

Carl Martius
1.3.1906 – 10.4.1993

Am 10. April 1993, wenige Wochen nach der Vollendung des 87. Lebensjahres, im 32. Jahr der Mitgliedschaft, ist Carl Martius in Meilen bei Zürich gestorben. Er erfreute sich besonderer Sympathie der Münchener Kollegen. Sie haben ihn gewissermaßen als einen der ihren eingeschätzt. So hat auch Heinrich Wieland die Zurückstellung des Tübinger Institutsassistenten und Luftwaffenoffiziers nach zweimaliger Verwundung von weiterem Kriegsdienst durchgesetzt.

Wie die Forscher, welche dem Schaffen der ersten Meisterjahre am nächsten stehen, Feodor Lynen und Hans Adolf Krebs, wurde auch Carl Martius durch eine starke Lehrerpersönlichkeit geprägt. Seit Ende der zwanziger Jahre arbeitete er im Chemischen Institut der Universität Breslau unter und mit Fritz Arndt. Über die kargen Institutsmittel jener Jahre erfahren wir in einer autobiographischen Notiz¹: „Indeed it is worth mentioning that an almost complete closedown occurred because of insufficient funds to pay for gas and electricity – which were consequently cut off“, sowie, daß sein Professor, ein Extraordinarius, über nicht mehr als einen halben Labortisch verfügen konnte. Ein Laboratoriumsphoto aus dem Jahre 1928² zeigt Martius neben Arndt und Eistert. Deren Namen verbinden wir mit einer bedeutenden Umlagerungs-Reaktion, die erlaubt, Carbonsäuren um ein Kettenglied zu verlängern. Dem Bruchstück eines Lebenslaufes ist zu entnehmen, daß Martius mit Dimethyl-1-thiopyron experimentiert hat.

Dimethylthiopyrene, weder als Dipolbetaine noch als ungesättigte Ketone faßbare Grenzstrukturen, waren Arndts Modell der „Zwischenzustands-Theorie“. Sie wird heute in den Rahmen des späterhin entwickelten Mesomeriebegriffs eingeordnet².

¹Martius, C. „How I became a Biochemist“ In G. Semenza (Hrsg.): „Of Oxygen Fuels and Living Matter“, 1982 John Wiley & Sons Ltd.

²Campaigne, E. „The Contributions of Fritz Arndt to Resonance Theory, Journal of Chemical Education 36, 336, (1959).

1932 promovierte Martius in der Linie dieser fortschrittlichen Erkenntnisse mit einer Dissertation „Über die Beziehungen zwischen Acidität und Enolisierung“. Mit dem Nationalsozialismus wurde Fritz Arndt ein Jahr darauf vertrieben. In seinem Laboratorium – nicht zuletzt unter dessen kargen Arbeitsbedingungen – hatte der junge Adept, dessen Träume von Studien der Philosophie und Kunstgeschichte im finanziellen Zusammenbruch der Inflation begraben worden waren, gelernt, wie die Kunst des intelligenten Lesens in den Gegebenheiten stofflicher Konstitutionen besonderes Gewicht vor und neben dem experimentellen Geschick des Chemikers gewinnen kann.

Nach zwei weniger fördernden Jahren trat Carl Martius im März 1934 in das Physiologisch Chemische Institut der Universität Tübingen ein. In Franz Knoop, dem Entdecker der β -Oxidation von Fettsäuren, fand er einen möglicherweise unbequemen, aber kompetenten Chef – insofern, als auch er es verstand, aus den Strukturen der Metabolite mögliche Wege ihrer Umwandlungen in den Ketten des intermediären Stoffwechsels abzuleiten. Er hat Martius vorgeschlagen, sich der Citronensäure zuzuwenden. Trotz weiter Verbreitung in der belebten Natur waren die Stoffwechselfunktionen dieser symmetrisch aufgebauten, stabilen Tricarbonsäure noch unklar. Eine Entdeckung des skandinavischen Biochemikers Thunberg war vorgegeben, der zufolge Citronensäure in Gegenwart von Extrakten, nicht nur analytisch bedeutsamer Gurkensamen, sondern auch tierischer Organe, reduzierendes Potential entfaltet. Infolge der Verwandlung von Methylenblau in eine farblose Leukoform (Thunberg-Technik) war das nachweisbar.

