



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Investidura com a "Honoris Causa" per
la Universitat de València a Severo
Ochoa de Albornoz

Laudatio

València, 17 de setembre de 1985



LAUDATIO SEVERO OCHOA *per Eduardo Primo Yúfera*

Decir, en este solemne acto académico, las palabras de bienvenida y elogio, al Dr. Severo Ochoa, es un honor: un honor inmerecido y emotivo. Esta emoción nace del marco y de la persona. Esta Universidad, en la que me he formado y donde tantos años hice investigación y docencia, despierta en mí recuerdos entrañables. Del otro lado, el profundo afecto a D. Severo, que sentimos cuantos le hemos tratado, es también causa de un cordial estado emocional.

Hablar bien de Ochoa, es fácil en todos los órdenes de su vida: de sus legendarios éxitos científicos, de su glorioso premio Nobel, de tantos nombramientos honorarios, premios y condecoraciones, de su ejemplar magisterio universitario y de tantos otros méritos. Pero todo esto es, con todo su valor, el simple fruto de una personalidad excepcional, que surgió en el tiempo adecuado.

Más que todo valen, en Ochoa, sus dotes humanas, sus cualidades espirituales, que se dan, insólitamente, en cada generación; y estas cualidades, por suerte para la Ciencia, constituyen un ciclo vital, contemporáneo con el asombroso desarrollo que la Bioquímica ha experimentado en nuestro siglo. Y esta conjunción de hombre y época, ha producido una de las obras más trascendentes de toda la Historia de la Ciencia.

El vector constante, en toda la vida de Ochoa, es la vocación: vocación doble y coincidente, por la Bioquímica y por la Investigación. La vocación bioquímica fue despertada, o quizás encauzada, por el Prof. Juan Negrín, de la Universidad de Madrid, que había adquirido una fuerte formación, en Fisiología, en la Universidad de Leipzig y realizaba una meritoria labor científica, en su tiempo.

La vocación investigadora, fue inducida por Cajal o, mejor dicho, por los méritos de Cajal. Cuando Ochoa inició los estudios de medicina, en Madrid, Cajal, en la cima de su fama, se jubilaba como catedrático. Ochoa no pudo ser su discípulo, pero quedó fascinado por su autobiografía *Recuerdos de mi vida* y por las *Reglas y Consejos para la Investigación Científica*. En el tercer año de medicina, estudió Patología con Tello, uno de los más brillantes discípulos de Cajal. El propio Ochoa escribe que, en este curso, "*mi decisión para dedicar mi vida a la investigación biológica era irrevocable*". Y bien que lo fue, contra viento y marea.

Más que su historia científica, vale la pena resaltar, en la vida de Ochoa, las virtudes y cualidades que han sido claves de su éxito; la voluntad heroica, su hombría de bien, su inteligencia, etc.

La mejor vocación es estéril sin fuerza de voluntad y espíritu de sacrificio Ochoa es el paradigma de la voluntad de seguir y de vencer. Su vida científica, aún más allá de sus comienzos, está llena de escollos, que sólo un temple excepcional podría sobrepasar.



En su carrera, tuvo que trabajar duro ayudándose con clases de tutoría, y, desde el 3º año, dedicando parte de su tiempo a trabajos iniciales de investigación dirigidos por Negrín. Éstos se hacían en los laboratorios que se habían montado en los bajos de la Residencia de Estudiantes que fue, entonces, un gran foco de cultura. (La que hoy es calle del Pinar 21).

Con todo este trabajo, añadido a las tareas normales de un curso de medicina, Ochoa tenía que quitar muchas horas al descanso. Aun así adelantó un año en su licenciatura. Vale la pena comentar que, en estos primeros trabajos de estudiante, Ochoa y García Valdecasas encontraron un micrométodo para la determinación de creatina, que mereció ser publicado en el *Journal of Biological Chemistry*.

Ochoa tampoco descansaba los veranos. En el de 1927 (4º año), trabajó en Glasgow con el Prof. Noel Paton y, en tan poco tiempo, obtuvo resultados que dieron lugar a una comunicación en los *Proceedings of the Royal Society of London*. Esta fue su primera comunicación científica.

