

What is a name? That which we all a rose by any other name would smell as sweet.

Eine kleine Geschichte des Embden-

Meyerhof-Zyklus: Gustav Embden und die vegetative Physiologie

von Lothar Jaenicke, Universität zu Köln – Prof. Dr. A. Pirson zum 90. Geburtstag von seinem frühen Hörer und Kandidaten

► Gustav Embden ist eine tragische Figur in der Entwicklung biochemischer Konzepte, denn sein plötzlicher Tod im Zenit seiner Erforschung der anaeroben Glykolyse im Muskel nahm ihm den Triumph der Vollendung und überließ das Feld den spurtenden Konkurrenten, die es nutzten. Die Biochemiker haben ihn aber doch in Ehren gehalten und den Glykolysezyklus nach ihm in erster Linie, dann nach Otto Meyerhof (und Jakob Parnas) genannt. Lange Jahre haben die Studenten diese Pièce de Résistance ihrer biochemischen Ausbildung auch unter diesem Namen gelernt, bis, im Lauf der Zeit, der Ursprung vergessen wurde, zu einer Fußnote im Lehrbuch geworden, zur Sage abgesunken, wie so vieles tradierte Kulturgut. Andererseits hat ihm der zeitgerechte Tod 1933 auch die Erniedrigung durch den Nazismus erspart, unter den Augen der Kollegen aus seinem Frankfurter Amt herausgeworfen zu werden und ihm noch ein Ehrenbegräbnis mit Honoratiorenreden und Fackelzug beschert.

Gustav Embden (10.11.1874 bis 23.7. 1933) war nämlich der Großneffe von Heinrich Heine. Seine Schwester Charlotte hatte den Hamburger Bankiers-Kollegen des notwendigen, aber geschmähten Onkels Salomon, Markus Embden, aus einer berühmten Emden/Altonaer Rabbinerfamilie geheiratet. Der daraus geborene Sohn George (man beachte das hanseatische „e“), Dr. jur., Rechtsanwalt, heiratete in hanseatisch-traditionelle Kaufmannsverhältnisse Dehn, und die beiden Söhne, Heinrich (1870 bis 1941) und Gustav wurden angesehene Mediziner, der eine Neurologe, der jüngere eben der des Zyklus. Aber vor diesem Ehrenschild lag eine sehr interessante wissenschaftliche und konzeptionelle Entwicklung, die zeigt, wie sehr äußerer Einfluß und glücklicher Zufall ein Wissenschaftlerleben bestimmen können, wenn man es nicht umgekehrt als Affinität des Suchenden zur rechten Quelle sieht.

Gustav Embden hatte nach seinem medizinischen Abschlußexamen in Straßburg zunächst mit seinem Freund und mehrfachen Kollegen A. Bethe (dem Vater von Hans, dem Atomphysiker) über neuronale Probleme des Sehens gearbeitet und war dabei auch durch Franz Hofmeister gefördert worden, in dessen biologisch-chemischen und methodischen Bann er geriet. Geldverdienenshalber hospitierte er allerdings noch an verschiedenen Instituten, unter anderen auch bei Paul Ehrlich, ohne dort viel Aufsehens zu machen, erkannte aber dann sein Schicksal und kehrte als Assistent zu Hofmeister zurück, der die Techniken der Untersuchung von Stoffwechselfvorgängen in der isolierten oder durchströmten Leber zu großer Vollendung gebracht hatte. Er hatte sofort die große Bedeutung der Buchnerschen Entdeckung, daß Stoffwechsel auch außerhalb der organisierten Gewebe beobachtet werden kann, für die vegetative Tierphysiologie erkannt, sein Interesse enzymatisch-chemischen Vorgängen zugewandt und mit seiner integrierenden Denkweise die aufnahmefähigen seiner Schüler transfiziert, zu denen, unter anderen, Franz Knoop (β -Oxidation der Fettsäuren), Otto Loewi (Harnstoffsynthese, Acetylcholin-Transmitter), Alexander Ellinger (Pharmakodynamik), und eben auch Gustav Embden (Kohlenhydrat-Kreisläufe) gehörten. Dieser erarbeitete sich als erste Aufgabe

