

Eine Vortrags- und Sendereihe
der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, der Landeshauptstadt München und
des Bayerischen Rundfunks

München leuchtet für die Wissenschaft
Berühmte Forscher und Gelehrte:

Feodor Lynen (1911-1979)
Meister der klassischen Biochemie

Prof. Dr. Karl Decker
Universität Freiburg

Ich möchte Sie auf meinen Vortrag mit diesem Bild Feodor Lynens einstimmen. So würde er uns jetzt betrachten: etwas amüsiert, etwas skeptisch, neugierig auf das, was ich - sein ältester lebender Mitarbeiter - über ihn erzählen werde. Ich war mir nicht sicher, ob ich, in meinem fortgeschrittenen Alter, der Richtige für diese Aufgabe bin. Aber ich habe die Bitte der Akademie gerne angenommen, um das Andenken an meinen verehrten Lehrer in seiner Heimatstadt wach zu halten.

Zwei Dinge vorweg: das Bildmaterial ist teilweise über 50 Jahre alt und musste z.T. aus Druckerzeugnissen kopiert werden. Ich bitte die bescheidene Qualität zu entschuldigen und hoffe, dass sie die Botschaft, die durch sie vermittelt werden soll, dennoch ankommt.

Ich werde auch keine chronologisch organisierte Vita Feodor Lynens bringen und weder alle seine wissenschaftlichen Ergebnisse noch die stattliche Zahl der ihm zuteil gewordenen Ehrungen und Auszeichnungen nennen. Vielmehr will ich versuchen, Lynens Wirken und seine Persönlichkeit auf dem Hintergrund seiner Zeit und des damaligen Wissensstandes deutlich zu machen.

Zunächst einmal möchte ich Sie in einem kleinen Film mit Lynens Hintergrund und Jugend vertraut machen:

Zuspieler 1
Lynen: Jugend

2.00 Feodor Lynens Vorfahren lebten im Raum Aachen-Stolberg als Industrielle. Sein Vater Wilhelm wurde als Professor für Maschinenbau an die damalige Technische Hochschule in München berufen.

2.16 Feodor kam 1911 in Schwabing zur Welt. Er hatte 5 ältere Brüder und eine ältere Schwester. 1914 bezog die Familie herrschaftliches Haus in der Sophie-Stehle-Str. in Nymphenburg .

2.34 Später lag der Wohnsitz seiner eigenen Familie in Starnberg, nahe dem Anwesen seines Schwiegervaters, des Chemikers Heinrich Wieland.

2.45 Lynen sollte seiner Heimatstadt München aber bis zu seinem Tode verbunden bleiben. Schule, Studium und sogar das gesamte Berufsleben verbrachte er hier. Da dies für eine Hochschulkarriere ganz außergewöhnlich war, bezeichnete er sich selbst als "akademisches Unikum".

3.05 Feodor Lynens Forscher-Leben begann 1930 mit der Immatrikulation für das Fach Chemie. Damit geriet er, sicherlich ohne sich dessen bewusst zu sein, in ein geistig-kulturelles Umfeld, das nicht ohne Einfluss auf seinen Werdegang bleiben sollte.

Es ist heute nicht mehr allgemein bekannt, dass nach dem 1. Weltkrieg sehr bald wieder eine Blüte der Wissenschaft in Deutschland einsetzte, die - trotz Kriegsschulden, Inflation und Weltwirtschaftskrise - bis in die Dreißigerjahre Bestand hatte. Besonders Berlin und München waren internationale Hochburgen, in denen zahlreiche Nobelpreisträger arbeiteten. München war ein Zentrum der Chemie, in dem die Nobelpreisträger Hans Fischer (Technische Hochschule), Richard Willstätter und Heinrich Wieland (Ludwig-Maximilians-Universität) die Tradition Justus v. Liebig und Adolf v. Baeyers fortführten. Daneben, und von ähnlicher Bedeutung, der Anorganiker Otto Hönigschmid, der Physikalische Chemiker Kasimir Fajans und der Physiker Walter Gerlach. Damals musste man in Deutschland nicht krampfhaft nach Exzellenz-Universitäten suchen! In dieser Atmosphäre, in der Erfolg zu haben hohe Anforderungen an Intelligenz und Fleiß stellte, erhielt Feodor Lynen seine wissenschaftliche Ausbildung und Prägung. Unter der Leitung von Geheimrat Heinrich Wieland erstellte er seine experimentelle Diplom- und Doktorarbeit über die Giftstoffe des Knollenblätterpilzes. Mit Wieland begann die klassische Organische Chemie sich für die dynamische Chemie in biologischen Prozessen zu interessieren. Dieser Zusammenhang war entscheidend für die spätere Hinwendung Lynens zur eigentlichen Biochemie. Auch ein anderer Umstand, gewiss glücklich zu nennen, blieb nicht ohne Einfluss auf Lynens Werdegang: kurz vor dem Abschluss der Promotion heiratete er Eva, die Tochter seines Lehrers und kam dadurch in enge Berührung mit dem Haus des berühmten Chemikers. "Life, Luck and Logic in Biochemical Research" betitelt Lynen eine Rückschau auf sein Leben. Wie sehr werden doch die Voraussetzungen, die ein junger Mensch durch Herkunft und Erziehung mitbringt, durch äußere Gegebenheiten im Verlauf des Lebens gefördert oder gehemmt!

