

# Der historische Ursprung des Krebs-Cyclus\*

Frederic Lawrence Holmes, New Haven

Nur jene Wissenschaftler genießen am meisten Anerkennung über die Grenzen ihrer eigenen Disziplin hinaus, deren Namen mit Entdeckungen oder Ideen verbunden sind, die fundamentale Bedeutung haben. Die dauerhafte Akzeptanz des Krebszyklus ist der Grund dafür, daß der Name Hans Krebs weithin bekannt ist, selbst jenen, die ihn nicht persönlich kannten oder keine Biochemiker sind.

Als Krebs 1937 die Abfolge chemischer Reaktionen entdeckt hatte, die er als Hauptweg für die Oxidation von Kohlenhydraten erkannte, nannte er sie "Zitronensäurecyclus". Wegen vorübergehender Komplikationen wurde der Zyklus später umbenannt in "Tricarbonensäurecyclus" oder "TCA-Zyklus".

Binnen weniger Jahre nach seiner Entdeckung führten andere Biochemiker in ihren wissenschaftlichen Veröffentlichungen und Lehrbüchern den Begriff "Krebszyklus" ein und diese Bezeichnung hat sich durchgesetzt. Jeder Student, der jemals einen Grundkurs in Biologie belegt hat, mußte den Krebszyklus studieren. Allen, von denen verlangt wurde, daß sie die chemischen Formeln der Verbindungen kennen, die im Zyklus umgesetzt werden, wurde der Name von Hans Krebs genannt, sie haben sich über ihn geärgert, aber ihn nur selten vergessen, selbst wenn ihnen Details des Zyklus entfallen sind. Als Hans Krebs schon sehr berühmt war und den Nobelpreis erhalten hatte, waren seine Vorträge immer gut besucht. Ein Kollege sagte ihm: "Machen Sie sich keine Illusionen, das Interesse gilt nicht Ihren Entdeckungen, alle Leute wollen nur das Monster sehen, das den Zyklus gefunden hat."

Der Krebszyklus hat, wie ein Kommentator 1974 notierte, bemerkenswerte Überlebenskraft. Er wurde erweitert, aber nur geringfügig modifiziert, und seine Bedeutung ist mit der Zeit gewachsen (1). Ursprünglich wurde nur der Anspruch erhoben, "der bevorzugte Stoffwechselweg zu sein, auf welchem Kohlenhydrate in tierischen Geweben oxydiert werden" (2), aber er erwies sich als der endgültige und allgemein gültige Stoffwechselweg für den Abbau aller Klassen von Nahrungsmitteln, und hat überdies auch synthetische Funktionen. Er wurde zuerst im Brustmuskelfgewebe von Tauben festgestellt, aber Krebs hat nach dem zweiten Weltkrieg zeigen können, daß dieser Zyklus, beziehungsweise eine modifizierte Form, "universell" ist für alle Lebensformen. Die meisten Biochemiker sind noch

immer mit der Einschätzung Albert Lehningers einverstanden, die er 1982 in seinem anerkannten Buch "Prinzipien der Biochemie" gegeben hat: "Der Zitronensäurezyklus wird als die wichtigste Einzelentdeckung in der Geschichte der Stoffwechselbiochemie anerkannt." (3)

Weil der Zitronensäurezyklus der zweite Stoffwechselzyklus war, den Krebs gefunden hat - der erste war der Ornithinzyklus für die Synthese von Harnstoff 5 Jahre früher - nahmen Wissenschaftler, die mit seinem wissenschaftlichen Werdegang vertraut waren, an, daß er diesen Studien einige neue Erkenntnisse über die Natur und Signifikanz der Stoffwechselzyklen hinzufügen würde. So schrieben Hans Kornberg und Derek Williamson, zwei nahestehende Kollegen, in ihren biographischen Erinnerungen an Hans Krebs, die sie für die Royal Society verfaßten: "Bisher waren Stoffwechselwege als linear oder verzweigt aufgefaßt worden, und das Konzept eines metabolischen Kreislaufs wie es Hans Krebs postuliert hat, war überraschend neu."(4)

Als ich eine detaillierte Studie des "investigative pathway" vorzunehmen begann, der Krebs vom Lehrling Otto Warburgs im Jahre 1926 zur Entdeckung des Zitronensäurezyklus ein Jahrzehnt später führte, machte ich es zu meinem Ziel, den Ursprung der Einsichten von Hans Krebs zu erforschen. Es stellte sich heraus, daß die Sache anders verlaufen war als ich es erwartet hatte.