eine Vollendung der Durchströmungstechniken, indem er verfolgte, was hierbei aus Nahrungskohlenhydraten, -fetten und -amino-säuren wird, nämlich Glukose (und Glykogen). Im Pankreas-losen (Mehring/Minkowski)-Präparat aber fand er Ketonkörper (Acetoacetat und Aceton) aus geradzahligem, Glukose dagegen nur aus ungeradzahligem Fettsäuren und (zehn Jahre später) Brenztraubensäure als noch unverstandenes Indiz des Knotenpunkts dieser Vorgänge. Wir wissen heute die Zusammenhänge; Embden war ihnen auf der Spur und wurde in Medizinerkreisen bekannt. Der Frankfurter Internist und Bürgerhospital-Chef C. von Noorden, der sich auf Diabetes spezialisiert und, wie F. von Müller in München oder L. von Krehl in Heidelberg die Nützlichkeit wissenschaftlich fundierter Medizin zum Postulat erhoben hatte, rief den damals 30-Jährigen, bald über die Hilfsbrücke Bonn zum Pathologischen Physiologen Zweckhabilitierten, an seine Klinik, um eine Chemische Abteilung zu gründen, aus der dann in der opulenten und hoffnungsfrohen, anscheinend so stabilen Wilhelmszeit, nach der Gründung der Frankfurter Stiftungs-Universität als modernem, der Anwendung von Wissen zugewandtem Hochschultyp (wie dem Anspruch nach dann auch die Nachgründungen in Hamburg und Köln) 1914 das Institut für „Vegetative Physiologie“ hervorging, am Theodor Stern-Kai, heute Teil des gerade 25 Jahre alten „Gustav Embden-Zentrum der Biologischen Chemie“ der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Aber das ist noch eine gewundene Geschichte, beschrieben von U. Flaig in seiner Frankfurter Dissertation 1992.

Gustav Embdens eigener Lebenslauf war gutbürgerlich-ereignislos. Nach gesicherter beruflicher Etablierung als beamteter Abteilungsleiter der Kliniken der Stadt Frankfurt ging der Hamburger Hanseat ans Gründen einer Familie und tauchte tief in die reichsstädtische Frankfurter Tradition ein: Er heiratete 1911 eine seiner Assistentinnen, Johanna Fellner, die Enkelin des Senators und letzten „Ältesten Bürgermeisters“ der Freien Stadt, Karl Fellner, der ihr Ende unter Bismarcks Stiefel 1866 nicht überleben wollte. Der Embdens nur „dreiviertelarischer“ Sohn mußte dann für Hitler sterben. Aber da waren die Eltern und der Onkel schon tot, und die Großtanten hatten sich vor der „Umsiedlung“ das Leben genommen.

Physiologische Chemie des Muskels

Embden selbst war, wie sich das gehörte, 1914 „zu den Fahnen geeilt“; sie verschlugen den Professor in ein Seuchenlazarett, seine Forschung in den Hintergrund (nicht ganz, denn einige zukunfts wichtige Beobachtungen über das Vorkommen und die eigenartige Reduktion von Brenztraubensäure ausschließlich zu *d*-Lactat (es ist anzumerken, daß Muskel (= L(+))-Milchsäure als *d*-geschrieben wurde) in der durchströmten Leber wurden noch publiziert; aber unter der Macht von C. Neubergs Methylglyoxal-Hypothese aus dem Geschehen ausgeschlossen in der irrigen Annahme, daß eine optisch inaktive Substanz nicht zwischen *d*-Hexosen und *d*-Milchsäure liegen könne). Erst nach der Inflation konnte die Arbeit in Frankfurts verarmter, nun im staatlichen Korsett gehaltener, aber mit einigen Traditionen Straßburgs gesalbter Alma Mater wieder aufgenommen werden. Es war Freund Bethe, der einen Teil seines („animalisch“-) Physiologischen Instituts für den „vegetativen“ Embden freimachte, und so kam die begrifflich irritierende Teilung der Physiologie zustande, die ja (damals!) sowieso nach einem gern gehörten Bonmot nur der Teil der Biochemie ist, den wir noch nicht verstehen. Sie hatte ihre Präzedenz ebenfalls in Straßburg, wo Ewald dem um Hoppe-Seylers Megainstitut geprellten Hofmeister aushalf und war an beiden Orten fruchtbar.

