

# Karl Lohmann und die Entdeckung des ATP

Peter Langen und Ferdinand Hucho\*

Adenosintriphosphat · Lohmann, Karl ·

Wissenschaftsgeschichte

„Die Forschung ist die einzige Olympiade, in der es nur Gold gibt. Der Zweite Platz ist schon der letzte“ sagt Carl Djerassi, einer jener Zweiten, der Mann, dem die Synthese des Schwangerschaftshormons Progesteron und damit der Durchbruch zur „Pille“ gelang. Die Pille und ihr „Vater“ bekamen nie einen Nobelpreis.

Die Liste der Übergangenen ist lang, vielleicht länger als es der Reputation des Preises aller Preise gut tut. Nicht jedoch die Kränkungen sollen unser Thema sein, sondern ein Kuriosum, eine wissenschaftliche Großtat, eine grundlegende Entdeckung, die nicht für preiswürdig erachtet wurde: die Isolierung und Strukturaufklärung des ATP durch Karl Lohmann.

Dabei kann es hier nicht um eine Kritik am Nobelpreis gehen, schon gar nicht an dessen Vergabemodus oder gar dem Entscheidungsgremium. Vielmehr soll zur Diskussion gestellt werden, warum eine zweifelsohne ganz überragende Entdeckung übergangen wurde. „Preisschelte“ ist im Fall des Nobelpreises weniger angebracht als anderswo. Schon die Zahlenverhältnisse machen eine „gerechte“ Preisvergabe unmöglich: Es gibt nun einmal in manchen Jahren mehrere wissenschaftliche Großtaten, aber pro Fachgebiet nur einen Preis (der auf bis zu drei Personen verteilt ist).

Wenn es um Durchbrüche ohne Nobelpreis geht, trifft es die Mediziner am härtesten. Nicht nur ist ihr Anspruch

vage definiert – ein Nobelpreis für Physiologie *oder* Medizin wird vergeben, also für zwei Alternativen, von denen die erstgenannte eindeutig begünstigt wird. Vor allem aber sind es gerade die gewaltigen Fortschritte der operativen Therapien, etwa in der Kardiologie oder Onkologie, die Jahr für Jahr Tausenden das Leben retten, in Stockholm jedoch wissenschaftlich gering geschätzt und wohl eher als Handwerk eingestuft werden. Aber selbst wenn es um die theoretischen Themen, also um die „Physiologie“ geht, klaffen Lücken: Nie gab es einen Nobelpreis für den Nachweis, dass die DNA Trägerin der Erbinformation ist, nie wurde die Entdeckung eines so universellen Prinzips wie der Allosterie mit einem Nobelpreis honoriert. Und auch die Chemiker kennen Beispiele großartigen Übersehens: Hätte nicht die 1,3-dipolare Cycloaddition, heute wieder aktuell im Zusammenhang mit der „Klick-Chemie“, den Preis verdient? Oder die nach ihrem Entdecker benannten Umlagerungen in der Kationenchemie, die aus keinem Syntheselabor mehr wegzu-denken sind?

## Die Entdeckung des ATP – die bedeutendste biochemische Leistung, für die es keinen Nobelpreis gab?

Übergehen wir die Physik, die Literatur, den Frieden (besonders reich an Fehlentscheidungen) oder gar die Mathematik, die vom Stifter Alfred Nobel von vornherein ausgeklammert wurde. Wenden wir uns stattdessen Karl Lohmann zu, jenem stillen Forscher, der nie Bitterkeit über seinen „Nicht-Nobelpreis“ äußerte. Einer von uns (P.L.) war Doktorand bei ihm in Berlin-Buch und bestätigt dies aus langjähriger Erfah-

rungr im alltäglichen Umgang. Er hörte nicht einmal eine Erwähnung der epochalen Entdeckung aus Lohmanns Mund.

Lohmann isolierte ATP, das Adenosintriphosphat, 1929 aus Muskel- und Leberextrakten.<sup>[1]</sup> Im Grunde hatte bereits Liebig die Verbindung 80 Jahre zuvor in der Hand, als er aus Fleischextrakten die „Inosinsäure“ isolierte, das Desaminierungsprodukt des Adeninnucleotids. Die Strukturaufklärung, zunächst kontrovers und in Konkurrenz zu Fiske und Subarrow,<sup>[2]</sup> gelang Lohmann durch saure Hydrolyse des farblosen Pulvers: Es entstanden zwei Mol Phosphorsäure, ein Mol Adenin und ein Mol D-Ribose-5-phosphat.<sup>[3]</sup> Die Strukturformel Adenosin-5'-triphosphat wurde letztendlich erst 1949 von Alexander Todd bestätigt, wie es sich gehört: durch chemische Synthese.<sup>[4]</sup>

## Energiespeicher des Lebens

Als Säureanhydrid erfordert die Synthese von ATP Energie, die die Verbindung bei Hydrolyse wieder freisetzt. ATP ist somit der chemische Energiespeicher schlechthin – alles weitere ist Lehrbuchwissen und muss hier nicht zusammengefasst werden.

