

Selección de obras de Choh Hao Li

Yamashiro, D., and Li, C. H. Adrenocorticotropins. 44. Total synthesis of the human hormone by the solid-phase method. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973; 95:1310 -1315.

Li, Choh H.; Evans, Herbert M.; Simpson, Miriam E. Isolation and properties of the anterior hypophyseal growth hormone. *J Biol Chem*, 1945; 159: 353-366.

Li, Choh H.; Geschwind, I.I.; Levy, A.L.; Harris, J.I.; Dixon, J.S.; Pon, N.G.; Porath, J.E. Isolation and properties of alpha-corticotropin from Sheep pituitary glands. *Nature*, 1954; 173: 251-253.

Li, Ch.; Papkoff, H. Preparation and properties of growth hormone from human and monkey pituitary glands. *Science*, 1956; 124: 1293-4. Geschwind, Irving I.; Li, Ch.; Barnafi, L. The Isolation, Characterization and Amino Acid Sequence of a Melanocyte-stimulating Hormone from Bovine Pituitary Glands, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957; 79: 6394-6401.

Li, Choh H.; Meienhofer, J.; Schnabel, E.; Chung, D.; Lo, T.; Ramachandran, J. Synthesis of a Biologically Active Nonadecapeptide Corresponding to the First Nineteen Amino Acid Residues of Adrenocorticotropins". *J Am Chem Soc*, 1961; 4449-4457.

Choh Hao Li (1913-1987)

José L. Fresquet Febrer

Instituto de Historia de la Medicina y de la Ciencia
(Universidad de Valencia - CSIC)

Versión en pdf de:
<http://www.historiadelamedicina.org/li.html>

Noviembre de 2014

Como señala Cole, Li estudió sobre todo las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis. Fue de los primeros en determinar la estructura química de la hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH) o corticotropina, hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), hormona estimulante del tiroides (TSH), prolactina u hormona luteotrópica (PRL) y hormona del crecimiento o somatotropina (GH). Asimismo, de la endorfina y la melanotropina. Fue pionero en la síntesis de péptidos y proteínas biológicamente activas y análogas de las especies naturales y logró las de la melanotropina, corticotropina, endorfina, lipotropina y la hormona del crecimiento. También contribuyó en gran medida al desarrollo de técnicas y métodos para el estudio químico de las proteínas [1]. Sus trabajos fueron fundamentales para comprender mejor la fisiología de las hormonas y también su posible uso terapéutico.

Hijo de Han Chi Li, un industrial de éxito, Choh Hao Li nació en Canton, China, el 21 de abril de 1913. Su madre se llamaba Mew Shinh Twui. Realizó estudios en la Escuela superior Pui Jing de Canton. Después ingresó en la Universidad de Nanking, donde obtuvo su grado de bachiller en ciencias (química) en 1933. Luego estuvo enseñando química durante dos años e investigando. Su primer artículo científico se publicó en 1945. Solicitó realizar el doctorado en las universidades de California y de Michigan (Estados Unidos). En la primera fue rechazado y aceptado en la segunda [2].

Cuando viajó a los Estados Unidos pasó por California para ver a su hermano que estaba realizando el doctorado en economía. Éste se empeñó en que debía visitar a G.N. Lewis, decano de la Facultad de Química de Berkeley. Le enseñó el artículo que había publicado con Ward V. Evans en el *Journal of American Chemical Society*. Lewis, que conocía a Evans, aceptó admitirlo a prueba durante un se-

Birk, Y.; Li, Ch. Isolation and properties of a new, niologically active peptide from sheep pituitary glands, *J Biol Chem*, 1964; 239: 1048-52.

Li, Ch. ; Barfani, L.; Chrétien, M.; Chung, D. Isolation and amino-acid sequence of β -LPH from sheep pituitary glands. *Nature*, 1965; 208:1093-94.

Chrétien, M.; Li, Ch. Isolation, purification and characterization of γ -lipotropic hormone from sheep pituitary glands. *Can. J. Biochem.*, 1967; 45:1163-74.

Brewley, TA; Li, Ch. Sequence comparison of human pituitary growth hormone, human chorionic somatomammotropin and ovine pituitary lactogenic hormone. *Experientia*, 1971; 27:1368-71.

Yamashiro, D.; Li, Ch. Adrenocorticotropins. 44. Total synthesis of the human hormone by the solid-phase method. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973; 95:1310-15.

Li, Ch.; Chung; D. Isolation and structure of an untriakontapeptide with opiate activity from camel pituitary glands. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* , 1976; 73:1145-48.