Der Stand der Glykolyseforschung – bei der Hefe als Modell in Folge von Buchners epochaler Entdeckung der *in vitro*-Gärung – war damals etwa folgender: Sie erfordert Phosphat, und ein frühes Produkt waren Hexosephosphate: Harden-Young-Ester (FDP) bei



Gustav Embden

Zusatz von Fluorid, Robison-Ester (G6P) in dessen Abwesenheit. Was dies zu bedeuten hatte, war strittig. Die Entdecker nahmen an, daß sie lediglich Transportformen wären, was die Perspektiven jahrelang verstellte, so autoritätsgläubig ist auch die wissenschaftliche Welt. Die weiteren Reaktionen liefen an freier Glukose ab. Sie waren erst bruchstückweise bekannt, aber es war klar, daß das eigentlich Interessante nicht die für den Organismus „toten“ Eingangs- und Ausgangsstoffe sind, sondern die dazwischen liegende Biochemie der Gewebe und Zellen. Meist studierte man je nach Schulung chemisch oder physiologisch postulierte Zwischenstufen durch Fütterungsversuche, schaute nach Verwertung und Bilanz, stellte neue Hypothesen zu alten und bewegte sich am Einleuchtendsten im Rahmen gerade herrschender Systeme. Was gut nachgewiesen werden konnte, galt als wichtig. Die Methoden waren schwerfällig und materialheischend. Dubosq-Kolorimeter wurden gerade erst zugänglich, die Respirometrie lag ebenfalls noch in den Windeln, aus denen sie erst Warburg in die Mann- und Verwendbarkeit für allerlei Reaktionen entwickelte. Die benötigten Mengen lagen günstigenfalls im Milligrammbereich; die Isolierungsmethoden waren klassische Fällungen und Kristallisationen von Komplexsalzen; Mikroanalytik kam gerade erst auf und imponierte zu einem Nobelpreis. Umso bewundernswerter in dieser Perspektive bleibt, was diese Forscher mit 99% Perspiration im Lauf einer Generation an Inspiration geschafft haben! Allerdings ist das Lesen ihrer Arbeiten uns heute fast so verwirrend, wie den Autoren das Gesamtproblem. Wortwahl und Vorstellungen sind uns fremd geworden. Es ist die notorische Schwierigkeit der Retro-Ge-

schichtsschreibung, Konzepte rückwärts zu lesen, sie aus den zeitgebundenen Zusammenhängen zu entwickeln, ähnlich der Retrosynthese durch Verfolg von Markierungen im Stoffumsatz zum Produkt. Wie selbstverständlich erscheint uns heute die Glykolyse mit der inneren Oxydoreduktion zum Kreis geschlossen und als Herzstück von allen Adepten fürs Examen memoriert. Wie sehr haben wir uns daran gewöhnt, Enzymsschritte in ihrer (idealisierten) Thermodynamik, Kinetik und Kontrolle zu betrachten — und wie weit sind wir doch noch von einem tatsächlichen Verstehen *ab initio*, weder der Muskelglykolyse unter verschiedenen Beanspruchungen, noch ganz einfacher Gärungen entfernt. Nüchterne Bioinformatiker gestehen daß wir (noch) keine sicheren Voraussagen aus allen den vielen meßbaren und gemessenen Daten machen können, die Software einfach (noch) immer unzureichend ist.

Otto Meyerhof stellt die Energiefrage

Die Physiologie der Muskelkontraktion wurde zunächst, abgesehen vom Anatomisch-Funktionellen, naheliegend als energetische Fragestellung konzipiert, intuitiv von Robert Mayer, messend von Hermann Helmholtz. Die Physikalische Chemie hatte, vor die anschauliche aber stets etwas unbestimmte Kinetik, die strenge, gesetzliche Thermodynamik der chemischen Reaktionen gesetzt und damit eindrucksvolle Erfolge in Theorie und Anwendung erzielt. Die Elektrochemie hatte gezeigt, daß Reaktionsarbeit und Ladungspotential miteinander in Bezug stehen. Galvanis Experiment war heilend in die Klinik eingedrungen, aber was geschieht physiologisch-chemisch, wenn ein Reiz einen Muskel zucken läßt?