Zyklische Stoffwechselwege waren keine überraschende Neuigkeit, weil es schon in den zwanziger Jahren ausführliche Diskussionen über die Möglichkeit eines zyklischen Reaktionsschemas gab. Krebs war von diesen Vorstellungen beeinflusst, wenngleich er sich nicht auf die Entdeckung derartiger Zyklen konzentriert hatte. Obwohl er das Schema des Ornithin-Zyklus gefunden hatte, verallgemeinerte er es nicht und prophezeite keinesfalls die Existenz anderer Zyklen. Als er kurze Zeit später begann, intermediäre Schritte der Oxidation von Kohlenhydraten und Fettsäuren zu erforschen, testete er das zyklische Schema, das andere Biochemiker früher aufgestellt hatten, aber stieß nicht zum Problem vor. Als er 1936 zu der Frage zurückkehrte, suchte er nach anderen Mustern. Aus dieser Zeit sind die Labortagebücher von Krebs vollständig erhalten geblieben. Auf ihrer Grundlage ist es mir gelungen, einen kontinuierlichen "research pathway" zu rekonstruieren von der Zeit der ersten Projekte, die Krebs auf Anregung Warburgs durchführte, bis zur Entdeckung des Zitronensäurezyklus (5). Die Labortagebücher enthüllen, daß Krebs zu keiner Zeit - bis wenige Wochen vor seiner denkwürdigen Entdeckung - experimentelle Strategien für das Studium des oxidativen Kohlenhydrat-Stoffwechsels als Zyklus entwickelte. Wie hat er es dann geschafft, einen Zyklus zu finden, der im Zentrum jedes Stoffwechselschemas steht? Die Antwort, die Ergebnis eines langen Weges über sieben Jahre hinweg ist, der von täglichen Experimenten geprägt war, ist zu komplex, als daß

man sie in einem kurzen Vortrag vollständig beantworten könnte. Ich kann nur versuchen, einige der Schlüsselfaktoren zu nennen.

Ich möchte mit einem Streiflicht beginnen: Wir identifizieren heutzutage Stoffwechselzyklen selbstverständlich mit Diagrammen, die aufeinanderfolgende Metaboliten mittels Kurven miteinander verbinden, so daß geschlossene Kreisläufe entstehen. Dadurch erscheinen uns diese visuellen Formen als direkter Ausdruck des zyklischen Konzeptes. In späteren Jahren wurde Krebs oft von Studenten gefragt, woher er denn gewußt habe, daß der Zitronensäurezyklus "im Uhrzeigersinn und nicht entgegengesetzt" ablaufe. Krebs erklärte dann, daß "das ganze Ding" nicht wörtlich zu nehmen sei, sondern lediglich ein Diagramm darstelle, in dem versucht wird, eine chemische Situation in ein Bild zu fassen. Als er erstmals 1932 den Harnstoffzyklus vorschlug, benutzte er weder das Wort Zyklus noch das Bild. Er schrieb auf Deutsch, bogte sich bei Meyerhof eine Wendung aus, die dieser benutzt hatte, als er den Kreislauf der Milchsäure beschrieben hatte und nannte das Ganze "Kreislauf des Ornithins." Kreislauf - dieses Wort wird gewöhnlicherweise mit "circulation" übersetzt, aber englischsprachige Biochemiker übersetzten Krebs' Bezeichnung als "Ornithine Cycle". Zu einer Zeit, als Krebs begann, selbst Englisch zu schreiben, war ihm die Entscheidung der Benennung bereits abgenommen worden. Außerdem zeigen seine Originalpublikationen den Prozeß als eine Folge von zwei gewöhnlichen linear verlaufenden chemischen Reaktionen (bald waren es drei, wenn man Citrullin als ein weiteres Stoffwechselprodukt hinzuzählt). Der Leser hatte zu beachten, daß eines der Produkte der zweiten Reaktion ebenfalls Reaktionsteilnehmer der ersten Reaktion ist. Das spezifische Muster, das später mit dem allgemeinen Konzept des Stoffwechsels verbunden wurde, kommt weder in Krebs' ersten verbalen Beschreibungen noch in seiner schematischen Darstellung vor. So ist nach meiner Auffassung zu erklären, daß er niemals der Meinung war, ein neues allgemeines Konzept gefunden zu haben (6).

