



Aparato de Warburg-Barcroft

Creado por Warburg para la medida del consumo de oxígeno de cortes de tejidos o de tejidos triturados en suspensión.

Otto Heinrich Warburg (1883-1970)

José L.Fresquet Febrer

Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación (Universitat de València-CSIC).

Versión en pdf de <http://www.historiadelamedicina.org/warburg.html> (Septiembre, 2007).

Como una de las ciencias básicas de la medicina, la fisiología explica las funciones orgánicas bien como procesos energéticos, bien como procesos materiales. En el primer caso se basa en la física y, en el segundo, en la química. Históricamente ambas tendencias surgieron por separado pero después acabaron convergiendo. Uno de los capítulos más desarrollados de la fisiología es el correspondiente a las bases químicas de las funciones orgánicas. El apoyo de la fisiología en la química se ha producido en tres fases. En un principio se apoyó en la química orgánica con el fin de aclarar la composición de la materia viva. Después lo hizo en la constitución de la química fisiológica como explicación de la dinámica material de los procesos orgánicos. Por último, en la bioquímica como disciplina biológica autónoma de carácter básico.

La bioquímica tal como la entendemos hoy se constituyó en las primeras décadas del siglo XX y surgió como un área interdisciplinar que se centró en la investigación de las reacciones químicas que tienen lugar en los seres vivos y de los enzimas que las regulan. Una de sus características es que son específicos, es decir, catalizan la reacción entre dos moléculas o dos tipos determinados de moléculas. Este hecho fue estudiado por el químico alemán Emil Fischer (1852-1919), quien habló del principio "llave-cerradura" para relacionar el enzima con su sustrato. A principios del

Obras de Warburg

Über die Rolle des Eisens in der Atmung des Seeigels nebst Bemerkungen über einige durch Eisen beschleunigte Oxydationen m. Abb. (Sitzungsber. Heidelberger Akad. Wiss. math.-nat. Kl B Heidelberg, 1911) (Trans: On the rôle of Iron in the Breathing of the Sea Urchin Egg and Comments about some Oxidations accelerated by Iron. *Proceedings of the Heidelberg Academy of Sciences Heidelberg*, 1911.

Die Pflanzenwelt. Drei Bände, Leipzig Und Wien, Bibliographisches Institut, 1913

Stoffwechsel der Tumores, Berlin, 1926.

Ueber die katalytischen Wirkungen der lebendigen Substanz, Berlin, 1928.

Con Erwin Negelein "Ueber den Absorptionsspektrum des Atmungsferments", *Biochemische Zeitschrift*, (1929; 214: 64-100).

Con Walter Christian "Ueber ein neues Oxydationsferment und seis Absorptionsspektrum", *Biochemische Zeitschrift*, (1932; 254: 438-58).

Schwermetalle als Wirkungsgruppe von Fermenten, Berlin, Werner Saenger, 1946.

Ideen zur Fermentchemie der Tumoren (*Abh. der Deutschen Akad. Der Wissenschaften zu Berlin. Math-naturwissenschaft. Kl 1947*, Berlin 1947).

Wasserstoffübertragende Fermente, Berlin, Saenger 1948.

Heavy Metal Prosthetic Groups and Enzyme Action, Oxford, Oxford University Press, 1949.

Mechanism of Photosynthesis (1951)

Entstehung der Krebszellen (1955)

Weiterentwicklung der zellphysiologischen Methoden: angewandt auf Krebs, Photosynthese und Wirkungsweise der Röntgenstrahlung: *Arbeiten aus den Jahren 1945-1961*, Stuttgart, Thieme 1962.

siglo XX también comenzaron a aclararse los mecanismos de formación de las proteínas a partir de los aminoácidos. El mismo Fischer acuñó el término "polipéptido" y logró descomponer las proteínas naturales en aminoácidos, y también lo contrario, es decir, formar polipéptidos uniendo aminoácidos.