M.W. Fletcher und F.G. Hopkins stellten 1907 fest: Die bei der Kontraktion des Muskels verbrauchte chemische Substanz ist Glykogen oder sein Baustein Glukose; nachweisbares stöchiometrisches Endprodukt ist *z*-Milchsäure im „ermüdeten“ anaeroben Muskel, der sich aber aerob wieder erholt, wobei die Milchsäure verschwindet. Aerob entsteht sie überhaupt nicht. Lactat bildet der vergiftete, nicht der arbeitende Muskel. Einen biologisch-chemisch denkenden Kopf, wie G. Embden interessierten die Stoffe und Zwischenstufen, durch die Kontraktion bewirkt wird, einen physikalisch-chemisch denkenden die dabei auftretenden Wärmetönungen. Die wesentlichen Arbeiten in dieser neumodischen Richtung stammten zunächst von A.V. Hill in Cambridge und von O. Meyerhof (12.4.1884-16.10.1951) in Kiel. Dieser abstrakt analysierende Hannoveraner kam aus dem gleichen Umfeld, aus dem auch H.A. Krebs und C. Neuberg stammten, mit denen er vercou-

sint war, oft sehr rundum interessierte und vielbegabte Leute. In seiner Familie gab es neben Ärzten auch Ägyptologen, Psychologen, Künstlerinnen, und er selbst konnte sich zunächst nur schwer von der kantischen Philosophie trennen, die er dann doch zugunsten der theoretischen Medizin beiseite stellte als er als Assistenzarzt an der Krehlschen Klinik in Heidelberg von Otto Warburgs, seines Kollegen, geistiger Brillanz und zielbewußter Persönlichkeit an die Kandare der experimentellen Forschung genommen wurde. Er lernte Techniken und Konzepte und entwickelte sie mit eigener und des Physikochemikers G. Bredigs Hilfe zur Fragestellung der Bio- und Zellenergetik. Er habilitierte sich 1913 bei R. Hoeber in Kiel, einem originellen Biophysiker auf dem Grat zwischen definiertem physikalischem Gesetz und pluripotentem Kolloid, einem Schulfreund von A. Bethe übrigens, mit seinen frischen Arbeiten über „Physikalisch-chemische Vorgänge im Muskel“, zu deren quantitativer Deutung er die Gibbssche Thermodynamik heranzog. Zentralthema waren die Wärmetönungen und die Energieumwandlungen bei der kontrollierten Muskelarbeit, ihren definierten und zu definierenden Reaktionsschritten. Konzept, Ergebnisse und Hypothesen legte er in seinem Habilitationsvortrag „Zur Energetik der Zellvorgänge“ dar, der in Fachkreisen Kreise schlug, die bis nach Cambridge und Stockholm reichten. Daß der biophysikalisch-chemische Vorgang der Muskelkontraktion eine ganze Reihe von Stufen zwischen Energiequelle Glykogen und Energiesenke Milchsäure und zwischen Arbeit und Wärmeentwertung umfassen muß, jeweils mit ihrem Anteil an Freier Energie, war ihm klar, und die Klärung der Schritte in Muskel, in Muskelbrei, schließlich in Muskelpreßsäften und, ganz zuoberst, mit isolierten Enzymen und Kofaktoren sein philosophisches und biophysikalisches ehrgeiziges Ziel. Meyerhof war von ganz anderer Geisteskonstitution als Embden, Reduktionist und Einzelgänger, der zunächst ganz alleine, später mit einer sehr kleinen Gruppe sehr ausgewählter Mitarbeiter forschte, während Embden wohl auch mehr oder weniger pflichtgedungen im Klinikslabor vielen Leuten Doktorarbeitsbrot zu geben und zu koordinieren hatte.

Zwei Charaktere – zwei Seiten einer Medaille:

Was ist Avers, was Revers?

Der etwas rundliche, kahlköpfige Herr mit dem arthritischen Hinken und frühzeitigen Herzbeschwerden, wohl nach einer der damals kaum kurierbaren Streptokokken-Infektionen, war ein umsichtiger Chef von

kühlem Temperament, ein nüchterner Experimentator, kein Spieler mit Wahrscheinlichkeiten, aber mit intuitiv-verknüpfendem Gedächtnis, ein Mann mit Stil, dem die professorale Streitsucht weniger lag als die Diskussion, um Ergebnisse auf einfachen und plausiblen Nenner zu bringen. Dabei ließ er stets auch Jüngere zu Wort und Argument kommen, die so von seiner Persönlichkeit und begründenden Intuition rasch eingenommen wurden. Unter Meyerhofs rasch packendem, doch distanzierendem Blick war schwerer zu bestehen, aber, obwohl er wenig zu Kooperationen bereit war, hatte er die Fähigkeit, solche um sich zu halten, die den Test bestanden. Er beeinflusste ihre wissenschaftliche Persönlichkeit tief und hat dadurch eine der fruchtbarsten Kader-schmieden des exakten biochemischen Denkens gegründet, deren Glieder stolzen Korpsgeist pflegten, der sicher zum nicht geringen Teil dem ausgleichenden und vornehm-verbundenen Charakter D. Nachmansohns (Cholin-Acetylierung/Deacetylierung) zu verdanken ist.