Der Erfolg der Biochemiker nach 1930 beim Feststellen von Stoffwechselwegen und ihr Zusammenfügen zu einer einheitlichen "Übersichtskarte", hat dazu beigetragen, das frühere Wissen über den Stoffwechsel retrospektiv als fragmentarisch und rudimentär erscheinen zu lassen. Wie auch immer - die Grundlagen auf denen spätere Erfolge aufbauten wurden während der ersten drei Jahrzehnte unseres Jahrhunderts gelegt. Obwohl keine ausgedehnten Stoffwechselwege während dieser Zeit als sicher bekannt waren, waren viele der Charakteristika der später offenbarten Stoffwechselwege schon vorhersehbar - über die Typen von Reaktionen, die Regeln für die Aufstellung der Stoffwechselwege, eine Sammlung von speziellen Intermediärprodukten, die einen Platz im Reaktionsschema finden könnten und Kriterien für die Akzeptanz eines möglichen Intermediats war man sich zum großen Teil einig. Die ursprünglichen Erwartungen liefen darauf hin-

aus, daß jede Klasse von Nahrungsstoffen linear und unabhängig voneinander abgebaut wird und die Identifizierung von Intermediaten wie Essigsäure als gemeinsame Abbauprodukte von Fetten und Kohlenhydraten möglich ist. Außerdem wurde angenommen, daß nach früher Desaminierung Aminosäuren später ebenso abgebaut werden wie nicht-stickstoffhaltige Nahrungsstoffe - dies führte zu der Annahme, daß diese Stoffwechselwege sich überlappen. Die Biochemiker der zwanziger Jahre hatten ebenfalls Grund zu der Hypothese, daß Stoffwechselwege, in denen abgebaut wird, unterbrochen werden durch synthetisierende "Umwege".

Heute kann ich mich nur auf eine kurze Zusammenfassung beschränken und mich der Frage nach dem Ursprung des Stoffwechselzyklus zuwenden. Zwischen 1914 und 1920 entwickelte der schwedische Biochemiker Torsten Thunberg Methoden zur Identifizierung von Intermediaten, indem er potentielle Metaboliten zu Gewebeextrakten hinzugab und mit Methylenblau in Reagenzgläsern reagieren ließ. Basierend auf Heinrich Wielands Konzept der biologischen Oxidation als Dehydrogenierung, schien es, als könne nach dieser Thunbergschen Reaktion das Methylenblau in Abwesenheit von Sauerstoff als Akzeptor für die Wasserstoffatome, die vom Substrat abgespalten werden, fungieren. Auf diese Art suchte er vier Dicarbonsäuren aus - Bernsteinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure und Oxallessigsäure - ebenso wie Zitronensäure, Pyruvat, Essigsäure und verschiedene andere potentielle Intermediate des oxidativen Stoffwechsels. Essigsäure gab ein Rätsel auf, weil ihre Zusammensetzung nicht zu dieser Auffassung paßte, wenn man die Theorie Wielands zugrunde legte, daß zwei Wasserstoffatome übertragen werden müssen. Thunberg wich diesem Hindernis aus, indem er annahm, daß zwei Moleküle der Essigsäure, wobei jedes ein Wasserstoffatom überträgt, zu Bernsteinsäure synthetisiert wird (7).

Während der ersten Hälfte des nächsten Jahrzehnts, haben drei prominente Biochemiker - Wieland, Franz Knoop und ein Student Thunbergs mit Namen Gunnar Ahlgren - Vorschläge für eine hypothetische Reaktionsfolge gemacht, die auf den Thunbergschen Kriterien aufbauten. Obwohl im Detail verschieden, hat jeder die Serie von Dicarbonsäuren, Pyruvat und Essigsäure enthalten, die zusammen einen geschlossenen Kreislauf von Reaktionen bilden. Über Pyruvat und Essigsäure hat dieser Zyklus den oxidativen Abbau der Kohlenhydrate mit dem der Fettsäuren verbunden (8). Um 1930 haben die Forscher den Beweis für all diese Reaktionen gefunden mit Ausnahme der Schlüsselsynthese der Bernsteinsäure aus Essigsäure. Andere Varianten, zum Beispiel eine, in der Essigsäure ausgelassen wird, wurden ebenfalls vorgeschlagen (9). Als Krebs das Gebiet des Intermediärstoffwechsels betrat, war das Problem jedenfalls allgemein bekannt, weil das Thunberg-Knoop-Wieland-Schema, das für Pflanzen- und Tiergewebe gelten sollte, in der zeitgenössischen Fachliteratur heftig diskutiert wurde.