Lynens Werdegang wurde durch einen weiteren, gravierenden Umstand beeinflusst. Das Fach Biochemie, dem er sich verschrieb, stand gerade in jenen Jahren am Beginn eines neuen Abschnitts, der zu einem nahezu exponentiellen Erkenntniszuwachs führte. Sowohl Fortschritte in der Forschungsmethodik, als auch der Zuwachs neuer theoretischer Konzepte lieferten dafür die Voraussetzungen. Es handelt sich dabei um ein Phänomen, das man, besonders in experimentell arbeitenden Wissenschaften, häufig beobachtet: Eine neue oder deutlich verbesserte Arbeitsmethode eröffnet den Weg zu neuen Erkenntnissen. In der Biochemie geschah dies besonders durch die Pionierarbeiten Otto Warburgs und Lipmann in Berlin und durch das Konzept der "energiereichen Verbindungen", das Fritz Lipmann in das Zentrum biochemischen Denkens einbrachte. Lipmann war einer von vielen

Biochemikern, die aus politischen oder rassischen Gründen Deutschland verließen und in den USA zu Ruhm und Ehren gelangten.

Der Wandel von einer deskriptiven zu einer dynamischen Biochemie kam Lynen sehr entgegen. Die Ausbildung als Organischer Chemiker einer-, das frühe Vertrautwerden mit biologischer Denkweise andererseits, waren Voraussetzung für den Erfolg der Arbeiten, die in der Strukturaufklärung der sog. "aktivierten Essigsäure" kulminierten und die ihm schlagartig internationale Anerkennung brachten. Man muss wissen, dass bis 1950 viele Arbeitsgruppen, vor allem in den USA, auf der Suche nach dieser besonderen Form der Essigsäure waren. Es galt als sicher, dass ihr eine zentrale Rolle im Stoffwechsel lebender Zellen zukommt. So hatte bereits Franz Knoop in Freiburg 1904 die Essigsäure als Endstufe des Fettsäureabbaus postuliert, ohne aber Essigsäure selbst als Produkt zu finden. Essigsäure ist eine unter physiologischen Bedingungen reaktionsträge Substanz. Man vermutete deshalb, dass ihre Beteiligung an der Bildung des Acetylcholins, eines Stoffes, der Signale von Nervenzellen überträgt, oder an der Synthese von Fettsäuren von einer besonders reaktiven Form der Essigsäure ausgeht. Aber allen Bemühungen, den Nachweis dafür zu erbringen, blieb der Erfolg versagt. Auch Lynen war bei seinen Untersuchungen über den Essigsäureabbau in Hefezellen auf dieses Problem gestoßen. Aus Lipmanns Arbeiten war er mit dem Konzept "energiereicher Verbindungen" vertraut und versuchte eine solche energiereiche Verbindung aus Essig- und Phosphorsäure, das Acetylphosphat, als Zwischenprodukt zu identifizieren; vergebens. Ferner wusste er aus Lipmanns Arbeiten, dass an Prozessen, die man einer "aktivierten Essigsäure" zuschrieb, ein Faktor, Coenzym A genannt, beteiligt ist. Als Enzyme bezeichnet man Eiweißstoffe, die chemische Reaktionen in der Zelle beschleunigen, katalysieren. Viele von ihnen bedürfen zur Entfaltung ihrer Wirkung eines zusätzlichen Faktors, Coenzym genannt. Das Vitamin Pantothensäure wird in Form des Coenzym A biologisch wirksam. In der Abbildung ist in grün und violett der Pantothensäureteil des Coenzym zu sehen. Coenzym A besitzt mehrere chemisch reaktive Gruppen.

Über den Ort, an dem die Essigsäure in aktivierter Form gebunden sein könnte, gab es mehrere Vermutungen; einige Forscher spekulierten mit der OH-Gruppe der Pantothensäure, andere dachten an die Phosphorsäurereste (im roten Teil ist das P für Phosphor zu erkennen). Aber niemand vermochte die biologisch wirksame Form zu finden.

Dann, im Jahr 1950, kam Lynens Stunde. Er selbst berichtete darüber: "Ich erinnere mich noch genau, wie mir dieser Einfall kam. Es war auf dem kurzen abendlichen Heimweg nach einem Gespräch mit meinem Schwager Theodor Wieland, in dem wir stundenlang ohne Ergebnis diskutiert hatten, an welcher Gruppe des Coenzym A der Essigsäurerest wohl gebunden sein könnte. Auf dem kurzen Weg viel mir plötzlich ein, dass die damals bekannten Coenzym A-abhängigen Enzymreaktionen samt und sonders des Zusatzes von Cystein oder Glutathion bedurften (Anm. des Vortragenden. beide Verbindungen enthalten Schwefel). Ich fasste diese Befunde in der Annahme zusammen, dass der Schwefel ein wesentlicher Bestandteil des Coenzym A darstellte und nur als Sulfhydryl (HS-)gruppe die Funktion des Coenzym ausüben könne." Das Schwefelatom sehen Sie am linken Ende des Molküls in blau. Bei dieser Überlegung kam Lynen sein Wissen als Organischer Chemiker zu Hilfe. Die Verbindungen zwischen einer Säure mit einer Schwefeltragenden Verbindung (Thiolester genannt) sind "energiereicher" als vergleichbare Sauerstoffester. Er konnte deshalb in seinem Bericht fortfahren:" Es hat uns deshalb

nicht sonderlich überrascht, dass sich die aktivierte Essigsäure im Verlauf der Reinigung als Thiolester, das heißt als Acylmerkaptan aus Essigsäure und Coenzym A herausstellte."

In diesem Bild sieht man am linken Rande in roter Farbe den Essigsäure-Rest (in der Chemie als Acetyl- bezeichnet, der an das Schwefelatom des Coenzym A gebunden ist.