Beiden kam der Krieg zwischen die Forschung und konnte erst nach der Stabilisierung der Verhältnisse und des Geldes wieder aufgenommen werden, aber Meyerhofs brillante Versuche, biochemische und biophysikalische Daten zu korrelieren brachten ihm den Nobelpreis für 1922, jedoch nicht die ihm vorgesehene Stelle in Kiel, woraufhin ihn die Kaiser Wilhelm-Gesellschaft 1924 zum Direktor eines Teils des Dahlemer Biologie-Instituts (später Heidelberger KWI für Medizinische Forschung) machte, wo er sich ausschließlich seiner Forschung widmen konnte und tat, bis er 1938 aus seinem Institut verwiesen und über Paris nach Philadelphia vertrieben wurde, wo er, immer noch eigenhändig, die ATP-Phosphotransferasen auf den Glykolyseweg setzte, zu kontinental, um wieder ganz Fuß zu fassen. Seine beiden Söhne machten in den USA akademische Karrieren.

Angespornt von den bestehenden Unklarheiten, an denen er nicht ganz unschuldig war, von seinem Ehrgeiz und der Forschungsfreiheit wurde er der potenteste Kämpfer mit geschliffenen geistigen und faktischen Waffen, um den Zusammenhang zwischen Glykolyse und Arbeitsleistung zu klären. Immer weiter entfernte er sich vom Muskel selbst und arbeitete mit zellfreien Extrakten, die Milchsäure aus Glykogen erzeugten und dazu dialysable „Cozymase“ brauchte, wie man sie auch in Hefe findet. Die Milchsäure macht nicht selbst die Kontraktion, sondern der chemische Vorgang ihrer Bildung ist indirekt an die Energetik gekoppelt. Sie wurde dadurch zum Seitenprodukt des Vorgangs der Muskelarbeit, wie das bereits Embden seit Langem sah. Zwar meinte auch er, daß eine Säure die Kontraktion bewirkt, sah diese aber in der Phosphorsäure, die aus einem „Lactacidogen“ simultan mit der Spannung freigesetzt wurde, während die Bildung von Lactat langsam nachhinkt. Embden setzte sich vor, das „Lactacidogen“ zu ermitteln und begab sich dadurch auf einen Knüppeldamm, zudem mit einem Begriff, der in seiner Undeutlichkeit Anlaß zum Mißverständnis gab, was ausgenutzt wurde.

Hier setzt nun der Wettstreit ein: Während Meyerhof nach der Quelle der Energie suchte, suchte Embden nach der Quelle der Kontraktionssubstanz Phosphorsäure. Zu seinen ersten Ergebnissen nach Wiederaufnahme der Forschung am Muskel in Frankfurt gehörte die Isolierung von Harden-Young-Ester (FDP) aus Fluorid-vergiftetem Muskelpreßsaft, in dem die Glykolyse nicht mehr abläuft (wir wissen jetzt: durch Hemmung der Enolase), während ohne Fluorid nur Robison-Ester (G6P) isoliert wurde. Anaerobe Glykolyse und Alkoholische Gärung laufen also auf gleichem Gleis - eine sehr grundlegende Erkenntnis, denn nun konnten beide Forschungsrichtungen miteinander vergleichen und voneinander lernen. Außerdem ließ sie auf biochemische Grundvorgänge in der Evolution aller Zellen schließen. Die Glykolyse war in der Urzelle enthalten; von ihr zweigen alle übrigen metabolischen Wege ab oder kehren zu ihr zurück. Das war ein Meilenstein auf der - von den Erfolgen der zeitgenössischen Physik angeregten - Suche nach allgemeinen Gesetzen der Lebensvorgän-

ge. Auffallend ist, daß Embden von nun an nicht mehr in der stärker enzymchemisch orientierten Neberg/Hofmeisterschen Biochemischen Zeitschrift publizierte, sondern im Medizin-näheren Hoppe-Seyler. Ob das mit Einstellung oder Rivalitäten zu tun hat?