Cox, B.M.; Goldstein, A.; Li, Ch. Opioid activity of a peptide, β -lipotropin-(61-91), derived from β -lipotropin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1976; 73:1821-23.

Li, Ch.; Yamashiro, D.; Tseng, LF; Loh, HH. Synthesis and analgesic activity of human β -endorphin. *J. Med. Chem.*, 1977; 20:325-28.

Yamashiro, D.; Li, Ch. Total synthesis of ovine β -lipotropin by the solidphase

mestre [3]. Finalmente realizó su postgrado en Berkeley doctorándose en 1938.

Pasó a ser luego investigador asociado en el Instituto de Biología Experimental donde se encontraba Herbert McLean Evans (1882-1971). El proyecto era aislar, purificar, identificar químicamente y estudiar las hormonas de la hipófisis anterior. Los comienzos fueron difíciles porque durante la depresión el sentimiento antiasiático en los Estados Unidos fue importante. Tuvo que trabajar en un sótano. En esos años se creía que las seis hormonas hipofisarias que se habían aislado eran de carácter proteico aunque no se habían podido purificar totalmente. Al principio colaboró con Evans, Miriam Simpson, William Lyons, William Reinhardt, Willet Asling, y Leslie Bennett [4].

Las relaciones entre química y biología en esta época no eran fáciles y sus cultivadores tenían que enfrentarse a diario con nuevos retos. Uno de los problemas lo constituían las técnicas de investigación. En 1944 se introdujo la técnica de la cromatografía en papel, que resultó más rápida que la columna de polvo absorbente que se había ideado en 1906. En la vanguardia de los métodos se encontraban la cristalización, la ultracentrifugación y la determinación del patrón electroforético obtenido a través del uso del aparato Tiselius. Li construyó personalmente uno de estos aparatos que estuvo muchos años funcionando en el Instituto de Biología Experimental.[5] La secuenciación de aminoácidos, la cristalografía por rayos X, la cromatografía de filtración en gel y la teoría de difracción circular [6] eran un sueño.

En 1949 la Guggenheim Memorial Foundation otorgó a Li una beca para desarrollar sus investigaciones en el Laboratorio Arne Tiselius de Suecia. Llegó a Europa en el momento oportuno, cuando se hablaba de la secuencia de aminoácidos de la insulina, por lo que decidió visitar también los laboratorios de Fred Sanger y Rodney Porter en la Universidad de Cambridge. Todo ello provocó una reorientación de los trabajos de Li a su vuelta. En 1950 fue nombrado profesor a tiempo completo y se convirtió en el primer director del Hormone Research Laboratory de nueva creación por iniciativa de Robert Sproul, presidente de la Universidad de California, que trataba siempre de retener a sus mejores investigadores frente a tentadoras ofertas de otras instituciones [7]. El Laboratorio se trasladó al campus de la Universidad de California en San Francisco en 1967. Li, gracias a sus buenas relaciones —como la de Mary Lasker—, logró conseguir grandes cantidades de dinero para financiar sus proyectos y a sus colaboradores. Se jubiló oficialmente en 1983, pero siguió como emérito hasta su fallecimiento el 28 de noviembre de 1987 como director del Laboratory of Molecular Endocrinology.

A finales de los años treinta, cuando se unió al grupo de investigación, estaban de acuerdo en que había dos hor-

method. J. Am. Chem. Soc., 1978; 100:5174-79.

Gerner, R.H.; Catlin, D.H.; Gorelick, D.A.; Hui, K.K. β -Endorphin: Intravenous infusion causes behavioral change in psychiatric inpatients. Arch. Gen. Psychiatry, 1980; 37:642-47.

Li, Ch.; Yamashiro, D.; Gospodarowicz, D.; Kaplan, S.L.; Vliet, G.V. Total synthesis of insulin-like growth factor I (somatomedin C). Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1983; 80:2216-20.

Ho C.L.; Hammonds R.G. Jr ; Li, C.H. Opiate receptor binding profile in the rabbit cerebellum and brain membranes. Biochem. Pharmacol., 1985; 34:925-31.

monas gonadotróficas en el hipófisis; una estimulaba los folículos del ovario y la otra el tejido intersticial y quizás la conversión de los folículos en cuerpo lúteo. El trabajo continuó hasta que en 1964 descubrieron la naturaleza disociable de dos cadenas de las hormonas gonadotróficas. Una estructura similar se encuentra en la hormona tirotrópica. Las tres están relacionadas químicamente: son glicoproteínas. La Escuela de Medicina de Yale también fue una de las impulsoras de la endocrinología molecular gracias a las investigaciones de Cyril Norman Hugh Long (1901-1970) y Abraham White (1908-1980), que en 1937 aislaron la prolactina bovina. Más tarde, en 1943 junto con Georges Sayers aislaron la adrenocorticotrófica porcina pura por precipitación isoeléctrica [8]. Cada grupo por su parte publicó sus hallazgos llegando a similares conclusiones con diferentes técnicas o métodos.