Durante los estudios de doctorado, estuvo trabajando sobre el metabolismo energético muscular, con el Prof. Otto Meyerhof en el Kaiser Wilhelm Institut für Biologie; primero en Berlín y luego en Heidelberg y, después de leer la tesis, estuvo dos años en el National Institute for Medical Research de Londres con sir Henri Dale, y aún tuvo tiempo para casarse, felizmente, con Carmen Cobian.

Todo ese esfuerzo, el inmenso trabajo, el cambio continuo de residencia y ambiente y el sacrificio de los años de juventud, hicieron de Ochoa uno de los científicos jóvenes mejor formados de su tiempo y consolidaron, con prueba, de fuego, su vocación. Entonces llegó la estabilidad, el matrimonio Ochoa dispuso de un hogar fijo, y él fue nombrado Prof. auxiliar de Fisiología y director de una de las cuatro secciones del Instituto de Investigación Médica, recién fundado por Jiménez Díaz. Había llegado la hora del trabajo reposado y fecundo. Pero estábamos en 1935; a los pocos meses estallaba la guerra civil española y empezaba, para Ochoa, un nuevo peregrinaje.

En Septiembre de 1936, Ochoa y su mujer dejaron España, con pasaporte republicano, y volvieron a Heidelberg con Meyerhof. El laboratorio de fisiología se había transformado en otro de bioquímica, donde las pautas metabólicas de la glicolisis y las reacciones parciales, catalizadas por enzimas purificadas, eran los objetivos de la Investigación. Pero, si el ambiente científico era excelente, el político y social no lo eran: Alemania estaba dominada por el Nacionalsocialismo, Meyerhof era judío y su situación era difícil. Tuvo que emigrar en 1937 y, otra vez, Ochoa tuvo que cambiar de residencia.

El propio Ochoa tuvo algunas dificultades, siendo un español con pasaporte de la República, viviendo en la casa de un judío.



Meyerhof le recomendó, para una beca de seis meses en el Laboratorio de Biología Marina de Plimouth. El porvenir era de lo más incierto, hasta que los amigos de Plimouth le consiguieron un trabajo de investigación en Oxford con el prof. Peters, donde encontró Ochoa un excitante ambiente científico. En aquel tiempo E. Chain realizaba, allí, sus célebres trabajos sobre la penicilina. Ochoa realizó, en 2 años, una labor asombrosa, publicando 20 artículos en B.J. y en Nature, pero, otra vez, se cortó el camino.

Estalló la segunda guerra mundial, el laboratorio quedó adscrito al esfuerzo militar y Ochoa y todos los extranjeros tuvieron que abandonarlo.

El matrimonio Ochoa decidió ir a Norteamérica. Escribió a Cori, que le aceptó en el laboratorio y le consiguió alguna ayuda económica.

Ochoa describe el momento, con este sencillo y sentido párrafo: *"Así, un día de Agosto de 1940, Carmen y yo embarcamos para Nueva York, no sin tristeza pero llenos de esperanza e ilusiones"*.

Carl y Gerty Cori, eran, en la facultad de Medicina de la Universidad de Washington, en San Luis, la avanzada de la Enzimología y allí adquirió Ochoa una experiencia muy valiosa.

Finalmente, en 1942, Ochoa fue contratado, como Investigador Asociado por la Universidad de Nueva York, donde realizó una brillante carrera académica: en 1945 fue nombrado profesor asistente de Bioquímica y en 1946, catedrático de farmacología, éste fue el primer empleo oficial y estable que consiguió después que dejó la adjunta de Fisiología de la Facultad de Medicina de Madrid.

Finalmente, en 1954, fue Director del Departamento de Bioquímica de la Universidad de N.Y. Habían pasado 18 años de duro trabajo, de sobresaltos y traslados y ya tenía un prestigio bien ganado; en todo el mundo científico.