Aus der Erkenntnis, daß bei gegebener Konstitution reduzierende Kraft, insoweit diese durch Übertragung von Wasserstoff geschehe, kaum von Citronensäure selbst ausgehen könne, sondern möglicherweise von Isocitronensäure – einem Derivat, welches dereinst in Früchten der Brombeere entdeckt worden war – ergab sich ein sehr fruchtbarer Ansatz: Inmitten eines überaus rege experimentierenden Umfelds von Stoffwechselforschern konzipiert, verbindet er den Namen Martius mit dem Begriff „Citronensäure-Cyclus“, der fortan zu einem zentralen Element unserer Vorstellungen vom Stoffwechsel lebender Zellen und Organe entwickelt worden ist. Nämlich ermöglichte eine nahezu zwangsläufig erhobene Kenntnis der Folgeprodukte der Isocitronensäure – Oxalbernsteinsäure und Alpha-Ketoglutarinsäure – den Anschluß an schon vorliegendes Wissen. Bereits in einer der ersten Arbeiten sprach daher Martius von der Möglichkeit, daß die Stoffwechselkette nach dem oxidativen Ausbau zweier Kohlen säuremolekülen von der, sich dann ergebenden, C-4-Stufe unter Aufnahme eines Essigsäurerestes wieder zur C-6-Stufe

der Citronensäure zurückkehre. Diese Hypothese ist kurz darauf durch Versuche von Hans Adolf Krebs mit Homogenaten des Brustmuskels der Taube und schließlich durch Lynens Entdeckung der aktivierten Essigsäure verifiziert worden. Die angelsächsische Biochemikerschaft hat in der Folge den Namen „Citronensäure-Cyclus“ zugunsten der Bezeichnung „Krebs-Cycle“ aufgegeben.

Zurück zu Martius: Wie er 1937 entdeckte, wird der erste – nicht-oxidative – Schritt im Abbauweg der Citronensäure, deren Isomerisierung zu Isocitronensäure, durch ein einziges Enzym katalysiert. Auf den ersten Blick mag das als banal erscheinen. In Wirklichkeit aber haben die in dieser katalysierenden Einheit – sie hat den Trivialnamen „Aconitase“ erhalten – verborgenen Abläufe eine Vielzahl von Laboratorien bis in unsere Tage beschäftigt.

Die Geschichte der Biochemie wird in unserer Zeit alle zwei oder drei Dezentennien neu geschrieben. Es sei daher erlaubt, die Entwicklung der „Aconitase-Problematik“ auf die Grundlagen zurückzuführen: Stellungsisomerie infolge intramolekularer Translokation einer OH-Gruppe kann durch Ausbau und Wiedereinbau eines Wassermoleküls entstehen. Ein denkbarer, wasserärmerer Zwischenstoff wäre infolgedessen einfach ungesättigt anzunehmen. In der „Ära“ des Thunberg-Tests war eine kürzlich bekannt gewordene, einfach ungesättigte, in Cis-Form instabile Tricarbonsäure, Cis-Aconitsäure, von einigen Gruppen bereits geprüft und als vergleichbar aktiv zu Citronensäure und Isocitronensäure gefunden worden.

Diese Elemente hat Martius durch Messungen gravimetrischer und optischer Natur zusammengefügt: Umwandlung der Cis-Aconitsäure in Citronensäure – Darstellung optisch aktiver (–)-Isocitronensäure aus Cis-Aconitsäure – Umlagerung der Citronensäure in Isocitronensäure. Die Wegstrecke Citronensäure – Cis-Aconitsäure – (–)-Isocitronensäure wurde somit in den katalytischen Mechanismus eines Enzyms verlegt. Mit der Darstellung der Massenwirkungskonstante im Reaktionsgleichgewicht wurde die Beweiskette geschlossen.

Die Eingliederung dieser Entdeckungen in den Abbauweg der Citronensäure – mittelbar also auch in den Abbau aktivierter Essigsäure – gab Martius auf, ein altbekanntes Problem zu präzisieren. Durch einen intelligenten Beitrag des Enzymtheoretikers Ogston war es bereits in die unmittelbare Nähe des Citronensäureabbaus gerückt worden: Zwei Drittel der Kohlenstoffatome, welche in die Aconitasereaktion einfließen, kehren nach einem Kreislauf zurück. Einer von zwei symmetrisch angeordneten Essigsäureresten der Citronensäure ist ersetzt worden. Die Frage war: „welcher?“. Noch in Unkenntnis der Hypothese Ogstons hat