Wie konnte es passieren, dass eine so fundamentale Entdeckung nicht mit einem Nobelpreis honoriert wurde? Gehen wir dem wissenschaftlichen Lebensweg von Karl Lohmann nach; vielleicht finden wir dort einige Hinweise, eine gesicherte Erklärung wissen wir nicht.

Karl Lohmann wurde am 10. April 1898 als Sohn eines westfälischen Bauern in Bielefeld geboren. Im Ersten Weltkrieg war er Artillerist an der Westfront und studierte anschließend in Münster und Göttingen Chemie. 1924

[\*] Prof. Dr. F. Hucho  
Institut für Chemie und Biochemie  
Freie Universität Berlin  
Thielallee 63, 14195 Berlin (Deutschland)  
Fax: (+49) 30-8385-3753  
Prof. Dr. P. Langen  
Herkulesstraße 21  
16321 Bernau (Deutschland)

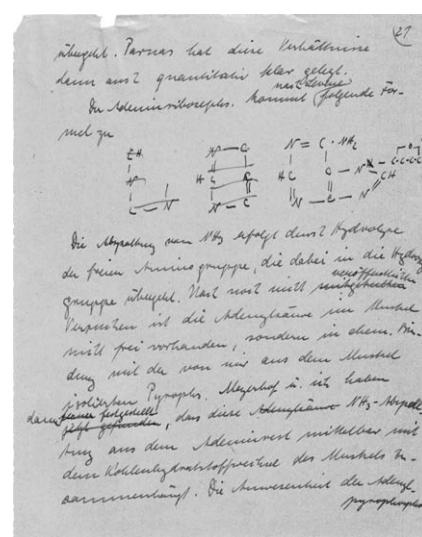
promovierte er im Windaus'schen Institut mit einer Arbeit über *Chemische Untersuchungen des Montanerzes*. (Später, in Heidelberg, sollte er 1935 ein zweites Mal promovieren, diesmal nach seinem Medizinstudium zum Dr. med.). Im selben Jahr (1924) bewarb er sich erfolgreich um eine Stelle bei Otto Meyerhof am Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie in der Berlin-Dahlemer Boltzmannstraße. Meyerhof hatte gerade (1922) den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für seine Arbeiten über die Energetik der Muskelkontraktion erhalten, und es ging nun um jene Moleküle und Mechanismen, die Reaktionen des Stoffwechsels in mechanische Muskelarbeit umsetzen. Der Vitalismus des 19. Jahrhunderts wurde in diesen Jahren durch eine „Chemie des Lebens“ ersetzt. Meyerhof war der hervorragende Protagonist dieser Entwicklung: Mit exakten physikalischen Messmethoden brachte er die Thermodynamik und mit ebenso präzisen quantitativen Analyseverfahren die Stöchiometrie in die Physiologie ein. Meyerhof hatte eine beträchtliche Lücke in der Energiebilanz der Muskelarbeit entdeckt: Die Milchsäureproduktion der Glykolyse (und die Neutralisationsenergie der Milchsäure) lieferte nur gut die Hälfte der gemessenen Wärmetönung. Lohmann zeigte, dass der Fehlbetrag aus der Hydrolyse eines Phosphorsäureanhydrids stammte.

### Ein fast verhängnisvoller Umweg

Fast wäre ihm ein Umweg zum Verhängnis geworden: Lohmann vermutete zunächst, mit den Konkurrenten Fiske und Subbarow<sup>[2]</sup> auf den Fersen, dass es sich bei diesem Phosphorsäureanhydrid um Pyrophosphat handelt; in seinen ersten drei Publikationen zum Thema ging er noch davon aus. Im Archiv der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften befindet sich ein Exemplar seiner Habilitationsschrift, mit der er sich 1928 um eine Venia legendi bewarb. In diesem ist zunächst ausschließlich von „Pyrophosphorsäure“ die Rede. An den entscheidenden Stellen wurde jedoch handschriftlich und mit Bleistift in das mit Schreibmaschine geschriebene Manuskript die Bezeichnung „Adenyl“ hinzugefügt (Abbildung 1). Offenbar wurde die

Schrift mit heißer Nadel gestrickt und musste an die aktuellsten Laborergebnisse angepasst werden!