Alguien podría pensar que Ochoa, como otros muchos científicos importantes, llegó, desde su país, a una gran universidad americana, se incorporó al equipo de un buen maestro y, con su inteligencia y su trabajo, fue subiendo, sucesivamente, los escalones académicos y de la fama. Pero no fue así; sin una voluntad de hierro y una clara convicción de sus objetivos vitales, es decir del modelo de vida que cada uno se construye, nadie hubiera persistido en el camino seguido por Ochoa. Ante cada barrera que se opone en su trayectoria, ante cada escollo, capaz de desanimar al mejor, él endereza el timón hacia su norte y sigue, aún a costa de todos los sacrificios personales. Pocos hombres, en la Historia, han ofrecido, a la Humanidad, frutos tan importantes y a costa de tanto esfuerzo.

Ochoa ha sacrificado su hogar, su bienestar, su familia, el amor a su tierra, toda su vida, por su vocación científica y es admirable comprobar que, a través de tantos cambios de países, de puestos de laboratorios y de maestros, su línea de investigación permanece constante; evoluciona, a medida que avanza la Bioquímica, pero no cambia.



Otra faceta importante en la vida y la obra de Ochoa es su hombría de bien, su generosidad, su don de captar amigos y su elevado sentido de la amistad Ochoa es, ante todo, el hombre que se hace querer y este carácter ha influido, decisivamente, en el camino que ha seguido su vida, en cada una de sus encrucijadas.

Ser generoso produce beneficios. Ya en 1929, cuando obtuvo una beca para trabajar con Meyerhof, renunció al estipendio en favor de otro estudiante. Él dice simplemente que *"teniendo algunos medios para sustentarme por mí mismo, renuncié en favor del otro estudiante que no los tenía"*. En todas las situaciones ha sido fiel a sus maestros, servicial y amable con sus compañeros, acogedor, paternal y generoso en extremo, de su ciencia y su esfuerzo, con tantos discípulos que han acudido a él con ánimo de aprender. Todos los que conozco respiran cariño y veneración por su maestro.

Y esto y su valía han hecho que, en todas las graves dificultades de su vida, Ochoa siempre haya encontrado un amigo y un camino nuevo, para realizar su vocación investigadora. Negrín le ayudó a salir de España en 1936; Meyerhof le acogió de nuevo en su laboratorio y, además, en su casa; cuando tuvieron que dejar la Alemania nazi, Meyerhof le consiguió una beca de 6 meses en el Laboratorio de Biología Marina de Plymouth; cuando terminó la corta beca, los nuevos amigos hechos en Plymouth le recomendaron al Prof. Peters de Oxford y obtuvo una beca de la fundación Nutfield.

En 1940, Ochoa, con su larga lista de méritos y publicaciones, fue admitido en el laboratorio de los Cori, que también le consiguieron una ayuda para vivir.

En 1942, de nuevo interviene el destino en forma de un buen amigo: Robert Goodhardt, había sido becario de la Fundación Rockefeller y compañero de Ochoa en el laboratorio de Peters en Oxford. Él consiguió que Ochoa se incorporara a la Universidad de Nueva York, como investigador asociado, en 1942; en esta época fueron sus discípulos postdoctorales Santiago Grisolia y Arthur Kornberg y, desde aquí, su inteligencia y su capacidad de trabajo, como sucede en las buenas universidades, le llevaron a la dirección del Departamento de Bioquímica que desempeñó, gloriosamente, hasta su jubilación en 1974. Hasta hoy, ha continuado su fecundo trabajo en el Instituto Roche de Biología Molecular.

Cualidades de investigador

La faceta más conocida de la personalidad de Ochoa es, sin duda, la científica. La portentosa producción, que podemos estudiar en los tres gruesos volúmenes de su obra, recopilada con motivo de su 70 aniversario, sólo es posible cuando se han reunido, en un hombre, cualidades y condiciones insólitas.