La investigación de los enzimas ha ocupado una buena parte de los trabajos de los bioquímicos del siglo XX: técnicas para aislarlos, estudio de sus propiedades físicas y químicas, etc. James B. Sumner (1887-1955), por ejemplo, en 1926, cristalizó la ureasa, enzima que cataliza la conversión de urea en dióxido de carbono y amoníaco. Uno de los conceptos centrales de la bioquímica es el de metabolismo: suma total de reacciones enzimáticas que tienen lugar en la célula; se trata de una actividad muy integrada y "pletórica" de propósitos, en la que participan multitud de conjuntos de sistemas multienzimáticos con el fin de intercambiar materia y energía entre la célula y su entorno.

Es en este contexto en el que debemos situar la obra de Otto Warburg, que significó un hito en la comprensión bioquímica de numerosos procesos orgánicos y que algunos consideran como el más original y productivo del siglo XX. Uno de sus grandes hallazgos fue demostrar que las células utilizan oxígeno, lo que ayudó a clarificar numerosos procesos metabólicos. A Warburg se le reconocen, además, varias decenas de hallazgos que han tenido gran significado en lo que denominamos investigación básica.

Se sabía que varias reacciones químicas estaban implicadas en los procesos biológicos. Warburg aportó perspectivas desde la física, nuevas técnicas de medición precisa y estudió las reacciones moleculares *in vitro*. Estos acercamientos fueron muy fructíferos para la investigación médica.

Otto Heinrich Warburg nació en Freiburg, Breisgau, Baden, el 8 de octubre de 1883. Pertenecía a una familia judía. Su padre, Emil Warburg, fue un conocido físico experimental que hizo aportaciones importantes en el estudio de la teoría cinética de los gases. Su madre, Elisabeth Gartner, procedía de una familia protestante de banqueros. Cuando Otto tenía doce años, los Warburg se mudaron a Berlín. Allí estudió en el *Friedrichswerderschen Gymnasium*.

Realizó sus estudios universitarios en las Universidades de Berlín, Munich y Heilderberg. Uno de sus principales maestros fue Emil Fischer, que le enseñó a seguir los estándares científicos más rigurosos en

la planificación y desarrollo de experimentos. También se formó con el destacado químico Walter Nernst (1864-1941). Su teorema del calor, según el cual la entropía de una sustancia tiende a anularse cuando su temperatura se aproxima al cero absoluto, constituye la tercera ley de la termodinámica. Pero Warburg se fue decantando hacia la investigación médica básica. Tras recibir su doctorado en química en 1906, marchó a Heilderberg para estudiar medicina; obtuvo el grado en 1911. Pronto desarrolló trabajos en la Estación Zoológica de Nápoles, donde fue discípulo de Jacques Loeb (1859-1924), conocido biólogo que formuló la teoría del tropismo. Warburg comenzó a investigar los erizos de mar y a tratar de comprender el fenómeno de la respiración en el nivel de la célula.

En 1912 Warburg postuló la existencia de un enzima respiratorio activador del oxígeno, descubrió su inhibición por el cianuro y demostró que el hierro era indispensable en la respiración. Utilizó recursos de la física y de la química que, hasta entonces, todavía seguían al servicio de la exploración del mundo inorgánico.

Cuando tenía 30 años marchó al *Kaiser Wilhelm Institute* (1913), con una buena reputación como científico. Comenzó la Primera Guerra Mundial y sirvió como oficial. Cuando en 1918 regresó al Instituto decidió dedicarse de lleno a la investigación. Nunca dio clases ni conferencias. Cuando empezaron a concederle premios y honores pidió que se los mandaran a su instituto ya que no quería perder tiempo. Desarrolló tal actividad que su nombre llegó a confundirse con el de la institución.

En 1930 ya había identificado un enzima, llamado citocromo oxidasa, como responsable de la canalización de las reacciones de oxidación celular. En 1931 le fue otorgado el Premio Nobel de fisiología y medicina por su descubrimiento de la naturaleza y modo de acción del enzima respiratorio.