Ein weiterer, ganz wesentlicher, aber noch unklarer Fund der „Frankfurter Schule“ war Muskel-Adenylsäure, die von Gerhard Schmidt auf Grund ihrer spezifischen Desaminierbarkeit durch ein gereinigtes Muskelenzym als 5'-Isomeres der (3')-Hefeadenylsäure erkannt wurde. Im schlauneren Rückblick war sie wohl das alkalische Aufarbeitungsartefakt aus ATP. 5'-AMP-Desaminase wurde das Indikatorenzym, mit dem J. Parnas arbeitete, die eigentliche Energiequelle ATP näher in den Fokus und die Resynthese von Glykogen aus dem Muskel in die Leber rückte. Daß 5'-AMP zugleich Teil des Gärungs-Coenzyms NAD⁺ ist, hat dann O. Warburg erkämpft. Auch Gerhard Schmidt mußte 1933 sogleich emigrieren. Er kam dann über verschiedene Interimsjobs und das Cori-Labor zu Tufts' Boston Dispensary, wo er sich mit dem Heidegger-Opfer S.J. Thannhauser, dem ungebrochen-begeisterten Freiburger Kliniker, Stoffwechselchemiker und einst Chef von H.A. Krebs, in Forschung und Musik wieder traf. Die Nukleinsäuren blieben ein gemeinsames Thema; viele Ältere haben sie nach Schmidt-Thannhauser isoliert, getrennt und analysiert als Fundament zur Doppelhelix und dem Ribonukleom. Beide Asylanten gehören zu den Mitbegründern chemisch-kausalen Denkens in der Krankheitsdiagnose und -therapie. Wo immer der virtuose Cello spielende Gerhard Schmidt zu Tagungen kam, wurde ein echo-freies Übungszimmer reserviert, und ein Kammerkonzert war obligat.

„Lactacidogen“ wird zu Grabe getragen

Das mysteriöse „Lactacidogen“ hatte als Grundkonzept, daß der Muskel auf Reizung hin phosphorylierte Substanzen bildet, durch die etwas in ihm geschieht. Dieses „Etwas“ zeigt sich makroskopisch als Phänomen der Kontraktion; aber mikroskopisch-mechanistisch mußten Änderungen in der Zelle oder ihrem Milieu stattfinden. Embdens Vorstellung war, daß sich kolloide Proteine entsprechend einem Ionenfluß von H⁺, PO₃H₂⁻, Cl⁻, Ca²⁺ und K⁺ ändern und dadurch energetische Zustände einnehmen, die chemische Vorgänge der Assimilation und Dissimilation treiben. Auf die kolloidchemischen folgen chemische Schritte, durch die, mittelbar, Milchsäure-Recycling zu Glykogen den kolloiden Ausgangszustand wieder aufbaut. Wenn man so will, ist hier ein noch vages Modell des tatsächlichen Geschehens zu erkennen.

Meyerhof war zunächst uninteressiert an den Phosphaten als Energiequelle und betrachtete das „Lactacidogen“ als Marotte eines Gestrigen, dessen Angebot zur klärenden Zusammenarbeit er nicht aufnahm. Erst nachdem E. Lundsgaard bewiesen hatte, daß Jodacetat-vergifteter Muskel, der keine Milchsäure mehr bildet, eine ganze Weile Arbeit leisten kann, wurde er hellhörig. K. Lohmann in seinem Labor, Virtuose in der Analyse und fraktionierten Kristallisation von stabilen, teilstabilen (7-Minuten) und labilen organischen Phosphaten, entdeckte Schlag auf Schlag in Muskel Creatinphosphat und ATP und konnte zwischen den verschiedenen Zuckerestern differenzieren. Das Phosphamid Creatinphosphat wurde proportional der Muskelarbeit gespalten und in der Ruhephase regeneriert, und mit Muskeladenylsäure entsteht ATP. Dann fanden die Coris, daß das im Muskel während der Kontraktion freigesetzte und im Urin erscheinende Phosphat vor allem aus dem Phosphoamiden und -anhydriden stammt, nicht aus den „lactacidogenen“ Hexosephosphaten. Meyerhof begann nun mit zellfreien Muskelextrakten enzymchemisch zu arbeiten und stellte fest, daß in ihnen eine und die gleiche dialysierbare „Cozymase“ essentiell ist, wie in der Hefe-Zymase („Alkoholase“), unser heutiges NAD⁺ (Warburgs DPN). Der Spalt zum wirklichen Geschehen bei der Muskelgärung wurde breiter.