Ich erwähne diese Episode, weil sie mir charakteristisch erscheint für die Wege, auf denen gänzlich neue Erkenntnisse gewonnen werden; etwas anspruchsvoller gesagt: wie ein genialer Gedanke zustande kommt. Es lag ja bereits eine große Menge an experimentellen Befunden zur Biochemie der Essigsäure vor und sie waren allen an dieser Problematik Interessierten bekannt. Lynen war es gegeben, aus dieser Fülle die relevanten Fakten heraus zu filtern und zu einem experimentell überprüfbar Konzept zu vereinen. In einer ganz ähnlichen Konstellation gelang ihm einige Jahre später die Erklärung der Reaktionsweisen der Vitamine Biotin und Cobalamin (B12).

Lynen war sich der Bedeutung seiner Entdeckung des Acetyl-Coenzym A (Kurzform: Acetyl-CoA) sehr wohl bewusst. Es gelang ihm, eine kurze Mitteilung darüber noch im Dezember 1950 in der Zeitschrift "Angewandte Chemie" zu platzieren. Wie dies häufig der Fall ist, wenn ein kompliziertes Problem auf elegante und dann einfach scheinende Weise gelöst ist, wundert man sich, dass andere nicht schon auf den gleichen Gedanken gekommen waren. Lynen erzählte oft, dass er in den Wochen bis zum Erscheinen der Publikation - und damit der Sicherung seiner Priorität - sehr nervös gewesen sei und nur mit Hilfe einiger Glas Bier Schlaf fand. Dann aber konnte ihm niemand mehr seinen großen Erfolg streitig machen. Die Entdeckung brachte ihm sofort breite internationale Anerkennung, er war nun ein gefragter Mitspieler in der Liga der führenden Biochemiker der Welt. Damit hatte es für Lynen aber keineswegs sein Bewenden. Denn mit der Kenntnis der Thiolesterstruktur der "aktivierten Essigsäure" erschienen nun zahlreiche Probleme des Stoffwechsels lebender Organismen lösbar.

Acetyl-CoA steht im Zentrum der Abbaupfade von Zuckern, Fetten und vieler Aminosäuren. Es spielt aber auch als Grundsubstanz zahlloser Synthesen eine zentrale Rolle. Ich nenne nur die Bildung der Fettsäuren, des Cholesterins (bzw. Cholesterols in neuer Nomenklatur), der sog. Ketonkörper und der immensen Fülle der Isoprenoide, zu denen u.a. das Vitamin A, viele Aromastoffe und auch Kautschuk gehören. "Aktivierte Essigsäure" ist auch beteiligt an der Entstehung von Hormonen, z.B. der Sexualhormone, und von sog. Neurotransmittern, das sind Botenstoffen zwischen Nervenzellen. Lynen diskutierte diese Aspekte in einer großen Publikation über Acetyl-Coenzym A im Jahr 1951.

Um die Leistung Lynens und seiner Mitarbeiter voll würdigen zu können, muss man die äußeren Umstände des Forschens in Deutschland kurz nach dem 2. Weltkrieg berücksichtigen. Die Chemischen Institute in der Nähe des Alten Botanischen Gartens waren durch Bomben zerstört. Lynen fand ein Refugium im Botanischen Institut an der Menzingerstraße, das aber kaum für chemisches Experimentieren eingerichtet war. Trotzdem gelangen ihm dort wichtige Entdeckungen über die Rolle der Phosphorsäure im Zuckerstoffwechsel von Hefezellen. Als er mit seinem Labor 1950 als Gast in den 5. Stock des Zoologischen Instituts an der Luisenstraße

umziehen konnte, waren zwar die Räumlichkeit, nicht aber die Bedingungen für biochemisches Arbeiten besser.

Die damals recht bescheidenen finanziellen Mittel und damit auch die begrenzte Zahl von Mitarbeitern erlaubten Lynen nur die Bearbeitung eines ganz kleinen Teils der großen Palette Acetyl-CoA-abhängiger Prozesse. Sein Interesse konzentrierte sich deshalb zunächst auf den Abbau der Fettsäuren; sein Ziel war es, die Hypothese Knoop's aus dem 1904 über den Mechanismus der sog. β -Oxidation der Fettsäuren im Lichte seiner neuen Erkenntnis zu verifizieren und die daran beteiligten Enzyme und Cofaktoren zu isolieren und zu identifizieren.

Die Abbildung zeigt einen Zyklus des β -Oxidationsprozesses mit den 4 chemischen Grundreaktionen. Eine natürliche Fettsäure, meist 16 oder 18 Kohlenstoffatome enthaltend, wird durch die hier gezeigte Reaktionsfolge nach jedem Durchlauf des Cyclus um eine 2-Kohlenstoffeinheit verkürzt.

Knoop hatte diesen Prozess aus sehr clever konzipierten Fütterungsversuchen mit

Fettsäurederivaten abgeleitet, aber niemand konnte auch nur eines der postulierten Zwischenprodukte natürlicher Fettsäuren oder gar die postulierte 2-Kohlenstoffeinheit - Knoop vermutete, dass es Essigsäure sein würde - identifizieren.

Dieses ehrgeizige Projekt stellte Lynen vor kaum lösbare logistische Schwierigkeiten. Vor allem: wie sollte er unter den herrschenden Bedingungen die für derart umfangreiche Versuche nötigen Mengen an Coenzym A beschaffen? Wie konnte er hoffen mit seinen beschränkten Mitteln der starken Konkurrenz in den USA Paroli zu bieten? Hier kam ihm wieder sein Chemiewissen zu Hilfe, sowie eine Forschungsmaxime, durch die er sich von vielen Kollegen unterschied.