A este hallazgo habría que añadir la creación de técnicas de laboratorio muy sofisticadas. Ideó lo que se llaman "cortes supervivientes" para el estudio del metabolismo intermediario de los tejidos animales o vegetales. Se preparan cortes de los tejidos sólidos o se desmenuzan para obtener unas preparaciones en las que la mayoría de células permanecen intactas, pero en las que los cortes son lo suficientemente delgados como para que la velocidad de difusión del oxígeno y de los metabolitos hacia el interior y el exterior de las células desde el medio de suspensión acuoso circundante, no determine ninguna limitación en la velocidad de los intercambios metabólicos que tienen lugar en el interior de las células.

Las suspensiones pueden incubarse con un metabolito determinado para estudiar su conversión en un producto dado que pueda acumularse en el medio. Esta técnica resultó muy adecuada para medir la velocidad de consumo de oxígeno por los tejidos. El descenso de la presión parcial de oxígeno de la suspensión se mide por un artilugio manométrico que inventó Warburg, y que se llama "aparato de Warburg-Barcroft". Este instrumento fue de gran importancia para aclarar las reacciones del ciclo de los ácidos tricarbónicos en el músculo.

En 1932 Warburg y Christian descubrieron el fermento amarillo, una flavoproteína. Entre 1935 y 1936 Warburg y Hans von Euler aislaron y determinaron la estructura y las acciones de los nucleótidos pirimidínicos y, entre 1937 y 1938, Warburg observó que la formación de ATP va acoplada con la deshidrogenación del gliceraldehído-3-fosfato.

Warburgs también se interesó en el metabolismo de las plantas. La hemoglobina en los animales se puede comparar con el papel desarrollado por la clorofila en las plantas. La explicación de cómo los vegetales usan este producto para capturar la energía solar y convertirla en energía química se desarrolló a lo largo de siglo XIX. Los trabajos de Warburg sobre el tema comenzaron en 1920 y trató de cuantificar este fenómeno de acuerdo a los requerimientos de la nueva teoría cuántica de la luz y energía observada por Einstein. Experimentó con algas verdes y mostró que la fotosíntesis sucede con extraordinaria eficacia en términos de quanta de luz requerida para producir moléculas de oxígeno. Observó que las necesidades cuánticas medidas dependen del estado metabólico y de la historia del alga utilizada para los experimentos. El valor mínimo que observó fue $n=5$. Por errores creyó que se sobreestimaban las necesidades cuánticas y argumentó que el verdadero valor es de 4.0. Otros investigadores, en cambio, no llegaron jamás a tal medición y sugirieron que el valor verdadero era de 8 o más.

Menos fructíferas fueron sus investigaciones sobre el cáncer. Observó que las células cancerígenas podían reproducirse sin oxígeno y lanzó la hipótesis de que la privación de oxígeno era la causa de la enfermedad. Según esta teoría las células corporales que no utilizan oxígeno no desarrollarían cáncer como efectivamente ocurre. Estas son los glóbulos rojos, la córnea, el cristalino y ciertas regiones de la retina. Estas células no tienen mitocondrias y dependen sólo de la glicólisis.

Estas ideas fueron bien recibidas y calaron. Según él había que introducir en la dieta varias enzimas respira-

torias, como vitaminas B y hierro, lo que ayudaría a prevenir la aparición del cáncer. Hoy esta teoría sólo tiene interés histórico.

Aunque Warburg era medio judío, su prestigio lo protegió del antisemitismo en la década de los treinta. Se dice que Hitler, temeroso del cáncer, quería tener cerca un científico destacado que conociera el tema. Durante la Guerra continuó sus trabajos en el Instituto de Fisiología Celular y, cuando Berlín fue bombardeada, su laboratorio se trasladó fuera de la ciudad. Tras la invasión rusa, su equipo fue confiscado. En 1950 se trasladó a un nuevo Instituto, el actual Instituto Max Plank de Fisiología Celular.

