mecanismos:

- a) Isomerización y
- b) Biosíntesis estereoespecífica.

Los casos de isomerizaciones biológicas cistrans son relativamente raros (retineno isomerasa) (18), fotoisomerización de ácidos urocánicos en la piel (19), málico a fumárico en Pseudomonas (20), en tanto que las biosíntesis estereoespecíficas han sido claramente demostradas en muchas etapas del metabolismo de isoprenoides (21).

Por estos hechos nos parece más probable la síntesis estereoespecífica que la isomerización. Además, los datos obtenidos en nuestro laboratorio no parecen favorecer la posibilidad de la isomerización. Quedan en nuestro problema muchas interrogantes a diferentes niveles. Por ejemplo ¿son las amplias variaciones individuales observadas aún dentro del patrón relativamente estable de distribución de los monoterpenos en las resinas debidas a factores ambientales o genéticos?

¿Por qué es más homogénea la composición de las plántulas que la de resinas y tejidos adultos? ¿Se debe la presencia de ciertos terpenos, como felandreno y sabineno a un diferente grado de hibridización de ciertos individuos? ¿Qué significado biológico tiene esta variabilidad química tan grande, si se la compara con la relativa homogeneidad química de los animales de una misma especie? Y finalmente: ¿Qué significa la presencia de tan variados componentes sin función conocida?

Moviéndonos hacia el campo de la Enzimología, el problema de la biosíntesis de terpenos está aún lejos de siquiera iniciarse a este nivel. No se ha purificado y menos aislado una sola de las enzimas que participa en las etapas metabólicas. Sólo sabemos de su existencia por la transformación de unos substratos en otros, e inferimos sus propiedades basándonos en que algunas de ellas se asemejan a las de las enzimas rela-

cionadas con la biosíntesis de colesterol en levaduras o mamíferos 7.

Evidencia obtenida de la química orgánica nos permite especular algo respecto a precursores y productos, pero estamos extrapolando al suponer que, por ejemplo la ciclación del neril pirofosfato a limoneno ocurre en una sola reacción, como un sistema químico de eliminación en medio no acuoso. Es difícil en este momento visualizar una segunda reacción con substratos y productos identificables.

Y por tratarse de la transformación de un producto polar (neril pirofosfato) en uno hidrofóbico (hidrocarburo) se podría pensar en la participación de aminoácidos apolares en el sitio activo de la enzima capaz de realizar la ciclación.

Si esta ciclación ocurre por un mecanismo semejante a las adiciones de alil-pirofosfatos a isopentenil pirofosfato, podemos suponer que haya una inversión de configuración en torno al —CH<sub>2</sub>OPOP terminal <sup>21</sup>, quedando entonces uno de los H por encima y el otro por debajo del plano del anillo, pero con una configuración puesta a la que tenían en el alil-pirofosfato. (Fig. 8).

Fig. 8.

Si ha habido, contrariamente a lo que suponemos una isomerización de geranil-pirofosfato a neril-pirofosfato, ¿cuál es el mecanismo de apertura y formación del doble enlace?

El bioquímico trata de afirmar sus pies en la Química Orgánica y en la Físico-química, que le permiten asegurar que sus hipótesis no son descabelladas, que las reacciones que propone son posibles. Pero fuera de ser posibles debe tratar de probar que esas reacciones propuestas ocurren en su sistema biológico. Y a medida que se aleja de la relativa simplicidad y rigor del modelo químico, pasando por la enzima, la célula, el organismo y a veces la población se encuentre con variables cada vez menos

conocidas y menos controlables, y se esfuerza en pensar como genetista o taxónomo. Pero siempre le persigue la incertidumbre de si un científico adiestrado en el pensamiento y disciplina propias de un nivel de organización se puede o no adaptar a las distintas modalidades que le exigen otros niveles. Creo que precisamente en este desafío, es el vernos obligados a abandonar lo que nos es familiar para incursionar en terrenos ignotos reside el encanto de la Bioquímica.

Creo estar llegando al límite de la paciencia del auditorio. Lo lamento, pues estos problemas me apasionan, pero comprendo que no ejerzan la misma atracción sobre otros. Deseo, sin embargo aprovechar esta oportunidad para mencionar algunas ideas que creo preocupan a todo científico en nuestro país.

Junto con agradecer a la Academia de Ciencias del Instituto de Chile el alto honor que me confiere al aceptarme como miembro de número, quisiera tomarme la libertad de dar mi propia

interpretación a esta distinción.

Hay muchos otros hombres de ciencia en Chile, cuya labor es tanto o más meritoria que la mía. Por esto no he querido ver en este acto un reconocimiento a la labor de un hombre, que no es sino un accidente, o tal vez equivale a la partícula de polvo que inicia una cristalización, sino que como el reconocimiento de un proceso, con raíces en el pasado y que debe esparcir su semilla hacia el futuro. Creo, por ello, que es todo nuestro grupo el verdadero objeto de esta distinción.

Sin adjetivos sonoros, pero también sin reservas, quiero señalar mi reconocimiento a Francisco Hoffmann y a Jaime Talesnik, a cuyo lado inicié mi carrera, así como a autoridades y colegas de la Facultad de Química y Farmacia y de la Facultad de Ciencias.