Lynen besah sich die Formel des Coenzym A und überlegte, ob nicht ein kleiner, die SH-Gruppe (am linken Bildrand zu sehen) enthaltender Teil des Moleküls, der sich auch leicht chemisch herstellen ließe, die Rolle des Coenzym A übernehmen könnte? Für jemanden, der nur in biologischen Kategorien dachte, musste die Vorstellung absurd scheinen, dass ein Enzym, das auf das ganze Coenzym A-Molekül spezialisiert ist, mit einem Mini-analogen getäuscht werden könnte. Man muss nämlich wissen, dass die meisten Enzyme sehr wählerisch hinsichtlich der Substrate sind, die sie umsetzen sollen! Nun, Lynen wählte für seine Pläne als Modell das Cysteamin (im Bild die blaue Gruppe am linken Ende) und ersetzte den restlichen Teil des Coenzym A-Moleküls durch eine Acetylgruppe. Dieses Acetylcysteamin sollte als Modell des Coenzym A dienen.

Es war sehr leicht, Essigsäure oder andere Fettsäuren, sowie die hypothetischen Zwischenstufen des Fettsäureabbaus, mit der SH-Gruppe des Cysteamins zu verknüpfen und die so gewonnenen Substanzen in reiner Form zu gewinnen. Lynen zögerte nicht, diese Modellverbindungen den Enzymen des Fettsäureabbaus anzubieten - und es funktionierte auf Anhieb! Diese Modell-Biochemie war der Schlüssel für die erfolgreiche Erforschung der β -Oxidation der Fettsäuren. Es steht außer Zweifel, dass nur mit Hilfe dieser Modellverbindungen das Münchener Labor im Wettrennen mit der Konkurrenz bestehen konnte. Ohne die Beiträge anderer Forscher, z.B. von David Green und Helmut Beinert in Madison, zu schmälern ging der Mechanismus des Fettsäureabbaus unter dem Namen "Lynen-Spirale" in die Literatur ein.

Die Spirale basiert im Wesentlichen auf der Wiederholung der 4 Teilreaktionen des Knoop-Dakin-Vorschlags; jedoch sind alle Zwischenglieder an Coenzym A gebunden und als Endprodukt entsteht "aktivierte Essigsäure".

Es ist unnötig darauf hinzuweisen, dass auch in der Forschung manchmal das Glück eine Rolle spielt. Aber, um Sir Hans Krebs zu zitieren: "Luck, it is true, is necessary, but the greater the number of experiments carried out, the greater is the probability of being lucky". Diese Ansicht lag exakt auf Lynens Linie!

Er maß dem Experimentieren eine größere Bedeutung zu als langwierigen theoretischen Diskussionen. In seinen eigenen Worten: "Dabei erhielt ich als Wissenschaftler eine neue Lektion: sei naiv und versuche ein Experiment, selbst wenn die Erfolgsaussichten gering sind. Ich habe den Eindruck, dass manche meiner Biochemiker-Kollegen - und das mag auch für andere Wissenschaftler gelten - mehr Zeit damit verbringen, das Für und Wider eines Experiment zu diskutieren, als nötig ist, um es auszuführen. Ich glaube, dass viele Entdeckungen auf diese Weise versäumt werden. Die Natur ist immer unvorhersehbar und die einzige Methode, ein biochemisches Problem aufzugreifen, ist, Experimente zu machen". Man darf diese Äußerung aber nicht als puren Pragmatismus ansehen. Natürlich waren auch seine bahnbrechenden Entdeckungen, wie die Katalyse durch Biotin-Enzyme, der Mechanismus Fettsäuresynthese und die Arbeiten zur Cholesterinbildung durch gründliche Überlegungen über mechanistische Möglichkeiten eingeleitet worden. Hören wir dazu Lynen selbst:

Zuspieler 2:

Interview Ausschnitt Lynen über Glück und Zufall

Lynens Glaube an das Experiment und an das Glück, das dem Tüchtigen lächelt, spielten sichtbar zusammen bei der Entdeckung einer anderen aktivierten Verbindung, der "aktivierten Kohlensäure". Kohlensäure ist biologisch reaktionsträge; die Frage wie sie an andere Kohlenstoffketten geknüpft werden kann, war ein Rätsel. Man wusste nur, dass dazu Energie in Form des zentralen biologischen Energieüberträgers Adenosintriphosphat benötigt wird und dass das Vitamin Biotin dabei eine Rolle spielt.

Lynen interessierte sich für eine solche Reaktion, in der die Addition von Kohlensäure an eine organische Substanz zur Bildung einer Säurefunktion (Carboxylierung genannt) führt. Dem Chemiker schien eine Verknüpfung der Kohlensäure mit einem Stickstoffatom des Biotins möglich und wahrscheinlich. Als Enzymquelle verwendete Lynen ein Bakterium, das aus dem Boden des Münchener Botanischen Gartens isoliert worden war. Das Enzym, eine Carboxylase, enthielt den Cofaktor Biotin chemisch fest gebunden. In Anbetracht der sehr geringen Menge an Enzym, die zur Verfügung stand, schien es kaum möglich, als Zwischenprodukt eine an den Enzym-Biotin-Komplex gebundene "aktivierte Kohlensäure" zu fassen und ihre Struktur zu ermitteln. So kam Lynen auf den Gedanken, dem Versuchsgemisch zusätzlich freies Biotin hinzu zu fügen in der Hoffnung, dass auch dieses mit CO₂ beladen würde. Der Mitarbeiter, der den Versuch durchführen sollte, zweifelte am Erfolg dieser Strategie und musste nachdrücklich "überredet" werden, den Versuch durchzuführen. Und in der Tat ließ sich auf diese Weise eine hinreichende Menge "aktivierter" Kohlensäure isolieren und als N-Carboxybiotin identifizieren. Lächelte auch hier dem Tüchtigen das Glück? Ja, denn es stellte sich heraus, dass das Bakterium, das eigentlich für andere Untersuchungen isoliert worden war, das einzige damals bekannte Biotin-tragende Enzym lieferte, das bereit war, auch die Bindung von Kohlensäure an freies Biotin zu katalysieren.