In seinem eigenen Rückblick zur Entdeckung des Krebszyklus hat Krebs sie als das Ergebnis eines "sehr langsamen evolutionären Prozesses" beschrieben, "der sich über fünf Jahre erstreckte (so weit ich selbst involviert war) und mit dem Jahre 1932 begann" (10). Seine Labortagebücher offenbaren, daß, obwohl die Erforschung des Problems, die ihn zu der Entdeckung führte, sich über fünf Jahre erstreckte, es keine kontinuierliche Studie war, sondern daß sie in verschiedene separate Nebenstränge zerfiel, die in ihrer Zielstellung verschieden waren. Zuerst wandte er sich in Freiburg der Frage zu, "was sind die Intermediate, die bei der Oxydation von Nahrungstoffen entstehen".

Was Krebs für seine unabhängigen Forschungen mitbrachte, die er zwei Jahre vorher in Altona begonnenen hatte, war kaum mehr als die großartigen experimentellen Methoden, die er im Labor Otto H. Warburgs erlernt hatte und die allgemeine Überzeugung, daß diese Methoden nützlich für das Studium von Stoffwechselprozessen sein würden. Diese Werkzeuge, Warburgs manometrische Methoden zur Messung der Respiration in isolierten Gewebeschnitten, ermöglichten es Krebs, präzise herauszufinden, ob ein möglicher Kandidat für den Stoffwechsel in dem wesentlichen Maße verbraucht wurde, um als "Mitglied" des Stoffwechsels angesehen zu werden. Seine eigene frühere Ausbildung auf dem Gebiet der organischen Chemie war nicht intensiv genug, um ihm zu erlauben, den Mechanismus der potentiellen Reaktionssequenzen aufzuklären. Konsequenterweise verfolgte er deshalb die Strategie, zu testen, ohne über die theoretischen Wahrscheinlichkeiten sehr nachzugrübeln, unter welchen Bedingungen eine gegebene Reaktion in den Geweben vorkommen könnte und experimentelle Beweise für ihr Vorkommen zu suchen. Die Schnelligkeit und quantitative Genauigkeit der Warburgschen Methoden paßten sehr gut in seine Strategie. Die meisten der Leitideen, die er für die Tests fand, entnahm er der aktuellen Literatur über das Fachgebiet, die er bekommen konnte. Auf diese Weise konnte er es in neun Monaten erreichen, von Routinetests auf der Basis früherer Theorien über die Synthese von Harnstoff in tierischen Geweben zur Entdeckung des Ornithin-Zyklus vorzudringen, was ihn 1932 zu einem "star" auf diesem Gebiet werden ließ.

Als er begann nach den Intermediaten für die Oxidation von Nährstoffen zu suchen - das war im Februar 1933 - war das erste was er versuchte, zu sehen, ob die Substanzen, die im Thunberg-Knoop-Wieland-Schema vorkommen die Atmung von Geweben erhöhen oder die Bildung von erwarteten Produkten verursachen. Dann wandte er sich der Theorie der  $\omega$ -Oxidation von Fettsäuren zu, die erst kurz vorher von einem dem holländischen Biochemiker namens Pieter Verkade entwickelt worden war (12). Kurz danach testete er, ob die Buttersäure entweder in "Keton-Körper", Acetessigsäure oder  $\beta$ -Hydroxybuttersäure umgewandelt wird, wie nach lange für richtig gehaltenen Theorien der Fettsäure-Oxidation vermutet

wurde. Seinen Schwerpunkt legte er dann auf die Untersuchung von Essigsäure und Brenztraubensäure als allgemein wichtigen Intermediaten, die in verschiedenen hypothetischen Reaktionsschemata involviert sind. Keine dieser Anstrengungen führte zu entscheidenden Resultaten. Indem Krebs ein Muster entwickelte, das typisch wurde für seinen wissenschaftlichen Stil, wechselte er beständig zwischen solchen Forschungsproblemen - abgelenkt von einer Idee, die ihm in den Sinn kam, schlug er eine Richtung ein, die nach einigen Versuchen aussichtslos erschien, kehrte aber oft zu ihr zurück, wenn er einer neuen Inspiration folgte. Im April 1933 wurden diese ersten "Vorstöße" auf dem größeren Gebiet der biologischen Oxidation von Nahrungsstoffen gestoppt, als Krebs auf Grund des Gesetzes zur Wiederherstellung des Berufsbeamtentums aus seinem Labor vertrieben wurde. Das war das Jahr, als Adolf Hitler in Deutschland Reichskanzler geworden war.