Martius begonnen, Citronensäure folgendermaßen asymmetrisch zu etikettieren: Durch Aldolkondensation von Brenztraubensäure und Oxal-essigsäure übersichtlich gebildetes Oxalcitramalsäurelaktone wurde in die optischen Antipoden aufgespalten. In „schwerem“ Wasser (D_2O) tauschen die Wasserstoffatome in Nachbarschaft der Ketongruppe spontan gegen Deuterium (D) aus. Durch Oxidation mit Deuteriumperoxid (D_2O_2) konnte – ohne Rücktausch des Deuterium – einseitig in einem der Essigsäurereste etikettierte Citronensäure gewonnen werden. Bedienen wir uns der Begriffe seines Kollegen, des Organikers Prelog, dann hat Martius aus nichtchiraler Citronensäure durch asymmetrische Markierung ($-CH_2-C(R^4,R^2)-CD_2-$) chirale ($-$)-Dideutero-Citronensäure hergestellt, welcher tatsächlich optische Aktivität zu eigen war. Die Prüfung durch das Stoffwechsel-Experiment zeigte Konservierung des Deuteriumgehaltes der Dideutero-Citronensäure nach dem Durchlaufen des Citronensäure-Cyclus auf. Also mußte „bei einem Citronensäuremolekül, dessen OH-Gruppe nach oben und dessen Essigsäurereste nach rechts bzw. links zeigen, die linke CH_2-COOH -Gruppe aus der Oxal-essigsäure hervorgegangen sein“. Der Wechsel betraf den rechten, die Dauer den linken der zwei Essigsäurereste.

Gemeinsam mit Feodor Lynen – schon im Vorfeld der Entdeckung der aktivierten Essigsäure – wurden Ergebnisse aus Tübingen und München in dem Ergebnisartikel „Probleme des Citronensäurecyclus“ zusammengefaßt.

Bereits 1950 gewann die „Aconitaseforschung“ eine neue Orientierung: Dickman und Cloutier fanden, äußerst überraschend für eine nicht-oxidative Reaktion, daß Eisen für den katalytischen Mechanismus der Aconitase relevant sei.

1974 entdeckten Beinert und Ruzicka in Mitochondrien ein „high potential type“ Eisen-Schwefel-Protein, das sie später mit Aconitase identifizieren konnten. Mößbauer-Spektroskopie und Registrierung der Elektronenspinresonanz erlaubten, in das Zentrum des Proteids ein 4Eisen-4Schwefel-Cluster einzuordnen. Wie in anderen, neuerlich gefundenen Beispielen liegt seine Funktion in der Ein- beziehungsweise Auslagerung von Wasser im Kernbezirk der Tricarbonensäuren. Für die Fixierung der Tricarbonensäuren zuständige Argininreste wurden durch Röntgenkristallographie in die Raumstruktur eingeordnet. So haben sich alle von Martius erarbeiteten Elemente und Parameter bestätigt. In mehreren, „named lectures“ hat Helmut Beinert diese bedeutenden Errungenschaften vorgetragen.

1955, an der Schwelle zum sechsten Lebensjahrzehnt, seit zwei Jahren Professor der Physiologischen Chemie in Würzburg und noch immer

in wenig befriedigenden institutionellen Verhältnissen, erhielt Martius einen Ruf an die Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) in Zürich. Im Kreise einer hochangesehenen Chemikerschaft war ein Lehrstuhl für Biochemie gegründet und ein Institut errichtet worden.

Nun endlich konnte er in adäquate Arbeitsbedingungen eintreten. Man erwartete, daß er sie nutze. Um den Wirkungsgrad zu steigern, wurde sein Lehrstuhl nach einigen Jahren in die Biologische Fakultät der ETH überführt und – gemeinsam mit den Mikrobiologen – ein einschlägiger Studiengang eingerichtet. Martius hat daraus Genugtuung gewonnen und – wie ihm der Epilog eines seiner drei Nachfolger bescheinigt – „entscheidende Grundlagen für die Entwicklung nicht nur der Biochemie, sondern auch anderer biologischer Molekularwissenschaften in der Schweiz geliefert und sie nachhaltig geprägt“ (Semenza).

Auch in Zürich verfolgte Martius noch Tübinger und Würzburger Probleme der molekularen Wirkung des Schilddrüsenhormons. Wie auch andere Arbeitskreise glaubte er, dafür einen unmittelbaren Ansatzpunkt dort gefunden zu haben, wo Zellatmung und Zellenergetik miteinander „gekoppelt“ sind. An isolierten Mitochondrien hatte er eine entkoppelnde Wirkung des Thyroxins entdeckt – allerdings unter dem Einsatz von Konzentrationen, die für unphysiologisch gehalten werden. Intellektuell und experimentell konsequent, mit beeindruckender Kraft vorangetrieben, haben diese Untersuchungen das Verständnis mitochondrialer Wirkungsketten in einigen Richtungen vertieft. Doch ist ein unmittelbarer Beitrag zur endokrinologischen Fragestellung – zumindest bislang – nicht zu erkennen.