Ein Zwischenprodukt des Fettsäureabbaus ist die an Coenzym A gebundene Acetessigsäure. Freie Acetessigsäure ist die Muttersubstanz der sog. Ketonkörper, die bei schwerem Diabetes mellitus im Blut in großer Menge auftreten und zu einer lebensbedrohenden Übersäuerung des Blutes (Acidose) führen können. Es war deshalb von großem Interesse, deren Bildung zu ergründen um ev. Gegenmaßnahmen entwickeln zu können. Wie konnte die Abspaltung der freien Acetessigsäure vom Coenzym A geschehen? Man nahm an, dass die Bindung durch Wasser, also durch eine Hydrolyse, gelöst wird. Man wusste auch, dass Acetessigsäure nur in der Leber gebildet wird; es musste also in Extrakten dieses Organs ein spaltendes Enzym, eine Hydrolase, zu finden sein. Zur großen Überraschung konnte im Lynen-Labor die vermutete Acetacetyl-CoA-Hydrolase aber nicht gefunden werden. Der vermeintlich so einfache Vorgang erwies sich, nach seiner Entdeckung durch das Lynen-Labor, als sehr viel komplizierter. Und damit nicht genug der Überraschungen: Als Zwischenprodukt wurde eine Verbindung, abgekürzt HMG-CoA genannt, entdeckt. Sie erwies sich auch als ein Zwischenprodukt der Cholesterinsynthese! Auf diese ganz und gar unerwartete Weise verband sich die Entdeckung des Weges der Ketonkörperbildung mit den inzwischen angelaufenen Untersuchungen Lynens über die Synthese des Cholesterins; von ihnen wird noch die Rede sein.

Teil 2

Meine Damen und Herren, ich möchte Sie zunächst aber noch einmal in die frühen Fünfzigerjahre zurück führen. Die Entdeckung der Struktur der "aktivierten Essigsäure" durch Feodor Lynen fand unmittelbare Anerkennung durch die scientific community. Dies führte dazu, dass Wissenschaftler aus der ganzen Welt nach München kamen, um Lynen kennen zu lernen oder auch um einige Zeit in seinem Laboratorium mit zu arbeiten. In den Worten von Sir Hans Krebs: "Students at all levels and from all over the world, flocked to his laboratory, which became one of the great international centres of biochemistry" Dass Lynen so bald nach dem 2. Weltkrieg von den ausländischen Kollegen - und manche von ihnen waren vom Naziregime vertrieben worden - voll akzeptiert wurde, war der Großherzigkeit dieser Menschen, aber auch seinem offenen und ehrlichen Charakter und natürlich seinem wissenschaftlichen Erfolg zu verdanken. Lynen öffnete frühzeitig ein Tor zur Welt und war auch noch in späteren Jahren ein exzellenter Botschafter der deutschen Wissenschaft.

Die zahlreichen Gäste bescherten dem Lynen-Laboratorium einen Bonus besonderer Art. Sie brachten die Mitarbeiter - meist zum ersten Mal - in Kontakt mit dem Ausland und vermittelten ihnen das Gefühl, zur internationalen Wissenschaftlergemeinschaft zu gehören. Das Zusammensein mit den ausländischen Freunden schuf im Labor eine frische und offene Atmosphäre und half, den in den ersten Jahren nach dem 2. Weltkrieg noch weit verbreiteten Provinzialismus zu überwinden.

Die ersten großen Erfolge waren noch in beengten Räumlichkeiten mit einer zahlenmäßig begrenzten Mannschaft erzielt worden. Nun aber waren die verantwortlichen wissenschaftspolitischen Instanzen, vor allem das Bayerische Kultusministerium, bald bereit, Lynen bessere Arbeitsmöglichkeiten zur Verfügung zu stellen. Nachdem er 1953 zum Ordinarius ernannt worden war, erhielt er ein Institut für Biochemie im Neubaukomplex der Chemischen Institute an der Karlstraße. Dies war auch dringend nötig, um Lynen davon abzuhalten, attraktive Angebote mehrerer

ausländischer Universitäten, z.B. von Harvard, Bern und Zürich, anzunehmen. Insbesondere der Ruf der ETH Zürich, der ihn 1954 erreichte, stellte eine große Versuchung dar. Lynen war schon fast entschlossen, diese überaus attraktive Position anzunehmen, als die Max-Planck-Gesellschaft, unter der damaligen Präsidentschaft von Otto Hahn, ihm das Direktorat eines Max-Planck-Instituts für Zellchemie anbot. Dieser ehrenvollen Berufung, verbunden mit einer beträchtlichen Erweiterung seiner Arbeitsmöglichkeiten, konnte sich Lynen nicht versagen. Es wurde ihm auch zugesagt, dass er, neben den Räumen im Gebäude des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in der Kraepelinstraße, sein neues Universitätsinstitut in der Karlstraße und seine Stellung in der Naturwissenschaftlichen Fakultät behalten konnte. Im Jahr 1972, 7 Jahre vor seiner Emeritierung, konnte Lynen noch in den Neubau der Max-Planck-Gesellschaft in Martinsried einziehen.