Además de aquellos colaboradores que he citado explícitamente por su participación directa en los experimentos descritos, creo que están asociados a esta distinción todos los miembros de la Cátedra de Bioquímica General. Si bien cada uno de ellos persigue de uno u otro modo su propia meta, todos ellos contribuyen a mantener activa la vida de nuestro Laboratorio, a darle mayor solidez a nuestra docencia y a crear un centro con intereses muy variados. Hemos hecho muchas cosas juntos, hemos pasado muchos malos ratos y algunas alegrías, y hasta hemos logrado a veces ponernos de acuerdo sobre algunas cosas. Y entre ellos quiero destacar la participación de quien lleva, aparte de buscar su propio camino como científico, la doble responsabilidad de organizar el Laboratorio y la vida familiar. Me refiero a mi esposa y colaboradora, Aída Traverso.

Al decir que en la formación de un hombre participa también su futuro, me he querido referir a los estudiantes de la Facultad de Química y Farmacia, y más recientemente a los de la Facultad de Ciencias. En cierto modo, ellos también son partícipes de esta distinción. Con una formación básica mucho mejor que la nuestra, nos obligan continuamente a cambiar el nivel de nuestra enseñanza, y esto siempre repercute en nuestra manera de pensar como investigado-

¡Cuán estimulante resulta compartir con ellos nuestro trabajo, discutir sus inquietudes, verlos dispersarse por otros centros de investigación, en los que rápidamente alcanzan merecido respeto, o verlos bullir en salas y corredores de los Congresos científicos, sacrificando a veces para ello el escaso tiempo de que disponen para preparar sus exámenes!

Son ellos los que pueden dar respuesta a la amenazante pregunta: ¿Por qué se quedan los científicos en Chile? No hay nada objetivo que lo explique. Quedarse en Chile significa limitar una carrera científica, significa contar con pocos medios materiales, significa estar aislado, significa no recibir reconocimiento de parte de la nación. Y como ocurrió hace pocas semanas, significa incluso verse expuesto a la agresión de las hordas que, diciendo querer "expresarse libremente", lo hacen en servil imitación de los esbirros del nazismo, por medio de golpes y proyectiles, mientras que poco o nada se hace por sancionar a los responsables o por lo menos por proteger la seguridad física de los científicos.

Y sin embargo, a pesar de tantas demostraciones de que el país no desea tener ciencia, los científicos se quedan. Precisamente por eso, por la absoluta seguridad que tenemos en que Chile necesita más y mejor ciencia. Y más que a los que estamos luchando hoy, necesita a las nuevas generaciones, a los científicos de mañana. Es a ellos a quienes me dirijo, parafraseando a Pizarro: El que tenga el valor de sacrificar parte de sus ambiciones personales en bien del futuro de nuestro país, que se quede. Los demás no ha-

cen falta.

Y finalmente espero que la Academia de Ciencias, nueva aún en la vida del país, se esfuerce por despertar la conciencia científica de nuestra sociedad y no sólo en honrar el pasado, sino que también en estimular el futuro.

#### REFERENCIAS

- 1.-Schorger, A. W.: Soc. Amer. Forecters 11-33-1916.
- Mirov, N.: Composition of gum turpentine of pines U. S. Dep. Agr., Forest Service Techn. Bull. 1239 — Washington, 1961.
- 3.-Sandermann, W.: Holzforschung 16-65 (1962).
- Zavarin, E. y Snajberg, K.: Phytochemistry 4, 141 (1965).
- 5.-Forde, M. B.: New Zeal. J. Bot. 2-53 (1964).
- 6.-Bianchi, E.: Russ. Chim. 5-42 (1960).
- Valenzuela, P., Cori, O. y Yudelevich, A.: Phytochemistry 5-1005 (1966).
- 8.-Krugmann, S.: Comunicación personal.
- Pauly: Trav. du Lab. Forestier de Toulouse Vol VI,
   Tome I, Articles 18-19 (1963).
- Cornforth, J. W. y Popjak, G.: Adv. Enzymol 22-281 (1960).
- Bonner, J. y Varner, J. E.: Plant Biochemistry. Academic Press. New York 1966.
- 12.-Stanley, R.: Nature 182-738 (1958).
- 13.—Valenzuela, P.; Beytía, E.; Cori, O., y Yudelevich, A.: Arch. Biochem. Biophys. 113-536 (1966).
- 14.-Zeitschel, O.: Berichte 39-1780 (1906).
- Popjak, G.; Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Ryhage,
   R. y Goodman, de W. S.: J. Biol. Chem. 237-56 (1962).
- 16.-West, C. A.: comunicación personal.
- Wadsworth, W. S. y Emmons, W. D.: J. Am. Chem. Soc. 83-1733 (1961).
- Hubbard, R.: J. Gen. Physiol. 39-935 (1956); J. Biol. Chem. 241-1814 (1966).
- Baden, H. P., Pathak, M. A. y Butler, D.: Nature 210-732 (1966).
- 20.-Knox, W. E.: En The enzymes Vol. II p. 289. P. D. Boyer, H. Lardy y K. Myrback, editors Academic Press. New York, 1960.
- Popjak, G. y Cornforth, J. W.: Biochemical J. 101-553 (1966).