Die Phosphorsäureester und -anhydride – Lohmanns Thema – waren zu dieser Zeit hochaktuell: Mit Kohlenhydraten veresterte Phosphorsäuren wurden als Schlüsselverbindungen von Glykolyse und Glykogenstoffwechsel in den Labors von Meyerhof und anderen entdeckt und zu den bekannten Stoffwechselwegen und „zyklen“ verknüpft. P. Eggleton und M. G. Eggleton,<sup>[5]</sup> und nahezu gleichzeitig C. H. Fiske und Y. Subbarow,<sup>[6]</sup> hatten die beiden Phosphogene beschrieben, das Kreatinphosphat und das Argininphosphat. (Diese Phosphate sollten zu Lohmanns Ruhm beitragen.) Vom Pyrophosphat vermutete man, dass es nichtkovalent an Proteine gebunden vorliegt. Heute wissen wir, dass in der Zelle anorganisches Pyrophosphat bestenfalls in Spuren vorkommt. Lohmann entdeckte die anhydridische Bindung des Pyrophosphats an Adenosinmonophosphat (Abbildung 2). Grundlage war eine analytische Methode, die Gegenstand seiner Habilitationsschrift wurde: *Eine Methode zur Bestimmung und Identifizierung von*



**Abbildung 2.** Formel des „Adenylribosylphosphats“ aus einem handschriftlichen Manuskript, eventuell für eine Veröffentlichung. (Archiv der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Nachlass Karl Lohmann.)

17.  
Die Geschwindigkeitskonstante  $k$  für den ersten steilen Anstieg der Kurve berechnet sich zu etwa  $250 \cdot 10^{-3}$ , für den flachen Teil der Kurve zu etwa  $0,1 \cdot 10^{-3}$ . Die in heißer Säure leicht spaltbare  $\beta$ -Fraktion, deren Menge ungefähr 20 % des gesamten nüchternen Phosphats des Muskels ausmacht, war also keine der bisher im Muskel gefundenen  $\beta$ -Verbindungen. Ihre Untersuchung erforderte auch deshalb ein besonderes Interesse, da bei autolyzierter Muskulatur, die 1 - 2 Stunden bei  $40^\circ$  gestanden hatte, vorwiegend diese Fraktion zu  $\alpha$ -Phosphat aufgespalten war. Die Menge der bei der Autolyse im Muskelgewebe bei  $40^\circ$  abgespaltenen  $\alpha$ -Phosphorsäure hat aber Enden und seinen Mitarbeitern allgemein als Basis für den „Lactacidogengehalt“ in der Muskulatur gedielt. Mit Hilfe der  $\beta$ -Abspaltungs geschwindigkeit als „Reagens“ gelang die Isolierung der Substanz. Sie wurde als Pyrophosphatkure identifiziert.

Adenylylribosylphosphat als Pyrophosphatkure identifiziert

die Lösung schnell auf der Zentrifuge geklärt. Nach dem Neutralisieren des Zentrifugates mit Baryt fand sich die  $\beta$ -Fraktion in dem ausfallenden Ba-Niederschlag etwa zur Hälfte mit  $\alpha$ -Phosphat neben wenig in heißer Säure schwer hydrolysierbaren  $\beta$ -Verbindungen. Zu ihrer Abtrennung erwies sich am geeignetesten die wiederholte fraktionierte Umfällung der salzauren Lösung des Ba-Niederschlags bei der Reaktion der Reissigsäure, in der nur das Ba- $\alpha$ -Phosphat und die anderen  $\beta$ -Verbindungen löslich sind, anschließende Reinigung über das  $\beta$ - und Cu-Salz. Nach Entfernen des Cu mit  $HgS$  und Entfällen wurde mit NaOH bis zur stark phenolphthalein-alkalischen Reaktion versetzt und die Lösung im venig evakuierten Chlorkalzium-

**Abbildung 1.** Ausschnitt aus einem Manuskript Karl Lohmanns zu seiner Habilitationsschrift. Mit Bleistift wurde zur „Pyrophosphorsäure“ der Wortteil „Adenyl“ hinzugefügt. (Archiv der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Nachlass Karl Lohmann.)