Feodor Lynen war noch ein echter "Chef", ganz in der alten deutschen Professorentradition. Er allein bestimmte die von den Mitarbeitern auszuführenden Experimente und war ein überaus kritischer Lehrer. Der Begriff "Arbeitszeit" war im Lynen-Labor unbekannt. Seine Definition von akademischer Freiheit lautete: es darf mehr geleistet werden als verlangt wird! Diese These hatte aber auch ein Korrelat, das heute gerne übersehen wird; es besagt, dass dem aktiven Wissenschaftler die Freiheit eingeräumt werden müsse, die er benötigt, um seine Möglichkeiten voll zu entfalten. Lynen verlangte viel von sich und von denen, die mit ihm forschten. Dennoch kam nie der Eindruck auf, dass er vergaß, junge Menschen vor sich zu haben, die ihre Nöte und Schwierigkeiten und ein natürliches Bedürfnis nach Freude und Selbstverwirklichung haben. Und wer bereit war, sich voll in diese Mannschaft einzubringen, wurde mit dem Erwerb eines modernen Forschungsstils und einem gestärkten Selbstbewusstsein belohnt.

Als akademischer Lehrer hat Lynen mehr als seine Pflicht getan; schon 1949 eröffnete er, trotz der großen Enge und Materialknappheit, ein Biochemisches Praktikum, das für viele, später bedeutende Forscher das Interesse für dieses Fach weckte und ihnen einen Einstieg in seine Methoden bot. In 37 Jahren als akademischer Lehrer leitete er 88 Diplomanden und Doktoranden an, 15 Promovierte kamen als Postdoktoranden allein aus Deutschland in sein Institut, ganz zu schweigen von der großen Zahl ausländischer Gäste.

Hören wir, was Lynen über sich selbst als Lehrer sagte und was seine Mitarbeiter über ihn sagen:

Zuspieler 3

Interview-Ausschnitt Lynen als Lehrer und seine Mitarbeiter

Nun bin ich etwas abgewichen von dem Weg, der Lynen schließlich auf den Höhepunkt seiner Karriere, zum Empfang des Nobelpreises nach Stockholm führte. Aber man kann diesem Mann nicht gerecht werden, wenn man nur seine wissenschaftlichen Leistungen und nicht auch den Menschen, der da agierte, betrachtet.

Die seit 1954 erheblich verbesserten Arbeitsbedingungen schöpfte Lynen voll aus. Neben den bereits erwähnten Forschungen über den Abbau der Fettsäuren, die Ketonkörperbildung und die Biotin-Katalyse traten verstärkt Untersuchungen über die Synthese des Cholesterins und verwandter Terpene, der Polyacetatcondensation, sowie über den Mechanismus der Fettsäuresynthese hinzu. Wie nicht anders zu erwarten, fanden diese Themen weltweit größtes Interesse und dem entsprechend

intensiv war die Konkurrenz vieler Arbeitsgruppen. Lynen konnte in dieser Situation aber dank seiner chemischen Denkweise und Intuition brillant bestehen.

Zunächst standen Arbeiten zur Biosynthese des Cholesterins im Vordergrund. Welche Ausgangssituation fand Lynen vor, als er damit begann? Man wusste, dass alle 27 Kohlenstoffatome dieses Moleküls aus Essigsäure stammen; ferner gab es die von Ruzicka aufgestellte "Isopren-Regel", der zufolge alle Terpene und auch das Cholesterin sich formal von einer Verbindung mit einer 5-Kohlenstoffkette, dem Isopren, ableiten.

Anders als bei der Essigsäure und der Kohlensäure, die beide unter den zelleigenen Bedingungen reaktionsträge sind, besitzt freies Isopren durch seine beiden Doppelbindungen eine beträchtliche Reaktivität. Sie würde dazu führen, dass sich Isopren in ungeordneter Weise spontan mit sich selbst oder mit Inhaltsstoffen der Zellen verbindet. Im lebenden Organismus war also eher ein in seiner Reaktivität gebremstes Isopren zu erwarten, das jedoch noch befähigt ist, in spezifischer Weise, und nur unter der Kontrolle von Enzymen, zu reagieren. Es stellten sich den Forschern drei offene Fragen: die Struktur dieses biologisch "reaktiven Isoprens" zu ergründen, dessen Bildung aus Essigsäure aufzuklären und den Weg vom "reaktiven Isopren" zum Cholesterin zu entdecken.

Niemand zweifelte, dass "aktivierte Essigsäure" Ausgangsprodukt sein würde. Aus ihr entsteht zunächst jenes HMG-CoA, das wir schon als Zwischenprodukt der Ketonkörperbildung in der Leber kennen lernten. Es wird in eine 5 Kohlenstoffatome enthaltende Verbindung, Mevalonsäure, umgewandelt, die bereits als eine Vorstufe des Cholesterins erkannt worden war. An der Bildung dieser Mevalonsäure ist ein Enzym, HMG-CoA-Reduktase, beteiligt, das sich als eine regulatorische Schaltstelle der Cholesterinbildung erwies und deshalb ein wichtiger pharmakologischer Angriffspunkt für eine Senkung des Cholesterinspiegels im Blut werden sollte. Unter den zahlreichen inzwischen entwickelten Hemmstoffen der HMG-CoA-Reduktase seien als Beispiel die viel benutzten Statine genannt.

Auf der Stufe der Mevalonsäure kam Lynen mit seinem Labor ins Spiel. Es gelang den Münchener Forschern, aus dieser Säure in einem mehrstufigen Prozess die Phosphorsäureverbindungen zweier mit Isopren nahe verwandter Alkohole (Isopentenol und Dimethylallylalkohol) zu entdecken, die in der lebenden Zelle als das "reaktive Isopren" fungieren.