Nota: Los trabajos rel≱tados en este discurso han sido realizados en colaboración con los Sres. Pablo Valenzuela, Enrique Beytía y Arturo Yudelevich.

El Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, (Subvención FG Ch 101) y el Departamento de Salud Pública de los Estados Unidos (Subvención NIH-AMGM 10337) han contribuido a financiar los experimentos.

## Discurso de recepción pronunciado por el Académico Luis Ceruti

Sólo es justo que se alabe más que aquel que mucho sabe, al que mucho supo hacer.

Miguel Moreno

Constituye una doble satisfacción para mí, a la vez que un señalado honor, el que la Academia de Ciencias del Instituto de Chile, me haya designado para recibir en su seno al nuevo académico, Dr. Osvaldo Cori Moully, que acaba de incorporarse en esta sesión solemne con el magnífico discurso que terminamos de escuchar.

Digo así, porque siempre nos es muy grato el destacar a los hombres y mujeres que han hecho primar en su vida, aún con grandes sacrificios, las posibilidades y satisfacciones del espíritu sobre los bienes materiales y porque lo es, con especial razón, en el caso de Osvaldo Cori, en que se trata para mí de un verdadero amigo con quien he colaborado por años, y al que aprecio y estimo de verdad, por su calidad humana, su modestia y su excepcional capacidad.

Quisiera saber expresarme con el lenguaje apropiado a la naturaleza del acto y a la Academia en que se realiza. Por no poseerlo es que me permito rogaros apreciéis en mis palabras la intención y el contenido y no busquéis en ellas belleza y estilo.

Al finalizar el año 1955, siendo quien os habla, Director de la Escuela de Química y Farmacia de la Universidad de Chile, quedó vacante, por jubilación del profesor titular, la Cátedra de Química Biológica.

La enseñanza de esta disciplina había tenido siempre para mí una especial significación; tanto por su importancia en el estudio y conocimiento de las funciones de los seres vivos cuanto porque estimaba que constituía un campo de estudio y de acción especialmente apropiado para el Químico Farmacéutico, por ser el profesional que reunía junto a una muy seria preparación en todos los campos de la Química, una amplia y variada formación en ciencias biológicas.

La Bioquímica había dejado de ser la aplicación de las diversas disciplinas químicas al estudio de los mecanismos biológicos y se había transformado en una verdadera ciencia con sus propias metódicas, nuevas técnicas microanalíticas y sintéticas y generalizaciones de enorme alcance científico y de aplicación en medicina humana y veterinaria, en agronomía, en la industria, etc.

Estaba convencido de la necesidad de dar una formación muy sólida en química, física y matemáticas y, por supuesto, en ciencias biológicas a quienes se iban a dedicar a trabajar en ella, y por las razones ya expresadas no estaba satisfecho por la forma en que se había desarrollado su enseñanza en nuestra Facultad. Consistía la asignatura, en esencia, en un conjunto de técnicas y recetas analíticas orientadas hacia el trabajo en el laboratorio clínico, sin considerar en la profundidad necesaria, capítulos fundamentales como metabolismos, mecanismos enzimáticos, sistemas energéticos, fotosíntesis, biosíntesis, etc.

Profundamente preocupado por ello, junto con el entonces Decano de la Facultad y algunos profesores como don Juan Varleta (pionero en nuestro país en la investigación bioquímica), nos propusimos dar a estos estudios un vuelco fundamental en el sentido de enseñar los planteamientos esenciales de la bioquímica, tanto desde el punto de vista teórico como experimental y ello en un sentido tan amplio y profundo como lo permitiera el desarrollo de un curso de licenciatura normal.

Buscábamos como meta lograr en el estudiante una formación básica sólida y desarrollar en el egresado una mente creadora, consciente de su necesidad de seguir estudiando. Prepararlos más en profundidad que en extensión, para continuar más tarde estudios de grado académico superior e integrar los equipos de investigadores que requería el país.

Las circunstancias de ser también en esa época profesor de Química General en la Escuela de Medicina, me había puesto en relación con el personal de sus Institutos de Ciencias Básicas, y en especial con el de Fisiología, que dirigía el profesor Franz Hoffmann, quien trabajaba en la docencia y en investigación con un grupo selecto de científicos. Entre ellos el profesor Samuel Middleton, con quien tuve largas conversaciones sobre los problemas que se presentaban para la enseñanza de la bioquímica en nuestra Universidad.

Así tuve la oportunidad de asistir a las reuniones y seminarios científicos que celebraban periódicamente los investigadores de dicho instituto y en una de ellas la ocasión de conocer al Dr. Osvaldo Cori Moully, joven ayudante de la Cátedra, el día que presentó un resumen de los

trabajos que realizaba para tratar de comprobar su propia hipótesis de que la fosfocreatina se pudiera formar en el músculo esquelético por vía directa y por mecanismos independientes del A. T. P.