En Ochoa concurren: una formación insuperable para la investigación bioquímica, adquirida con los mejores maestros de la época; una capacidad de trabajo casi sobrehumana, una inteligencia poderosa, una visión genial de los problemas y de las vías de su investigación (lo que llamamos, ahora, imaginación creadora) y, por encima de todo, una gran humanidad, un don precioso para la convivencia con compañeros y discípulos. Todo ello forma, en resumen, el excepcional investigador maestro y director de equipo.



El Departamento de Bioquímica, dirigido por Ochoa, ha sido un modelo de organización. La acertada selección de los colaboradores, la participación de los miembros del equipo en las clases magistrales, los coffee-breaks colectivos para la discusión de los problemas y la personal actividad catalizadora de Ochoa, crearon el clima indefinible de confianza y entusiasmo necesario para la alta productividad científica.

Ochoa está siempre al día en los avances de la Bioquímica, ejerce una vigilancia severa en la perfección y rigor de las técnicas usadas (sólo en esto y en el nombre era de verdad Severo), fertiliza todo el trabajo con su inteligencia y su bondad y cuida, personalmente, todas las comunicaciones del equipo.

No pretendo, aquí, describir la historia de su labor científica, que es larguísima, sino resaltar algunos trabajos que son paradigmas de cualidades investigadoras excepcionales.

Lejos de buscar la publicación fácil, en toda su obra se ve la vocación por resolver problemas cruciales de la Biología, generalmente difíciles. Y aun así, ha publicado más de 250 "papers" en las revistas más prestigiosas.

En Oxford se enfrenta con un típico hueso: la tiamina, pero no la cocarboxilasa, restauraba la oxidación del piruvato, en preparados de cerebro de palomas deficientes en vitamina B1. Se deducía que esta era el cofactor en mamíferos y la cocarboxilasa en levadura, Ochoa aclaró, brillantemente, el problema y demostró la penetración y fosforilación de la tiamina en tejidos de hígado y cerebro. Este trabajo le condujo al problema de la fosforilación oxidativa, uno de los más trascendentales de la Biología, cuya investigación comenzó, en Oxford, en 1938, y continuó, más tarde, en Nueva York. En Oxford, demostró que la oxidación del piruvato está asociada a la fosforilación de AMP a ATP, seguida de una transferencia de fosfato a la glucosa, éste fue un descubrimiento trascendental para el avance de la Bioquímica.

La fosforilación oxidativa le convenció de la necesidad de conocer los pasos ciertos de la oxidación del piruvato y se planteó, con todo rigor, la dura tarea de descubrir la naturaleza y el modo de acción de los enzimas que rigen cada uno de dichos pasos. Así se inició un periodo muy fecundo en el que descubrieron el papel de la succinico-deshidrogenasa y su mecanismo de acción, la producción de succinil-CoA por oxidación y descarboxilación del cetoglutarato, el enzima málico y otros y cristalizaron la citrato-sintasa que llamaron "*enzima condensadora*".

La citrato-sintasa, era el fantasma inaprensible de los bioquímicos; se había postulado su existencia pero nadie podía cazarla. Naturalmente, Ochoa se lanzó sobre la difícil pieza. El enzima purificado, produjo la condensación del acetil-CoA con el oxalacetato, para dar citrato y CoA. Este fue el paso más decisivo en el conocimiento del ciclo del ácido cítrico y la citrato-sintasa el primer enzima del ciclo que pudo cristalizarse. Al mismo tiempo; demostró que la Acetil-CoA es la forma activa de acetato. En realidad, el test de actividad para la purificación de la citratocintasa del corazón de cerdo, era la formación de citrato a partir de acetilfosfato y ácido oxálico en presencia de cantidades catalíticas de Co-A y de un extracto de Escherichia coli; éste proporcionaba la acetil-transferasa necesaria para formar el Acetil-CoA.



Cuando, en sus nuevos estudios sobre la fosforilación oxidativa, Ochoa descubre la polinucleótido-fosforilasa se abre, ante él el camino fascinante para descifrar el código genético. Podemos figurarnos la perplejidad de los investigadores, frente al gran problema de la Biología, comparable al de Champolión ante la piedra Rossetta. Otra vez, felizmente, vence, en Ochoa, la voluntad de atacar los problemas difíciles y cruciales, avivada por dos descubrimientos publicados en 1961: *los RNA mensajeros* y *la capacidad de los ribosomas para traducirlos in vitro*.