*Phosphorsäureverbindungen und ihre Ergebnisse für die Muskelphysiologie*, so der Titel seiner Arbeit, war scheinbar einfach, aber erfolgreich: Lohmann bestimmte die Hydrolysegeschwindigkeit in saurem Milieu und verglich sie mit der von authentischen Verbindungen. Wenn die Halbwertszeiten mindestens um eine Größenordnung verschieden waren, konnte er so selbst Substanzgemische analysieren. Und so stieß er auf eine Komponente, die er zunächst für anorganisches Pyrophosphat gehalten hatte, die sich jedoch bei genauerer Analyse als Adenosin-5'-triphosphat, eben jenes ATP, entpuppte. Die Wärmetönung der Hydrolyse beträgt  $\Delta H = -14.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ , woraus sich das große Übertragungspotenzial für endergone Stoffwechselreaktionen ergibt.

ATP wurde von Meyerhof und Lohmann als der universelle Energiespeicher der Zelle erkannt. Den Begriff „energiereiche Phosphatverbindung“ prägte allerdings erst 1941 Fritz Lippmann. – Und heute sprechen Generationen von Studenten sorglos von „energiereichen Bindungen“, die sie hinter jenem Symbol „~“ vermuten, nicht wissend, dass die Wärmetönung der Phosphatübertragungsreaktion nicht aus der Anhydridbindung sondern aus der größeren Stabilität der Reaktionsprodukte stammt.

## Zur rechten Zeit am rechten Ort

Soweit die Geschichte der ATP-Entdeckung. Sie beruht auf einer Reihe verschiedener Faktoren: Zum einen war Lohmann zur rechten Zeit am rechten Ort. Es war die große Zeit der Stoffwechselbiochemie, die nirgends so kompetent und mit der ganzen Präzision naturwissenschaftlich-quantitativen Arbeitens untersucht wurde wie in Meyerhofs Institut, zunächst in Berlin, ab 1929 dann im neu gegründeten Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizinische Forschung in Heidelberg, wohin Lohmann Meyerhof als dessen Oberassistent begleitete. Der andere, vielleicht noch wichtigere Faktor war die enge Zusammenarbeit dieser beiden Großen der Biologie und Biochemie, gefördert durch eine tiefen persönlichen Freundschaft. Meyerhofs scharfer philosophisch trainierter Verstand ergänzte auf ideale Weise das experimentelle Können Lohmanns. Manch einer sieht übrigens hier einen der wesentlichen Gründe dafür, warum Lohmann für die Entdeckung des ATP nicht den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin erhielt: Er hätte ihn mit Meyerhof teilen müssen – und der hatte den Preis ja gerade wenige Jahre zuvor für Arbeiten auf demselben Forschungsfeld bekommen. – Doch verfolgen wir zunächst weiter Lohmanns wissenschaftlichen Lebensweg. Die Heidelberger Jahre waren seine fruchtbarsten. Lohmann war keineswegs einer, dem nur eine, wenn auch überaus bedeutende Entdeckung gelang. Aus dem Umfeld der Pyrophosphate verdient Erwähnung: Lohmann entdeckte und isolierte die „Cocarboxylase“, das Coenzym der Decarboxylasen. Er klärte ihre Struktur auf und belegte, dass es sich um den Pyrophosphorsäureester des Thiamins handelte. Er zeigte somit den mechanistischen Zusammenhang zwischen dem Vitamin (B1) und dem Energiestoffwechsel. Diese Entdeckung von grundlegender Bedeutung wäre allein schon preiswürdig gewesen. Er wies die wichtige Rolle von  $Mg^{2+}$  bei enzymatisch katalysierten Phosphorylierungen nach. Er entdeckte vier Enzyme; vor allem aber klärte er die später nach ihm benannte Lohmann-Reaktion auf: Muskelextrakte enthalten in hoher Konzentration Kreatinphosphat (das oben erwähnte *Phosphagen*).

Dieses allein löst keine Muskelkontraktion aus. Geringe katalytische Mengen ATP genügten jedoch für die Phosphorylierung des Myosins, da sich das ATP durch Umesterung sofort nach Verbrauch aus dem Kreatinphosphat regenerierte. Kreatinphosphat stellt offenbar ein Zwischenlager für Energie, eine Reservesubstanz, dar.