Diese Verbindungen bilden in einer Reaktionsfolge, die über die Stufen Geraniol und Farnesol (beide Alkohole sind natürliche Aromastoffe!) führt, die 30-Kohlenstoffverbindung Squalen. Squalen war von Konrad Bloch bereits als Vorstufe des Cholesterins erkannt worden.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass die große Zahl der Isoprenabkömmlinge, die in der Natur vorkommen, durchwegs aus "reaktivem Isopren" gebildet wird. Lynen hat mit seiner Entdeckung den Schlüssel für einen biochemischen Zugang zu dieser Substanzklasse geliefert. Er selbst zeigte, zusammen mit einem mexikanischen Gastwissenschaftler, dass die Synthese des Kautschuks aus Acetyl-CoA über das "reaktive Isopren" erfolgt. Enzympräparate aus der Milch des Gummibaums (*Hevea brasiliensis*) katalysierten den Gesamtprozess.

Es kam nicht von ungefähr, dass Lynen zum Meister der "aktivierten" bzw. "reaktiven" Verbindungen des Zellstoffwechsels wurde. Vielmehr ist es seiner Intuition als Chemiker zu verdanken, dass er früher als andere die unter physiologischen Bedingungen möglichen Strukturen erahnte und die Wege zu ihrem Nachweis und ihrer Synthese entdeckte. Er war es auch, der die zahlreichen Befunde, die von verschiedenen Forschern über die Schlüsselsubstanz der Fettsäuresynthese erbracht worden waren, richtig zusammen führte. Es war bald klar geworden, dass die Synthese der Fettsäuren nicht einfach durch eine Umkehr ihres Abbaus erfolgt. Auch war bekannt, dass Biotin und Kohlensäure benötigt werden. Bei einer Konferenz in den USA schlug Lynen vor, dass die damals vorliegenden Befunde am besten zu erklären seien durch eine ATP-abhängige Addition von Kohlensäure an Acetyl-CoA, d.h. durch die Bildung einer "zweifach aktivierten Essigsäure" namens Malonyl-CoA. Nun begann der Wettlauf um die Aufklärung des Mechanismus der biologischen Fettsäuresynthese. Ich muss die hochinteressanten chemischen Details dieses Prozesses übergehen und greife einen Aspekt der Aufklärungsarbeit des Münchener Labors auf, der in besonderer Weise Lynens chemisch-biologische Denkweise verdeutlicht. Nachdem alle Versuche, Zwischenprodukte der Synthese zu fassen, scheiterten und auch die Reinigung der beteiligten Enzyme unerwartete Probleme aufwarf, kam er auf den Gedanken, dass die an der Synthese der Fettsäuren beteiligten Enzymaktivitäten nicht, wie bei den damals bekannten Reaktionsketten üblich, als molekulare Individuen vorliegen, dass vielmehr ein hochmolekularer Enzymkomplex - er nannte ihn Fettsäuresynthetase - die Startsubstanzen, Malonyl-CoA und Acetyl-CoA, bindet, mehrere Dutzend chemische Reaktionsschritte im Innern des Komplexes stattfinden lässt und erst die fertige Fettsäure, z.B. Palmitinsäure, nach außen abgibt. Diese Vorstellung war ein Novum in der Biochemie und wurde dementsprechend mit Skepsis aufgenommen. Der Mentor der Enzymologie, Otto Warburg, äußerte die Überzeugung, dass bei sorgfältiger Reinigung der Proteine nur separate Enzymaktivitäten gefunden würden. Bei einem Symposium rief er Lynen zu: "Gehen Sie in Ihr Labor und kristallisieren Sie Ihre "Fettsäuresynthetase!" Einige Jahre danach kristallisierte Dieter Oesterhelt im Lynen-Labor tatsächlich die Fettsäuresynthetase; es handelt sich um einen zwölfgliedrigen Multienzymkomplex mit dem beachtlichen Molekulargewicht von 2,3 Millionen. Damit war ein Bann gebrochen; dieses Organisationsschema stellte sich bald als ein in der Natur häufig angewandtes synthetisches Prinzip heraus.

Lynen selbst fand es hinsichtlich der Bildung von 6-Methylsalicylsäure in dem Schimmelpilz *Penicillium patulum* (der das Antibiotikum Patulin liefert) bestätigt. Diese Synthesestrategie gilt für alle jene Naturstoffe, deren Ausgangssubstanz Essigsäure ist, die gemeinsam als "Polyacetate" bekannt sind.

Selbstverständlich konnte ein so umfangreiches, höchste Experimentierkunst erforderndes Forschungsprogramm nicht ohne das Können und das Engagement der Mitarbeiter bewältigt werden. Es ist mir hier leider nicht möglich, die Verdienste eines jeden gebührend zu würdigen; in der wissenschaftlichen Publizistik findet man jedoch ihre Beiträge gut dokumentiert. Gleichmaßen muss ich darauf verzichten, die Ergebnisse anderer Autoren, die sich vorher oder gleichzeitig mit den hier aufgeführten Themen befassten, zu nennen und ihr Verhältnis zu Lynens Arbeiten zu würdigen. Auch dies ist nur durch ein Studium der einschlägigen wissenschaftlichen Literatur möglich.

Fast zeitgleich mit der Entdeckung des Multienzymkomplexes Fettsäuresynthetase, im Jahr 1964, erreichte Lynen die lange ersehnte Nachricht aus Stockholm: das Nobel-Komitee hatte ihm, zusammen mit Konrad Bloch, den Nobel-Preis für "Physiologie oder Medizin" in Würdigung seiner Arbeiten über den Mechanismus und die Regulierung des Cholesterin- und Fettsäurestoffwechsels verliehen! Diese höchste Auszeichnung für einen Naturwissenschaftler war bereits seit einigen Jahren erwartet worden, sie wurde dementsprechend gewürdigt und gefeiert. Lynen selbst betrachtete den Nobel-Preis als einen wohlverdienten Tribut an seine brillanten Errungenschaften in der biochemischen Forschung. Seinem Stolz und seiner Genugtuung verlieh sein Schüler Ekkehard Lorch in einer Zeichnung beredten Ausdruck.