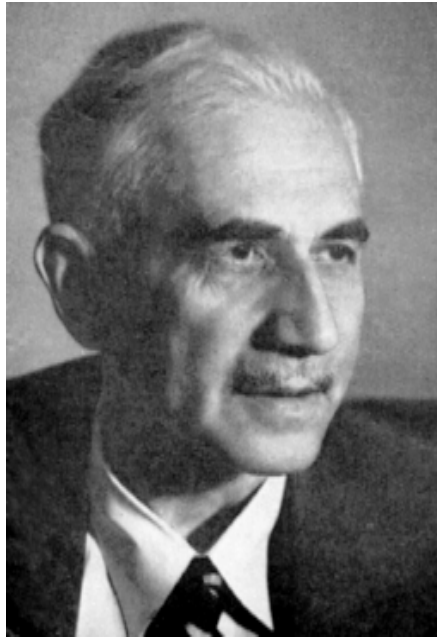
Gustav Embden weckt sein Dornröschen

Embden mußte seine an sich ganz richtige Vorstellung, daß Hexosephosphate wahre Zwischenstufen auf dem Weg zur L-Milchsäure in Muskel (und bestimmten Lactobacillen; in anderen ist es D-Milchsäure und bei höherer Temperatur das Racemat) sind (daher „Lactacidogene“) etwas entmutigt revidieren und wandte sich nun mit seinen Assistenten H.J. Deuticke, H. Jost, G. Kraft und E. Lehnartz den Fragmentphosphaten aus Hexose zu. Sie fanden den A.N. Lebedevschen 3-Phospho-glycerinaldehyd (GAP), und das daraus rasch isomerisierende Dihydroxyacetonphosphat (DAP) (zusammen „Triosephosphate“), 3-Phosphoglycerinsäure (3PGS), 2,3-Diphosphoglycerinsäure (2,3 DPGS = Nilsson-Ester); unter Umständen auch Glycerophosphat (GP) unter anaeroben Bedingungen, und Embden brachte sie um die Jahreswende 1932/33 in ein plausibles Schema, dessen springender Punkt die gegenseitige Disproportionierung von 2 Molekülen Triosephosphat zu 3PGS und GP ist, das dann seinerseits über Brenztraubensäure plus anorganischem Phosphat (P_a) zu *d*-Lactat reduziert wird, womit Redox-Gleichgewicht hergestellt ist. Das „Aschenputtel“ 3PGS, zu wenig reaktiv gehalten, um nützlich zu sein, steht im Mittelpunkt des Kreises, der sich nun schloß. Diese Hypothese war das Columbus-Ei der Glukosegärung, und er trug darüber auf der Frankfurter Medizinischen Gesellschaft am 9. Januar 1933 vor. Alles fiel in die richtige Ordnung, als das Stichwort der Inneren Oxydoreduktion gefunden war, wie im Kreuzworträtsel. Muskelbrei, in dem Phosphatasen durch Fluorid gehemmt sind, wandelt 3PGS vollständig in Pyruvat um; aber nur, wenn reduzierbares GP zugesetzt wird, entsteht quantitativ *d*-Lactat. Synthetisches (rac.) GAP wird ebenfalls glatt und vollständig zu *d*-Lactat umgesetzt.

Also: FDP („Lactacidogen“) wird zwischen C3 und C4 zu Triosen (3PGA und DAP) gespalten; diese dismutieren zu 3PGS und GP; 3PGS gibt Pyruvat (und P_a), dies oxidiert GP zu 3PGA und wird selbst zu *d*-Lactat reduziert; 3PGA geht in den Zyklus zurück undso weiter. In der Bilanz demnach: $FDP = 2 L(+)\text{-Lactat} + 2 P_a$; intermediär in logischer Anordnung die verschiedenen C3-Substanzen sodaß Oxidationen und Reduktionen sich ausgleichen.

Dies Konzept war der Abschluß eines 20-jährigen Forschens. Embden war bereits nahe daran, den Weg zu finden, bevor zu viel Gestrüpp gewachsen war, denn er hatte Pyruvat in der durchströmten Leber zu *d*-Lactat umgesetzt, die Reduktion von Acetaldehyd zu Ethanol beobachtet, wenn FDP (bei Zusatz von Fluorid) zu 3PGS oxidiert wird, einer sehr stabilen Substanz, die daher da-

mals niemand recht ernst nahm und unterbringen konnte - bis eben, Embden selbst auf den rettenden Zusammenhang kam: 3PGS ist Schlüssel der Reaktionsfolge, und es entsteht durch Oxidation von 3PGA, indem Pyruvat zu Lactat reduziert wird. Die Reaktion braucht „oxidationsbegünstigende“ Ionen: Mg^{2+} , K^+ und HPO_4^{2-} . Die vier Phasen der anaeroben Glykolyse sind (1) Hexose-Phosphorylierung; (2) FDP-Spaltung zu Triosen; (3) Disproportionierung der Trio-



Otto Meyerhof

sen, dabei P_a -Freisetzung; (4) Regenerierung von 3PGS durch (reduktive) Bildung von L-Milchsäure. Die Entdeckung und Chemie des „Oxydierenden und phosphorylierenden Gärungsferments“ waren allerdings O. Warburg vorbehalten.