A principios de los años cuarenta Li aisló una preparación proteica, aparentemente homogénea que poseía gran actividad adrenocorticotrófica (ACTH). También descubrió otra sustancia que pensó que podría ser un portador o precursor de moléculas peptídicas mucho más pequeñas que contenían ACTH. Esto culminaría en 1954 cuando de la hipófisis de las ovejas aisló una sustancia que llamó alfa-ACTH. Ésta no sólo era un estimulador potente de la corteza suprarrenal sino que poseía otras propiedades como la movilización de grasas (lipotropina) [9] y el estímulo de los melanocitos (melanotropina) [10]. Después se vio que se trataba de un péptido formado por 39 aminoácidos (corticotropina). Se buscó la parte de la molécula más activa y se aisló un péptido de 19 aminoácidos con una actividad ACTH muy potente. A lo largo de la década de los años sesenta el equipo de Li fue capaz de sintetizar péptidos cada vez más largos hasta llegar a la molécula completa de la corticotropina en 1973 [11]. Li siempre le fascinó la idea de que la actividad de varias hormonas se solapaban a pesar de que muchos decían que se debía a la contaminación cruzada. Por otro lado, también pensaba que los fragmentos biológicamente activos podrían derivar de otras hormonas porque cualitativamente la base para la actividad residía en una región limitada de la molécula mientras que el resto actuaban como moduladores. La primera se confirmó cuando Harris en Cambridge y Li en Berkeley aislaron la secuencia de aminoácidos de la melanotropina. Preparados de corticotropina también estimularon los melanocitos hasta cierto punto como se ha dicho [12].

En el comienzo de los años cuarenta Li también fue capaz de obtener una preparación purificada y potente de la hormona del crecimiento bovina. En muchos laboratorios se lanzaron a identificar su secuencia de aminoácidos de esta hormona obtenida de varias especies animales. En 1956 aisló la hormona del crecimiento humano y determinó su estructura. Los humanos no respondían a esta hormona procedente de otras especies. Condujeron estos hallazgos a la síntesis de la hormona del crecimiento humano por

medios químicos y por tecnología de ADN recombinante.

En 1957 Li estuvo durante seis meses estudiando técnicas de síntesis en el Laboratorio de Robert Schwyzer en Basilea, Suiza [13]. Esto le ayudó a crear un equipo de síntesis de péptidos compuesta por Eugen Schnabel, Tung-Bin Lo, Johannes Meienhofer, Janakiraman Ramachandran, y David Chung. En 1960 ya habían sintetizado péptidos más largos. Aislaron uno de 19 aminoácidos de la corticotropina que poseía propiedades estimulantes de la cápsula suprarrenal y de los melanocitos como se ha dicho anteriormente. Péptidos más cortos tenían actividad MSH pero no ACTH. Por tanto había una relación entre la estructura y la actividad.

Li también estudió la prolactina o luteotropa. La de procedencia ovina está constituida por 199 aminoácidos y guarda semejanza estructural con la hormona del crecimiento.

En los años setenta Li, junto con David Chung, descubrieron una nueva hormona que denominaron beta-endorfina que pronto demostraron que poseía propiedades parecidas a las de la morfina. Determinaron la secuencia de aminoácidos lo que abrió un nuevo campo en la investigación de sustancias contra el dolor. [14]

Choh Hao Li, fue director del Laboratorio de Investigación de Hormonas en Berkeley entre 1950 y 1967, hasta que se jubiló en 1983. Le sucedió en el puesto William Rutter. Tras su retiro, dirigió el Laboratorio de Endocrinología Molecular, hasta la fecha de su fallecimiento.

La obra de Li es extensísima, calculándose que publicó más de un millar de trabajos con tres centenares de colaboradores. Fue editor de la serie *Hormonal Proteins and Peptides* y de los *Archives of Biochemistry and Biophysics*. Llegó a ser editor jefe del *International Journal of Peptide and Protein Research*. Muchos endocrinólogos realizaron con él el doctorado. Su laboratorio atrajo igualmente a muchos científicos de todas partes. Fue generoso reconociendo las contribuciones de sus estudiantes, becarios postdoctorales y personal de laboratorio. No es raro encontrar el nombre de técnicos de laboratorio firmando artículos. De sus casi trescientos discípulos que pasaron por su laboratorio muchos están de acuerdo en afirmar que Li cuidaba los pequeños detalles como la decoración del lugar de trabajo, que era buen conversador y, sobre todo, que tenía una gran capacidad para motivarlos.