Die weltweite Anerkennung seiner Leistungen brachte Lynen, neben dem Nobel-Preis, unzählige Preise, Medaillen, Ehrentitel und Ehrenmitgliedschaften. Die Liste ist zu lang, um hier dargestellt zu werden. Ich nenne stellvertretend seine Mitgliedschaften in der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, der Akademie Deutscher Naturforscher Leopoldina, der Royal Society London und der National Academy of Sciences USA. Lynen wusste es durchaus zu schätzen, in dieser Weise geehrt zu werden und liebte auch die damit verbundenen gesellschaftlichen Ereignisse.
Zu diesem Wesenzug ein kurzer Film.

Zuspieler 4

Lynen: Menschentyp

2.00 Lynen war ein barocker Menschentyp, autokratisch, aber auch den Freuden des Lebens zugetan. Er beeindruckte nicht nur mit außergewöhnlicher Intelligenz, sondern auch mit seinem warmherzigen, offenen Wesen, mit Enthusiasmus und Lebensfreude.

2.19

Eine Wanderung von seinem Haus in Starnberg zum Kloster Andechs samt ausgiebiger "Bierprobe" oder ein Wies'n-Besuch: Es gab kaum jemanden in Lynens Institut, der nicht mit "Fitzi", wie ihn seine Freunde nannten, auch einmal feierte.

2.37

Lynen war ein leidenschaftlicher Skifahrer. Wie in seinem Beruf suchte er, neben dem Vergnügen, auch hier die Herausforderung. Bei einem Skirennen in Kitzbühel 1932 führte ein Unfall dazu, dass ein Knie steif wurde. Aber dies hinderte ihn nicht - selbst noch nach zwei weiteren Knieverletzungen - immer wieder Skitouren zu unternehmen.

3.02 Wiewohl seine Vorfahren aus dem Rheinland stammten, war Feodor Lynen in seinem Lebensgefühl und in seiner Sprache ganz und gar Oberbayer. Wenn er nicht gerade in wissenschaftlicher oder offizieller Funktion war, sprach er gerne oberbayerischen Dialekt.

3.19 Lynens Frau Eva war ein bemerkenswerter Mensch. Die Mutter von 5 Kindern sagte stets offen ihre Meinung und besaß viel Humor. Ihrem Mann hielt sie den Rücken frei für seine berufliche Tätigkeit und unterstützte ihn wirkungsvoll im gesellschaftlichen Leben. Eva Lynen war allenthalben beliebt, eine großzügige

Gastgeberin und eine unermüdliche Begleiterin ihres Mannes auf dessen zahlreichen Reisen.

In den Jahren vor seiner Emeritierung, die 1979 stattfand, übernahm Lynen noch wichtige Aufgaben im nationalen und internationalen Rahmen. Ich nenne beispielhaft die Präsidentschaft der Alexander-von-Humboldt-Stiftung. In dieser Funktion konnte er seine hervorragenden Kontakte und sein Ansehen in der scientific community den Zielen dieser Stiftung zugute kommen lassen: der Schaffung persönlicher Kontakte zwischen deutschen und ausländischen Forschern. Er erwies sich hierbei als wichtiger und erfolgreicher Botschafter der deutschen Wissenschaft. Die Wahl zum Präsidenten der International Union of Biochemistry bedeutete eine große Ehre für ihn und ein Kompliment an die deutsche Biochemiker-Gemeinde. Er sollte diese Funktion im Sommer 1979 anlässlich des IUB Kongresses in Toronto übernehmen. Kurz zuvor musste er sich aber einer operativen Korrektur eines Aneurysmas der Bauchorta unterziehen und konnte deshalb die Wahl nicht in Person annehmen. Bald danach traten unerwartete Komplikationen in seinem Gesundheitszustand auf, die nicht mehr beherrscht werden konnten. Feodor Lynen verschied am 6. August 1979

in München. Seinem Wunsch entsprechend wurde er in dem kleinen Friedhof in Rieden bei Starnberg bestattet.

Dieser Verlust traf seine Familie, seine Freunde und die große Gemeinde der Wissenschaftler schwer. Auch die Öffentlichkeit in unserem Lande nahm Anteil daran. Bei einer Gedenkveranstaltung im Herkules-Saal der Residenz waren, neben Ministern, Parlamentariern und den Spitzen der deutschen Wissenschaft, auch der amtierende Bundespräsident, Karl Carstens, und sein Vorgänger, Walter Scheel, anwesend. Ein ausländischer Teilnehmer gestand mir, dass es in seinem Lande undenkbar sei, dass eine Gedenkveranstaltung für einen Wissenschaftler eine so hochrangige öffentliche Aufmerksamkeit finden könnte. Es war offensichtlich, dass Deutschland Lynens Bedeutung, nicht nur für die Wissenschaft, sondern auch für die Geltung des Landes in der Welt zu würdigen wusste und den zu frühen Verlust dieses hervorragenden Mannes tief bedauerte.

Feodor Lynen besaß die seltene Kombination einer kreativen Intelligenz gepaart mit einer selbstkritischen Urteilsfähigkeit, einer tiefen Verpflichtung gegenüber seinem Beruf und der Bereitschaft zu harter Arbeit. Mit dieser Haltung konnte er höchsten Ansprüchen gerecht werden; sie war die Grundlage seiner anhaltenden Erfolge.

München darf mit Stolz dieses bedeutenden und treuen Sohnes gedenken!