Nirenberg había demostrado que el poli-U dirigía la síntesis de polifenilalanina. Un mes más tarde, Ochoa publicó los codones para 11 AA, habiendo preparado polinucleótidos mixtos. A partir de aquí, se entabló una fuerte competencia entre ambos laboratorios.

Todo el equipo trabajó con fe y entusiasmo y, en 18 meses, se habían descubierto la mayoría de los codones que codifican a los 20 aminoácidos; el magisterio de Ochoa, en la dirección de estos trabajos, debe tomarse como ejemplo.

Cada vez que explico esta parte de la Biología molecular, comento con los alumnos que no se sabe qué admirar más: si la maravilla del funcionamiento de la vida o la inteligencia y el tesón de los hombres que lograron descubrirlo.

Estos trabajos enfrentaron a Ochoa con otro gran problema: el mecanismo de la biosíntesis de proteínas. En este campo, descubrieron que la dirección de lectura del m-RNA es 5' → 3', demostraron que UAA es un codón de terminación y descubrieron los factores de iniciación IF -1, IF -2 e IF -3, de la biosíntesis.

Otra característica de la actitud científica de Ochoa es el tesón para vencer dificultades experimentales. En muchas épocas y sitios, ha tenido que trabajar en condiciones precarias, que ha sobrepasado con ingenio.

Él cuenta que, en los estudios sobre la isocitratodeshidrogenasa, utilizaba un espectro fotómetro Bekman de la Amer. Philosophical Soc., que tenía en préstamo por un año; al cumplir el plazo tenía que interrumpir el trabajo y solicitó una prórroga de otro año y otra tercera. La respuesta de esta última fue la cesión del instrumento a la Universidad. Le llamaron el Beckman filosófico.

Para estudiar la fijación de CO₂ al cetoglatárico, por la isocítrico-deshidrogenasa, el método experimental indicado era utilizar ¹⁴C, pero el laboratorio de Ochoa no disponía entonces de estos medios para salvar el obstáculo, ideó una bella experiencia: la isocítrico-deshidrogenasa oxida al isocitrato para dar oxalsuccinato, en presencia de NADP y luego descarboxila aquel, dando α-cetoglutarato y CO₂. En sentido contrario, el enzima podría ser fijador de CO₂.



Ochoa intuyó que la fijación de CO₂ en mamíferos podía demostrarse siguiendo, con el espectrofotómetro "filosófico", el consumo de NADPH en la reacción inversa. Él mismo lo cuenta diciendo así: *"Cuando añadí una gota de disolución de bicarbonato con CO₂, a la mezcla que contenía isocítrico-deshidrogenasa, α-cetoglutarato, NADPH y iones manganeso y vi que la aguja del espectrofotómetro se movía en la dirección esperada, indicando la oxidación del NADPH, estaba tan excitado que salí del cuarto gritando "venid a ver esto", pero nadie vino; en mi excitación había olvidado que eran más de las 9 de la noche"*.

Más tarde, este trascendental resultado fue confirmado por Grisolia, en Chicago, empleando ya, C-14-CO₂.

Y otros muchos casos podrían contarse, de dificultades experimentales sobrepasadas con su ingenio y habilidad.

Junto con la fuerte voluntad, la característica más importante de Ochoa es su excepcional inteligencia, la visión del camino acertado, el ingenio para diseñar la experiencia necesaria, su intuición para elegir los problemas claves y su imaginación creadora para deducir, de los resultados, la verdadera naturaleza de los fenómenos. Hay muchos ejemplos señeros, de esto, en sus trabajos.

Al actuar la isocítrico-deshidrogenasa sobre isocitrato; y NADP, no se puede obtener oxalsuccinato, sino α-cetoglutarato + CO₂; era lógico pensar que se trabajaba con una mezcla de dos enzimas, pero Ochoa demostró que se trataba de un solo enzima con dos sitios nocivos: uno oxireductor y otro descarboxilante.