## Wissenschaft im politischen Umfeld

Inzwischen hatten die Nationalsozialisten in Deutschland die Macht übernommen. Lohmann trat nicht der NSDAP oder einer der gleichgeschalteten Organisationen bei. Er geriet dennoch in den Fokus des Systems: Der Führer der Heidelberger Dozentenschaft wies darauf hin, dass es angebracht wäre, diesen exzellenten Wissenschaftler dem Juden Meyerhof wegzunehmen. So erhielt er 1937 eine Professur für Physiologie in Heidelberg und noch im selben Jahr in Berlin. Meyerhof emigrierte 1938, zunächst nach Paris und 1940 in die USA, wo ihm die Rockefeller Foundation eine Forschungsprofessur an der University of Pennsylvania in Philadelphia finanzierte; dort verstarb er 67-jährig.

kommissarisch das Dekanat der medizinischen Fakultät der Wilhelms-Universität an. Er legte das Amt allerdings schon bald nieder, um sich seinen eigentlichen Aufgaben als Professor und Forscher zu widmen. 1949 wurde er Mitglied der Akademie der Wissenschaften zu Berlin (später umbenannt in Akademie der Wissenschaften der DDR (ADW)). 1950 wurde er einstimmig zum Sekretär der medizinischen Klasse gewählt und in diesem Amt durch den Ministerpräsidenten Grotewohl betätigt. Auch in dieser zweiten deutschen Diktatur machte Lohmann „Karriere“, ohne sich zu kompromittieren: Er wurde stellvertretender Direktor des ADW-Instituts für Medizin in Berlin-Buch und war der erste Direktor des Instituts für Medizin und Biologie, ebenfalls in Buch. 1957 wurde er Präsi-



Abbildung 3. Karl Lohmann, diskutierend.<sup>[7]</sup>



**Abbildung 4.** Karl Lohmann im Gespräch mit Otto Warburg während des III. Erythrozyten-Symposions im November 1960 im Hörsaal des Instituts für Physiologische und Biologische Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin, Hessische Strasse 3–4.<sup>[7]</sup>

dent des Instituts für Ernährung in Potsdam-Rehbrücke (Abbildung 3). Er bekam zahlreiche Auszeichnungen (bis hin zum Vaterländischen Verdienstorden in Gold), war Mitglied wichtiger wissenschafts- und gesundheitspolitischer Gremien, war „Verdienter Wissenschaftler des Volkes“, Gründungs-

präsident der Gesellschaft für experimentelle Medizin, Vorsitzender der Biochemischen Gesellschaft der DDR und wurde in den Beirat der *International Union of Biochemistry* (IUB) entsandt – alles ohne Mitglied der Partei zu sein (Abbildung 4). Er trat 1964 in den Ruhestand und verstarb am 22. April 1978 in Berlin.

Kommen wir zu unserer Ausgangsfrage zurück: Wie konnte es geschehen, dass dem ATP und seinem Entdecker Karl Lohmann der Nobelpreis versagt wurde? Eine klare Antwort gibt es nicht. Sicher hat dies etwas mit seinem „Chef“ Otto Meyerhof zu tun, der wenige Jahre vor der Entdeckung des ATP den Nobelpreis für seine Untersuchungen zur Energetik der Muskelkontraktion erhalten hatte (1922, zusammen mit A. V. Hill). Aber es gab mehr als einen Gelehrten mit zwei Nobelpreisen ...

Velleicht ist die Antwort ja auch ganz einfach: Wir sagten es schon: Es gibt einfach mehr großartige Entdeckungen als Nobelpreise! Karl Lohmanns Leistung schmälert diese Entscheidung der Nobelversammlung jedenfalls nicht.

- 
- [1] K. Lohmann, *Naturwissenschaften* **1929**, 17, 624–625.
  - [2] C. H. Fiske, Y. Subbarow, *Science* **1929**, 70, 381–382.
  - [3] K. Lohmann, *Biochem. Z.* **1931**, 233, 460–466.
  - [4] J. Baddiley, A. M. Michelson, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.* **1949**, 582–586.
  - [5] P. Eggleton, M. G. Eggleton, *Biochem. J.* **1927**, 21, 190–195.
  - [6] C. H. Fiske, Y. Subbarow, *Science* **1927**, 65, 401–403.
  - [7] „Karl Lohmann als Hochschullehrer und Wissenschaftsorganisator in den Jahren 1937 bis zu seinem Tode 1978“: K. Reiche, Diplomarbeit, Berlin, **1988**.