Quiero expresar aquí que el Dr. Cori me causó profunda impresión desde el comienzo de su exposición. Aunque ya tenía referencias sobre su labor y capacidad por los investigadores del grupo, llamó mi atención la claridad de sus planteamientos y deducciones, la acuciosidad del trabajo realizado, el camino que se había trazado y también una serie de preguntas sobre problemas de Química Orgánica, relacionadas al tema, que me dirigió al terminar su presentación.

Me encontraba, sin duda, frente a un verdadero y serio investigador que, a pesar de haber recibido más bien una formación universitaria de tipo médico-biológica dejaba ver que había profundizado seriamente, y por su cuenta, en matemáticas y química y que de hecho caminaba en sus trabajos, por el sendero de la Bioquímica, acompañado por su esposa, que es Químico-Farmacéutico, y que le resultaba, obviamente, una muy efectiva colaboradora en los problemas químicos.

Así conocí en verdad a Osvaldo y Aída, con quienes me une una profunda amistad, que me honra.

Sin embargo, sus relaciones con nuestra Facultad habían comenzado mucho antes. En 1944, mientras cursaba su 5º año de Medicina, Osvaldo Cori había actuado como ayudante interino de la Escuela de Química y Farmacia en el curso de Fisiología que se hacía, para Farmacia, en el Instituto de la Facultad de Medicina, y en el cual siguió colaborando posteriormente. Fue entonces, como él dice, que al darse cuenta del interés de los alumnos de dicha Escuela por los problemas de la Fisiología en su relación con la Química, decidió dedicarse a la Bioquímica que tanto le atraía. Comenzó su preparación asistiendo a un curso de Cálculo Diferencial, que casi le cuesta salir mal en su examen de Obstetricia, e insistiendo ante los profesores Hoffmann y Talesnik en la necesidad de que el Instituto de Fisiología mejorara y completara su laboratorio de química.

Es muy probable, por otra parte, que la decisión tomada en 1945 por Aída Traverso, entonces sólo su novia y residente en Valparaíso, de trasladarse a la capital para estudiar Química y Farmacia al término de su carrera de enferme-

ra, haya constituido otro acicate para inclinarlo, en definitiva, por el camino de la Bioquímica.

Las cosas se sucedieron de un modo tan dinámico y especial que en abril de 1947 ingresó Osvaldo, definitivamente, al Instituto de Fisiología como Ayudante contratado. En junio se recibió de Médico y en julio, del mismo año, se unía en matrimonio con Aída, que cursaba ya su 3.er año de Química y Farmacia.

Fue así como dos años más tarde lo encontramos dirigiendo sus dos primeras tesis de licenciado sobre: "Mecanismos Hormonales que regulan la Excreción de Nitrógeno". Tesis que no sólo fueron realizadas por egresados de la Escuela de Química y Farmacia, sino que una de ellas era el primer trabajo de investigación de su querida esposa.

Siguieron, por supuesto, trabajando juntos, pero las investigaciones en el Instituto, aunque usaban técnicas químicas eran de inspiración fisiológica y por ello se esforzaban y trabajaban ambos en lograr una formación y un pensamiento realmente químico. Consiguieron, por fin, en 1950 una beca de la Fundación Rockefeller y se trasladaron a los Estados Unidos, en donde trabajaron, entre 1950 y 1952, con los profesores Fritz Lippmann, en Harvard, y Severo Ochoa en la Universidad de Nueva York, ambos galardonados con el Premio Nóbel y a los cuales, como Cori ha dicho en repetidas ocasiones, debe su formación inicial en los problemas de la Enzimología, que desde entonces lo están preocupando.

A su regreso a Chile fue cuando inició sus trabajos sobre la hipótesis de un camino directo en la formación de la fosfocreatina en el músculo esquelético, a que antes ya he hecho referencia.

Después de lo dicho no puede extrañar el que en marzo de 1956, al tener que llenar el cargo de profesor de Química Biológica en la Facultad de Química y Farmacia, hayamos propuesto, con el Decano Leyton, a Osvaldo Cori Moully, quien al aceptar la designación como interino, completar y perfeccionar los cursos e instalar los nuevos laboratorios inició una significativa era en los estudios y la investigación bioquímica en nuestra Facultad y en la Universidad de Chile.

Fue elegido profesor ordinario de la Cátedra al año siguiente, y desde entonces se ha constituido en un excelente colaborador y consejero de la Comisión de Docencia y del Decano, en la nueva orientación que se ha ido dando a los estudios del Químico-Farmacéutico y del Bioquímico en la Facultad.

El nuevo profesor, que ya se caracterizaba por su expresión bonachona y jovial, su clásica pipa, su chaquetón y su gran capacidad de trabajo, no sólo supo granjearse la confianza y el afecto de los estudiantes, sino que logró infiltrar en ellos una verdadera mística por la Bioquímica y por la investigación científica; ejerciendo una real tutoría, que ha culminado en la formación, a su vera, de una serie de jóvenes discípulos que han ampliado su preparación bioquímica en otros países o aquí en Chile y que forman con el maestro, un acreditado grupo docente y de investigación, no sólo en nuestra Universidad, sino también en centros científicos extranjeros.

Con el fin de daros a conocer más en profundidad la personalidad de nuestro nuevo académico, me voy a referir ahora, aunque sólo sea en forma resumida, a los estudios y actividades docentes y de investigación del profesor Osvaldo Cori M.