Li también fue generoso con sus colegas; se apreció mucho su decisión de enviar colecciones de hormonas hipofisarias en cantidades de microgramos a otros investigadores. Recibió en vida el reconocimiento de varias instituciones y muchos premios, entre los que se encuentra el Lasker de investigación médica básica, el Koch de la Sociedad de Endocrinología y la medalla Luft de la Sociedad sueca de Endocrinología. Estuvo nominado en dos ocasiones para

el Nobel. Presidió el 8º Congreso Internacional de Endocrinología que se celebró en Kyoto en 1988.

Perteneció a sociedades científicas como la Harvey de Nueva York y la Academia Nacional de Ciencias. Fue nombrado doctor honoris causa de diez universidades.

Contrajo matrimonio en 1931 con una estudiante de química de Canton, Shen-hwai Lu. Entonces ella era estudiante de primer año en el Departamento de Economía agrícola de la Escuela de Agronomía. Cuando Li marchó a los Estados Unidos su relación continuó por correspondencia. Se reencontraron en 1938 cuando Lu fue a California para seguir estudios de postgrado. Tuvieron tres hijos. Uno fue cirujano cardíaco, otra veterinaria y Eva Li arquitecta paisajista. Li obtuvo la nacionalidad norteamericana en 1955 [15].

Bibliografía

—Bennett, Leslie L.; Chung, D.; Papkoff, H.; Way, E.L. Choh Hao Li, Biochemistry: San Francisco (1913-1987). Calisphere. University of California. Disponible en: <http://texts.cdlib.org/view?docId=hb967nb5k3&doc.view=frames&chunk.id=div00033&toc.id=> Consultado el 15/11/2014.

—Cole, R. David, Choh Hao Li: April 21, 1913 - November 28, 1987, Biographical memoirs. National Academy of Sciences(U.S.), 1996; 70: 221–39.

—Hruby, Victor J.; Yamashiro, Donald, Memorial issue in honor of Professor Choh Hao Li. Part I, Int. J. Pept. Protein Res (Dec 1988), 1988; 32 (6): 417–598.

—Kresgue, Nicole; Simoni, Robert D. ; Hill, Robert L. The isolation of Adrenocorticotrophic Hormone by Three Pioneers in Molecular Endocrinology: Choh Hao Li, Abraham White, and Cyril Norman Hugh Long. J. Biol. Chem., 2005; 280:e2.

—Medvei, V.C. The History of clinical Endocrinology. Lanc, The Pathernon Publishing Group Lim., 1993.

—Patil, Popat N. Discoveries in pharmacological sciences. Singapore, World Scientific Publishing, 2012.

—Zulueta, Benjamín C. Li, Choh Hao (1913-1987), En: Zhao, Xiaojian; Park, Edward, J.W. Asian americans. An Encyclopedia of social, cultural, economic and political history. Greenwood, 2013.pp. 783-784.

Notas

1. Cole, R. D. (1996), pp. 221-22
2. Cole, D. (1996), p. 223
3. Isolation and properties of the anterior hypophyseal growth hormone
4. Cole, R. D. (1996), p. 225
5. Bennett, Leslie L.; Chung, D.; Papkoff, E.; Way, E.L. (sa).
6. Técnica espectroscópica de absorción que provee información acerca de la estructura de macromoléculas biológicas.
7. Cole, R. D. (1996), p. 226
8. Kresgue, Nicole; Simoni, Robert D.; Hill, Robert L. (2005). Véase también, Patil, P.N. (2012), pp.547-548
9. La lipotropina es es una hormona producida por la ruptura de la pro-opiomelanocortina (POMC) a nivel de la glándula pituitaria anterior, junto a la hormona estimulante de melanocitos y la hormona adrenocorticotropa en el mismo proceso.
10. La hormona estimulante de melanocitos o (MSH) en el hombre actúa sobre los melanocitos, asociados con el cambio de color en la piel. La hormona es segregada en el lóbulo intermedio de la glándula pituitaria o hipófisis.
11. Kresgue, Nicole; Simoni, Robert D. ; Hill, Robert L. (2005). Véase también: Patil, Popat N (2012), pp.547-548 y Bennett, Leslie L.; Chung, D.; Papkoff, E.; Way, E.L. (sa).
12. Cole, R.D. (1996), p. 229
13. Zulueta, B.C. (2013), p. 784
14. Zulueta, B.C. (2013), p. 784
15. Zulueta, Benjamín C. (2)=, p. 784.