Famoso, Warburg tenía una personalidad difícil y algo excéntrica. Tuvo detractores tanto de su trabajo científico como de su carácter y personalidad. Incluso Hans Krebs, le reprochó que creaba “polémicas fantasma o falsas” contra sus colegas. Los últimos años de su vida pensaba que la enfermedad se debía a la contaminación. No comía nada que no pudiera controlar.

Sin embargo, sus estudiantes y colaboradores le estuvieron siempre agradecidos por sus contribuciones y le reconocieron como uno de los grandes científicos contemporáneos.

Un día, mientras cabalgaba, se cayó y se rompió el fémur. Ya no se recuperó. Murió el 1 de agosto de 1970.

Bibliografía

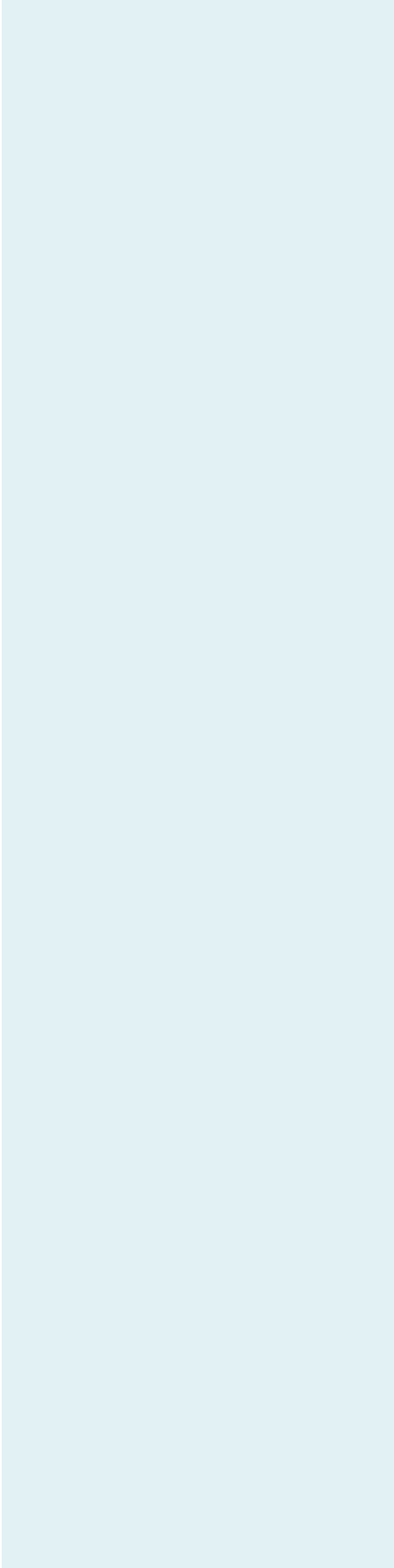
—Höxtermann, E; Sucker, U., *Otto Warburg*, Leipzig, BSB B. G. Teubner Verlagsgesellschaft , 1989,

—Krebs, H.A. Otto Heinrich Warburg. 1883-1970, *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society*, Vol. 18, Nov., 1972 (Nov., 1972), pp. 628-699

—Kyle, R.A.; Shampo, M.A., Otto Heinrich Warburg., *Mayo Clin Proc.* 1988 Jan;63(1):79.

—Otto Heinrich Warburg. Wikipedia. (http://de.wikipedia.org/wiki/Otto_Heinrich_Warburg). Consultado en septiembre, 2007)

—Otto Heinrich Warburg. Wikipedia (alemán), (http://de.wikipedia.org/wiki/Otto_Heinrich_Warburg), Consultado en septiembre de 2007.



—Otto Warburg. Nobelprize.org (http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1931/warburg-bio.html), Consultado en septiembre de 2007.

—Shafir, E. Otto Heinrich Warburg-pioneer in enzymatic biochemistry and physiology of respiration (1883-1970). *Isr J Med Sci.* 1993 Dec;29(12):823.

—Simmons, J.G. , *Doctors & Discoveries*, Boston, New Cork, Houghton Mifflin Com., 2002.