Inició su trabajo docente como ayudante adhonorem del Instituto de Fisiología, ya citado, en 1942, permaneciendo en ese carácter hasta completar sus estudios de Medicina en 1947, año en que recibió su título de Médico-Cirujano, luego de haber realizado una tesis de prueba experimental acerca de "La influencia de la hormona tiroidea sobre algunos efectores colinérgicos".

Deseo hacer mención especial de la gran influencia que ejerció en esos años sobre Cori el profesor Franz Hoffmann, Director del Instituto. Como él mismo dice, le impresionó desde el principio la personalidad del maestro, sobre todo porque el contenido de sus clases era de gran alcance futuro y hacía pensar a sus alumnos en la magnitud de los muchos problemas que quedaban siempre por resolver. El hecho de que no practicara la medicina y se dedicara exclusivamente a la docencia y la investigación, el que mencionara en clase continuamente los trabajos que se realizaban en el laboratorio, en que a diario usara aparatos y equipos de su propio diseño y, sobre todo, su intensa preocupación humana por los problemas de sus alumnos y del conglomerado social en que vivimos, constituyó, a mi parecer, un incentivo muy grande en el joven Cori para vislumbrar las posibilidades de hacer investigación en Chile, como él ambicionaba, aunque fuesen muy escasos los medios disponibles.

Así fue como se hizo el firme propósito de incorporarse al grupo de fisiología apenas terminados sus estudios de medicina, cosa que se cumplió afortunadamente mucho antes, vale decir al término del 2º año, en que fue aceptado por la cátedra en calidad de ayudante-alumno.

Es importante igualmente destacar que tuvo Cori la suerte de trabajar en ella, desde un principio, con el Dr. Jaime Talesnik, investigador acucioso y exigente, que no sólo supo guirlo por el camino del método científico de plantear, realizar, controlar e interpretar críticamente una experiencia, sino que le dio su estímulo y apoyo moral en muchas oportunidades. A este respecto quisiera citaros, sin que lo crea una infidencia, una frase que Cori siempre recuerda y que le dirigió Talesnik en un momento en que se encontraba desanimado porque el trabajo intenso en la Cátedra de Fisiología lo había hecho descuidar sus estudios de medicina: "Esto no es tarea para flojos, y si Ud. quiere hacer las dos cosas tendrá que trabajar el doble... y... si está cansado... friéguese y siga trabajando".

Así lo hizo, y por ello no llama la atención el que en 1947 fuera designado ayudante a contrata del mismo Instituto y luego, en rápido ascenso, Jefe de Laboratorio y profesor auxiliar en 1950.

Ya hemos visto cómo fue elegido profesor de la Facultad de Química y Farmacia en 1957, cargo en el que desarrolla hasta hoy la mayoría de sus actividades docentes. Facultad que es, a la vez, el lugar en que trabaja personalmente y dirige su excelente equipo de investigadores.

Los antecedentes citados, por otra parte, justifican plenamente el que haya sido designado en 1964, profesor e investigador independiente en la Facultad de Ciencias de la propia Universidad, creada en época reciente, para la integración y desarrollo a los más altos grados académicos, de las actividades docentes y de investigación en las ciencias naturales.

Le ha correspondido también entre los años 1953 y 1964, realizar enseñanza para graduados a diferentes niveles en las Facultades de Química y Farmacia y de Medicina de las Universidades de Chile y Concepción, al igual que diversos cursos y conferencias de actualización y difusión Bioquímica, organizados por los colegios profesionales respectivos.

En cuanto a la complementación de sus estudios, es necesario destacar, como se ha dicho, el que Cori fue becado por la Fundación Rockefeller, entre los años 1950 y 1952, para com-

pletar su formación científica y de investigador en diversos centros y universidades de los Estados Unidos de Norteamérica.

Entre 1950 y 1951, trabajó como Research Fellow en investigación bioquímica en el Hospital General de Massachussetts, bajo la dirección del profesor Fritz Lipmann, y asistió al curso de Bioquímica que dictaba el profesor Hastings en la Universidad de Harvard.

En 1951, lo encontramos en la Universidad de Chicago, Departamento de Medicina (Sección Química), trabajando bajo la dirección del profesor Guzmán Barron y asistiendo a los cursos de Química Orgánica Avanzada del profesor Westheimer y de Físico-Química del profesor Urey.

Finalmente en 1952, trabaja en el equipo de investigación bioquímica del profesor Severo Ochoa, en la Universidad de Nueva York.

Puede verse, a través de lo dicho, la excelente formación que ha logrado Osvaldo Cori, junto a tan insignes investigadores y maestros.

Con posterioridad, entre 1958 y 1959, volvió a los Estados Unidos, becado por las Fundaciones Rockefeller y Fullbright, para trabajar en el Instituto de Investigación de Salud Pública de Nueva York, con el profesor Racker, en calidad de investigador invitado; viaje que extendió después a Inglaterra, donde visitó diferentes centros de Investigación Bioquímica, bajo los auspicios del Consejo Británico.