Gudernatsch hatte bereits 1912 aufgezeigt, wie die Metamorphose der Amphibien von der submersen zur Landform durch Thyroxin ausgelöst wird. Auch beim Warmblüter führt in heutiger Sicht der Königsweg zum Genom der Zellkerne als primären Wirkungsorten der Schilddrüsen-Hormone.

Die chinoide Struktur des Thyroxins, ein wesentliches Glied seiner Vorstellungen vom Mechanismus der Phosphorylierungen, welche die oxidativen Prozesse in Mitochondrien begleiten, regte Martius an, seine Untersuchungen um Chinone vom Typ des Vitamins-K zu erweitern. Mit der Entdeckung einer mitochondrialen „Vitamin-K-Reduktase“, eines Wasserstoff übertragenden Flavoproteins, ist ihm dort nochmals ein fortwirkender Fund zugefallen. Eine Beziehung dieses Enzyms zum System der Blutgerinnung war evident, weil seine Wirkung durch geringe Konzentrationen medizinisch wichtiger Blutgerinnungshemmer unterbunden wurde. Solche Stoffe vom Typ des Dicumarol waren in Martius' Vorstellungen präsent, seitdem er deren hohe Potenz zur Entkoppelung der

oxidativen Phosphorylierung entdeckt hatte. Wie im Falle der Aconitase, gibt es erst heute genauere Kenntnis vom Mechanismus dieser Facette der Vitamin-K-Wirkung, nachdem die Primärstruktur des Prothrombins bekannt geworden ist.

Im Gegensatz zu Tübingen und Würzburg bevölkerten zumeist Chemiker das Züricher Laboratorium. Aus der großen Zahl von Untersuchungen, die er angeregt hat, seien zum Abschluß drei Arbeiten skizziert, die Martius – gemeinsam mit Biletter, Stoffel und Schiefer – Richard Kuhn zum sechzigsten Geburtstag widmete. Sie beschreiben Anwendungen seines Modells der Adaptation membranaffiner Vitamine durch animale Mitochondrien: Abhängung fremder Alkyle in Nachbarschaft (Stellung 3) des Methylrestes und Ersatz durch Polyisoprene – vorzugsweise Geranyl-Geranyl – durch Abspaltung von Pyrophosphat aus den Pyrophosphatestern der Polyisoprenalkohole. Auch die Alkylierung des „Nichtvitamins“ 5,6-Dimethoxy-2-Methyl-1,4-Benzochinon (Ubichinon 0) zu Ubichinon folgt diesem Modell. So konnte Martius zum Syntheseweg jenes Bindegliedes zwischen den gelben Fermenten und dem Cytochrom b beitragen, das er wohl gern selbst entdeckt hätte, als er die Identität eines Chinons von Vitamin K-Charakter mit dem sogenannten „Slaterfaktor“ annahm.

Als Experimentator unermüdlich innovativ, war Carl Martius auch ein glänzender Lehrer. Kritische, ja herb observierende Genauigkeit, nicht ohne hintergründigen Humor haben den Umgang mit Schülern und mit Freunden geprägt. Die ungewöhnliche Breite seines Wissens, „welches sich von Shakrespeare bis zu den Kulturen des fernen Ostens und von der Botanik zur französischen Kultur spannte“, vermochte eine gemeinsame Wanderung auf den Höhen über dem Zürcher See gleichermaßen zu beleben, wie ein Verweilen in seinem beglückenden Garten.

Dem Ende der Hochschulzeit entgegen wird sich Carl Martius bereits in das Innere seines reich belebten, nicht unverwundbaren Gemüts zurückgezogen haben – wie ein anderer Grandseigneur in der Fremde am Genfer See, der zweihundert Jahre zuvor an einen Freund geschrieben hatte: „Il faut finir par cultiver son jardin; tout le reste, excepté l'amitié est bien peu de chose“.

Die Freundschaft bedurfte für Martius eines gewissen stabilisierenden Abstandes. So hat er auch verdiente Ehrungen entgegengenommen: die Ehrenmitgliedschaft der American Society of Biological Chemists, die Mitgliedschaft in der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina und die Otto-Warburg-Medaille, welche die Gesellschaft für Biologische Chemie als höchste ihrer Auszeichnungen Carl Martius und Hans Adolf Krebs im gleichen Jahr 1969 verliehen hat.

Theodor Bücher