Embden's Columbus-Ei steht im Test der Zeit

Diese und alle enzymchemischen Stufen wurden in den Jahren 1933 bis 1938 geklärt, die Embden nicht mehr miterleben durfte und mußte. Sein Arbeitskreis zerfiel nach seinem Tod. Gerhard Schmidt mußte auswandern, die anderen Mitarbeiter blieben dem Muskelstoffwechsel und der biochemischen Arbeitsphysiologie treu, aber die reifenden Früchte der Muskelfunktion hingen höher, nämlich in der sich entwickelnden mechanistischen und enzymologischen Biochemie und der molekularen Physiologie, nachdem W.A. Engelhardt 1939 gezeigt hatte, daß Lohmanns ATP die Kontraktionssubstanz des Muskels ist und dieser eine ATPase mit Energiekopplung (um diesen Meyerhofschen, angefochteten Ausdruck zu benutzen). Meyerhof konnte seine Hypothese, nach der die Zuckerphosphate Stabilisierungsprodukte einer „radikali-

schen“ Energieform wären, nicht halten, aber sie selbst 1935 revidieren und sah nun richtig in einer Reaktion von Hexosephosphat mit ATP die Bildung eines reaktiveren Diphosphats (das sich in Harden/Young's Experiment nur anhäufte, weil seine weitere Umsetzung durch ADP-Mangel behindert war). FDP wird nach Embden gespalten und cyclisiert. Daß das Triose-Zwischenprodukt nicht Methylglyoxal (Pyruvaldehyd) ist, das C. Neuberg in der Überzeugung seiner Begeisterung am Modell-Chemismus (der Wohl-Schüler kannte seinen „Cannizzaro“) verteidigte und auch mit dem umsetzenden Glutathion-protein Glyoxalase stützte, stammt auch aus Meyerhofs Institut. Aber, daß es letztlich Phosphoenolpyruvat (PEP) ist – diesen Durchbruch hatte G. Embden freigemacht, sozusagen in Winkelried-Art die Bresche mit seinem Tod besiegelt.

Zyklen und ihre Paten

Die anaerobe Glykolyse oder der Embden-Zyklus, dessen Readjustierung durch Meyerhof und Parnas sehen ließ, was zwischen dem aufgenommenen und wieder freierwerdenden P_a liegt, gab dann das heute gültige Glykolyse-schema, den Embden-Meyerhof-Parnas-Zyklus oder, nach Verwerfen des Personenkults, den Lauf der anaeroben Glykolyse im Muskel, die mit der Neubergschen „Carboxylase“ zur alkoholischen Gärung und durch andere Kurz- und Nebenschlüsse zum Warburg-Dickens-Horecker (= Pentosephosphat)-Zyklus modifiziert wird.

Der Embden-Meyerhof-Weg ist paradigmatisch als der erste der großen Erfolge der Stoffwechsel-Biochemie. Er begründete die Erkenntnis zyklischer Vorgänge in der Zelle zur Regenerierung von Transportmetaboliten für den Abbau von Stoffen und die Erzeugung von Zellenergie, wie sie wenige Jahre später H.A. Krebs zunächst mit dem Harnstoff-, dann mit dem Tricarbonsäurezyklus bewiesen hat und die sich seitdem für unsere Kenntnis und Erkenntnis der Zellvorgänge so bewährt hat, daß der Gedanke der Rezyklisierung Standard geworden ist.

Was wiegt Berufung auf konditionierende Heroen-Namen in postmoderner Unabhängigkeit? Vertraute nicht das Reh im Spiegelwald Alicen nur solange, als es seinen Namen vergessen hatte? Und H.A. Krebs hat immer weit von sich gewiesen, als Namenspatron eines Naturereignisses auf ein Piedestal gestellt zu werden. Der nüchterne Realist wußte um die Vergänglichkeit von Devotionalien.