En 1964, ayudado otra vez por la Fundación Rockefeller, dictó una serie de Seminarios sobre sus investigaciones en los Departamentos de Bioquímica de la Universidad de Texas, en el del California State College de Long Beach, y también en el Centro Médico de San Francisco y en el Departamento de Bioquímica del Campo de Davis de la Universidad de California. Actuó igualmente en otros centros de investigación como la Estación de Agricultura de Albany y el Instituto de Enzimología de Wisconsin, en una gira que terminó con una breve estadía en la Universidad de Toronto en Canadá.

Por último, el año recién pasado, ha permanecido en la Universidad de California, Los Angeles, trabajando en los laboratorios de química del profesor Charles A. West, en Biosíntesis de Terpenos en Pinus Radiata, problema que constituye el tema central de sus actuales investigaciones.

Me he referido con cierto detalle a este período de la vida del profesor Cori, no sólo para que se aprecie su esfuerzo personal extraordina-

rio a fin de ampliar y completar su preparación como bioquímico y su calidad de investigador, sino para destacar lo que para él ha significado siempre su vocación por los estudios bioquímicos.

Para no continuar en esta exposición con una enumeración detallada de actuaciones y trabajos, que siempre es tediosa, sólo añadiré que Osvaldo Cori ha participado en una serie de Congresos Nacionales e Internacionales de Ciencias
Fisiológicas, de Bioquímica, de Química, e, incluso, de usos pacíficos de la energía atómica.

Que ha presentado alrededor de 25 comunicaciones a la Sociedad de Biología de Santiago, desde 1952 a la fecha, y tiene en su curriculum una extensa lista de publicaciones que, como es fácil comprender, no deseo ahora detallar. Comienza con su primer trabajo, publicado en 1951 en el Acta Physiologica Latinoamericana, con el profesor F. Hoffmann y Aída Traverso, acerca del "Efecto de la tirosina sobre el consumo de oxígeno y la excreción de nitrógeno en ratas suprarenalectomizadas", de índole fisiológica, y el que publica en 1952 en el Journal of Biological Chemistry, con el profesor F. Lipman sobre "El primer producto de oxidación enzimática de la glucosa 6 fosfato", trabajo netamente bioquímico.

Termina la larga lista con la serie de publicaciones que se refieren a sus actuales investigaciones sobre el "Metabolismo de Isoprenoides en Coníferas", y que incluyen los importantes trabajos que el nuevo Académico nos ha presentado hoy en su discurso de incorporación, titulado: "Bioquímica de las Resinas Naturales".

Estas investigaciones pueden tener, a mi juicio, extraordinario significado, dado que es conocido el que en la síntesis de terpenos por las diversas coníferas, al igual que en distintas especies de "mentas", las etapas fundamentales del mecanismo químico-biológico son las mismas que ocurren en la biosíntesis del colesterol. Pablo Valenzuela, del equipo de Cori, ha podido comprobar, por ejemplo, que los intermediarios fosforilados provenientes del ácido mevalónico, producidos en la biosíntesis del pinus radiata, son los mismos que participan en la del colesterol.

Bien conocidas son las experiencias de Wallach, Ruricka, Robinson y otros investigadores de las que Cori nos ha hablado y que han llevado a pensar en que sea la unidad "isopreno" (metilbutadieno), la biológicamente básica, tanto en la síntesis vegetal de terpenos como en la de los derivados del "ciclopentano perhidro fenantreno en el reino animal".

Habéis escuchado con cierto detalle los trabajos de investigación que está realizando Osvaldo Cori y su grupo, quienes buscan aclarar el papel del neril pirofosfato en la síntesis de un monoterpeno cíclico, estudiando el pinus radiata, y en los que han demostrado la importancia de la isomería de tipo geométrico en el precursor indicado, a la vez que nos están acercando a un mejor conocimiento de ese proceso bioquímico, no bien esclarecido, cual es el de la ciclación de compuestos polares en la formación de hidrocarburos.

No escapará a los señores académicos el alcance que puede tener el llegar a establecer estas correlaciones y comprobar la identidad de ciertos procesos biosintéticos producidos en animales y vegetales, como igualmente el que sean las mismas substancias, con similares estructuras las que integran sus mecanismos biológicos. Pienso además que de estas y otras investigaciones pueda quizás derivar el conocimiento, aunque sea parcial, del porqué de las características de rápido crecimiento que tiene el pinus radiata en nuestro país; hecho de tanta significación en el desarrollo de la industria de celulosa y sus tan variados como importantes derivados.

Me hace pensar así el que, del estudio que ya han realizado sobre la composición de las resinas del pinus radiata de Chile, que serían similares a las de los de Francia, Rusia, Nueva Zelandia y California, se ha deducido que se trata, en el nuestro, de una variedad híbrida con las especies Attenuata y Muricata, por su menor contenido en beta pineno y la presencia de cantidades importantes de sabineno.

No voy a comentar aquí sus muchos trabajos, ni tampoco la línea de investigación sobre la purificación y propiedades físico-químicas de la "apirasa de la papa", una enzima cuya imporcia radica en su capacidad de hidrolizar el adenosín trifosfato y difosfato de ácido adenílico y orto fosfato. Estos trabajos han sido llevados a cabo especialmente por su esposa Aída Traverso, que ha logrado ya conseguir una preparación de la enzina tan purificada, como para que se pueda deducir de los estudios de sedimentación por las técnicas de la frontera de refracción en centrífuga analítica y de la gradiente de sacarosa que se está trabajando actualmente con una especie química definida de peso molecular homogéneo.