Este resultado contribuyó además, notablemente, al conocimiento general de la naturaleza de los enzimas.

El descubrimiento del enzima málico condujo a resultados semejantes y Ochoa intuyó y demostró que la reversibilidad de estas acciones enzimáticas permitían la fijación de CO₂ en animales, tanto al pirúvico como al α-cetoglutárico, siendo el primer mecanismo de carboxilación descrito en la historia de la Bioquímica.

El descubrimiento de la polinucleotido fosforilasa es un ejemplo excepcional de clarividencia, para obtener un resultado extraordinario de una experiencia decepcionante. Resumiendo mucho, las cosas fueron así: Por trabajar con un ATP impuro, se vio que el ADP, y no el ATP, se marcaba con ³²P inorgánico, en un extracto de *Azobacter vinelandii*, y que sucedía lo mismo con otros difosfonucleotidos, formándose siempre fosfato inorgánico. La conclusión primaria era que se trataba de una vulgar reacción de hidrólisis, pero la intuición de Ochoa no se conformaba con esta explicación. Al cabo de varias semanas de trabajar con el sistema, se vio que no se formaba AMP sino un polinucleotido, con eliminación de P₁. La primera comunicación apareció, como una carta al editor, en el *Journal of the American Chemical Society*, a pesar de la crítica muy adversa, de uno de los referentes; que el Señor le conserve la vista. Estamos en 1955; en Octubre de 1959, el equipo Ochoa bebía champán en el laboratorio; acababa de llegar el telegrama del Instituto Karolinska.



No puedo terminar esta semblanza sin rendir homenaje a D^a Carmen Cobian ejemplar esposa de Ochoa, ser la mujer de un científico exige siempre sacrificio él prolonga sus horas de laboratorio y las roba al hogar, llega tarde a la cena, está ausente y ensimismado en sus ideas, oye pero no escucha y otras muchas cosas irritantes.

Pero Carmen Ochoa ha llegado a cotas heroicas. Ella colaboró en alguno de sus trabajos pero, sobre todo, sacrificó, en sus años de juventud, la tranquilidad de un hogar estable, a la carrera científica de D. Severo. Ella le animó a seguir, de beca en beca, de ciudad en ciudad, de nación en nación, la línea vocacional de su carrera científica, llena de renunciaciones, penurias, incertidumbres, incomodidades y penas, hasta la meta, no prevista, pero finalmente feliz, de la Universidad de N.Y.

Un rasgo propio de la inteligencia y el carácter de D^a Carmen Cobian es su interés vivo por los trabajos de Ochoa y sus equipos, su continuo preguntar por la marcha de las investigaciones y el compartir la euforia por los resultados brillantes y la inquietud por las experiencias fallidas.

Reciba también, el homenaje de esta Universidad y de todo el pueblo valenciano.

Finalmente, como parte de este pueblo y como miembro del Patronato del Instituto de Investigaciones Citológicas de la Caja de Ahorros de Valencia, quiero mencionar aquí el inmenso tesoro que Ochoa nos ha otorgado, al legar, al Instituto, el diploma y la medalla Nobel, todos sus títulos, nombramientos honoríficos y condecoraciones y también algo entrañable, esencial para la Historia de la Ciencia y de valor incalculable para los que quieran aprender a investigar: sus diarios manuscritos de laboratorio y su correspondencia científica. Todo ello constituye un legado impresionante que todos los estudiantes valencianos deben visitar.

Nosotros le consideramos como un valenciano más, no solo por ser hijo adoptivo de Valencia sino, también, por sus ascendientes alicantinos de la familia Albornoz, tío de D. Severo.

No quiero alargar más este discurso, con la relación de sus premios y nombramientos; esto es lo de menos, lo de más es su vida y su obra.

D. Severo, ahora, en su nueva etapa española, le deseamos una nueva, fecunda y larga juventud.