Y, ahora, señores académicos, para finalizar este capítulo me voy a permitir un comentario,

al margen, para destacar algo que considero muy característico en la personalidad de Osvaldo Cori.

En su primer trabajo, realizado a su regreso de los Estados Unidos, propuso la hipótesis de que en el músculo esquelético y no en el cardíaco la fosfocreatina se pudiera formar por mecanismos independientes del ATP (adenosín trifosfato). Informaciones de la literatura parecían encontrar mejor explicación en este mecanismo que en el clásico. Sus experimentos, como él con franqueza siempre ha dicho, parecían confirmarlo y por ello se decidió a publicar sus resultados, aún a riesgo de equivocarse. Es interesante hacer notar que el trabajo fue publicado e, incluso, que la hipótesis presentó atractivo para muchos investigadores, a tal punto que el National Institute of Health lo apoyó financieramente durante cuatro años para la prosecución de las investigaciones.

Sin embargo, Cori reconoce con modestia que a medida que fueron progresando sus experimentos y afinándose las técnicas, pudo darse cuenta, progresivamente, que su planteamiento no era el correcto, prosiguiendo los trabajos sólo para confirmar el que definitivamente esa era la realidad; resultado al que simultáneamente había llegado un grupo de investigadores australianos. Concluyeron todos que la vía directa no era verdadera porque existían minúsculas cantidades de ATP capaces de simular dicho camino.

Fueron momentos de gran desaliento para él y para todo el equipo, pero supo reaccionar pensando que había hecho bien en publicar su hipótesis, ya que es preferible trabajar y equivocarse a esperar que otro realice aquello en lo que uno antes ha pensado y madurado y no se ha atrevido a arriesgar; como dice Calderón, en su Alcalde de Zalamea:

¿Qué importa errar lo menos Quién ha acertado lo más?

Hermosa lección para los jóvenes que comienzan en investigación, en el sentido de mostrarles que la meta final del científico debe ser siempre la búsqueda de la verdad y que cualquier resultado negativo es, sin duda, positivo cuando significa abrir un camino al encuentro de nuevos hechos y verdades.

Así se ha desarrollado la vida de este hombre por el camino de la ciencia y la enseñanza, y a esta altura del relato me pregunto: ¿Cómo ha sido posible una definición tan química en

el pensamiento, la actitud y el trabajo de quien eligió como carrera el estudio de la medicina?

Pienso que podríamos decir que Osvaldo Cori es, sin duda, "médico por su título, biólogo por formación y primeras oportunidades de trabajo en la vida, pero químico y bioquímico... desde siempre... y por alma y vocación".

Analicemos el porqué...

Hijo de padre italiano y madre griega, nació en Antofagasta el 11 de agosto de 1921. Vivió sus primeros años al arrullo y narraciones de sus padres que le traían el recuerdo del arte y la cultura romana y la tradición y belleza de las leyendas de la Atenas inmortal. Recuerdos imborrables de su infancia que mucho han influido, sin duda, en su personalidad y en su cultura actual.

Los años posteriores traen tiempos de crisis para el salitre y para la zona norte en general. El padre responsable y preocupado se ve obligado en 1927 a dejar esas tierras y partir hacia Valparaíso en busca de nuevos horizontes y posibilidades.

Los hechos le resultan, en verdad, como las circunstancias lo permiten y no como él quisiera, y es así que la familia Cori tiene que deambular por diversos barrios del puerto variando de domicilio hasta lograr, por fin, un definitivo asentamiento.

Esta fue la causa de que el pequeño Osvaldo sólo pudiera asistir a la Escuela cuando ya tenía cumplidos los 8 años; siendo un hecho significativo el que, por razones de cercanía hogareña, hubo de ser matriculado en las preparatorias del "Colegio Alemán" del hermoso Cerro Alegre.

Desde sus primeros pasos como estudiante, Cori hubo de enfrentarse al duro problema de un idioma que no conocía, lo que cuenta jocosamente diciendo que necesitó casi dos años de esfuerzo para lograr expresarse en alemán a la altura de sus compañeros de estudios y de juegos.

Es casi seguro que datan de esa época sus aficiones por las hermosas leyendas homéricas, que se sabía al dedillo y que fueron la resultante de oportunos regalos familiares de buenos libros; en especial de su culta madre, leyendas que aprendía simultáneamente con la mitología germánica que en la escuela le enseñaban. Pero, niño al fin, tenía también dentro de sí ese espíritu de investigación que en todo pequeño se manifiesta cuando rompe sus juguetes para saber cómo están hechos y una cierta vocación mecánica que él traducía a su modo cuando se lo

preguntaban... diciendo: "yo quiero ser ingeniero".

Pero el joven Cori había de pasar en su adolescencia por una prueba muy dura. Dado su origen y las enseñanzas del hogar, distaba mucho de comulgar con las teorías hitlerianas, que tomaban cada día un fuerte incremento en el colegio. Lo pudo sufrir, en silencio, gracias al desconocimiento de su origen por sus profesores y condiscípulos. Sin embargo, en su hidalguía, él reconoce que, a pesar del violento antagonismo con el medio que lo rodeaba, logró vislumbrar y apreciar en dicho colegio los verdaderos valores de la cultura alemana... Lessing, Goethe, Schiller... y tantos otros clásicos inmortales.

Un hecho fortuito cambió, en esos años, las preocupaciones del joven estudiante y llevó su imaginación por otro camino, el de las ciencias naturales.

Alguien, que no recuerda, le regaló en 1935 un juguete con algunos útiles, pequeños aparatitos de vidrio y frasquitos con substancias diversas, "una cajita de Química", y he aquí que lo que se iniciara como un juego, despertó pronto el subconsciente del niño investigador y se transformó en una afición tan seria y profunda que ha llegado a ser la "vocación de su vida".

Muy luego se habían de dar cuenta de ello sus buenos padres, cuando produjo una explosión que causó pánico en su madre y gran sobresalto entre los vecinos.

Había logrado instalar en una pieza de su casa un pequeño laboratorio, cuya "campana de trabajo" para experiencias peligrosas era una repisa que se había confeccionado con unos cajones, al aire libre en la parte posterior de la ventana. Allí realizó los experimentos que indicaba el manual del juguete y luego otros que aparecían en diversos textos de liceo que, en su afán de aprender, conseguía de sus compañeros de estudio o compraba de segunda mano con sus escasos medios.

El recuerda, con emoción, que muchas veces sus hipótesis de trabajo no eran de lo más felices, como en cierta ocasión en que al tratar de preparar "cloro", calentando ácido sulfúrico con bióxido de manganeso, se le ocurrió usar clorato de potasio en lugar de cloruro, porque le pareció que un oxidante actuaría mejor que una sal neutra... "No es difícil imaginar los resultados..."

Cuando en 1939, llegó para Cori la época en que debía decidir qué camino tomaría en la vida, por haber terminado sus estudios secundarios en el "Liceo Eduardo de la Barra", se encontró perplejo entre tres alternativas.

Por un lado, su padre quería llevarlo por la ruta del comercio y conservarlo a su lado. Su cuñado, por quien tenía gran respeto y admiración, quería verlo médico... y su subsconsciente y aspiraciones de nueva generación le indicaba otro camino, el que lo hacía soñar con los matraces y retortas de un laboratorio, buscando satisfacer sus ausias de penetrar en ese mundo maravilloso del saber cómo están hechas las cosas y a la vez el poder servir a los demás.

Ya sabemos cuál fue su decisión. Entró a estudiar medicina, sin desear en lo íntimo transformarse en médico cirujano porque no veía en otras carreras, con los escasos conocimientos que de ellas tenía a su alcance, la oportunidad de trabajar directamente en la investigación que tanto le atraía y que pensaba encontrar en el laboratorio clínico médico y en la aplicación de la química a la biología.

Llegó a titularse con excelentes estudios, pero la vocación de su vida lo llevó por el camino soñado y elegido desde niño, vale decir la investigación en ciencias naturales y, en especial, en química.

Se ha realizado plenamente en ello, se ha constituido en uno de los científicos más preciados de Latinoamérica en el campo de la Bioquímica y reúne en su grupo de trabajo a un excelente equipo de jóvenes colaboradores que él mismo ha formado y que ya se ha destacado fuera de nuestras fronteras.

Desarrolla su actividad en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Química y Farmacia, que dirige y en el cual realiza una docencia de nivel superior, basada en la alta calidad de su propia investigación.

A este respecto, me voy a permitir leer, pidiendo excusas a Osvaldo Cori, un párrafo de cierta carta que él me dirigiera al conocer su elección por la Academia:

"Al repasar estos 40 años de mi vida, siento que aunque en tono menor, he logrado lo que me he propuesto. Mucho menos de lo que me hubiera gustado realizar, pero en todo caso no creo haber claudicado en los principios que guiaron mis decisiones iniciales.

"Es todavía mi deseo el continuar bregando para que haya más oportunidades de hacer ciencia aquí en Chile, para que la Bioquímica tome un aspecto cada vez más orientado hacia la química, dejando a otros el problema de la

biología molecular.

"Los defectos en mi formación básica, predominantemente autodidacta, hacen que no pueda predicar a los jóvenes con otro ejemplo que el entusiasmo y una cierta fe en el futuro. Otros con mejor preparación podrán cumplir la nueva etapa que yo no alcanzaré".

Tal modestia, tal esfuerzo, tal labor, tan señalados merecimientos y tan humana personalidad es lo que han reconocido plenamente los miembros de la Academia de Ciencias del Instituto de Chile, al haberlo elegido como el Académico Nº 10 de la Honorable Institución, a la cual se acaba de incorporar con una brillante y clara exposición de las interesantes investigaciones que ha realizado hasta ahora y los nuevos problemas que trata de dilucidar.

Académico profesor Dr. Osvaldo Cori Moully, la Academia de Ciencias lo recibe hoy en su seno con especial júbilo y con el más amplio reconocimiento de sus relevantes méritos.