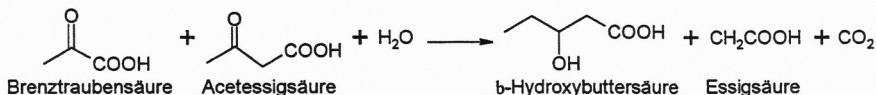
Die Reputation, die er sich bereits erarbeitet hatte, eröffnete ihm im Gegensatz zu vielen anderen, die wegen ihrer jüdischen Abstammung verfolgt wurden, die Möglichkeit, seine Forschungen außerhalb von Deutschland fortzusetzen. Nachdem er einige Verhandlungen geführt hatte, entschied er sich für das Angebot von Frederick Gowland Hopkins, ihm eine Stelle in der Abteilung für Biochemie in Cambridge, England, einzurichten, die unter Leitung von Hopkins eines der führenden Zentren auf dem Gebiet geworden war. Als er dort im Juni 1933 ankam, setzte er die Versuche fort, die er in Freiburg begonnen hatte. Er verfolgte jene Gruppe von Problemen, die mit der Oxidation von Nahrungsmitteln zusammenhängen - sie hatten ihn in Anspruch genommen, bevor er vertrieben worden war. Manchmal ging er über die Prüfung bereits existierender Theorien hinaus, und stellte sich neue Verbindungen zwischen Intermediaten vor. Zum Beispiel inspirierte ihn die Theorie von Verkade von der  $\omega$ -Oxidation von Fettsäuren dazu, einen Weg anzunehmen, auf welchem Buttersäure umgewandelt wird zu Keton-Körpern. Zitronensäure, lange bekannt als Stimulans der zellulären Atmung, war in zeitgenössischen Bemühungen nicht berücksichtigt worden bei dem Versuch, zusammenhängende Stoffwechselwege herzustellen, weil es keine chemisch einfachen Wege gab, den Abbau von Produkten mit den Reaktionen anderer möglicher Intermediate zu verknüpfen. Krebs bearbeitete diese Frage während des Sommers und schlug für sich selbst verschiedene mögliche Verbindungen vor, aber es schien so, als würden sie durch seine experimentellen Tests nicht bestätigt. An einem Punkt fand er den Beweis für zwei verschiedene Möglichkeiten der Bildung von Acetessigsäure - einen oxidativen, den anderen von Essigsäure aus - er verfolgte diese Möglichkeit für mehrere Wochen, erzielte aber nur widersprüchliche experimentelle Resultate. Im Dezember schien es so, als seien seine experimentellen Ansätze in eine Sackgasse geraten. Er sich fühlte, formulierte er später: "Ich lief wie gegen eine Mauer und probierte dann andere Dinge"

(14). Indem er zu Problemen des Aminosäurestoffwechsels zurückkehrte, auf die er seine früheren Erfolge begründet hatte, machte Krebs verschiedene wichtige Entdeckungen während der nächsten zwei Jahre, einschließlich der Synthese von Glutamin und einigen Schritten in Richtung Synthese von Harnsäure bei Vögeln (15). Nicht vor Frühling 1936, als er Cambridge verließ um eine längerfristige Stelle in Sheffield anzunehmen, kehrte er zurück zum Problembündel, das den oxidativen Stoffwechsel von Kohlenhydraten und Fettsäuren betraf und an dem seine Bemühungen im Jahre 1933 gescheitert waren.

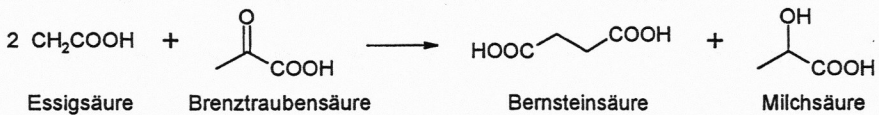
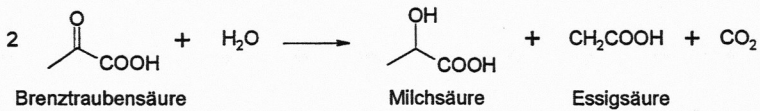
Indem er sich wieder diesen Fragen zuwandte, orientierte Krebs sein Interesse auf zwei neue wichtige Denkmuster über metabolische Reaktionen. Die "Dismutation-Reaktion" - in der zwei Moleküle so miteinander reagieren, daß eines von ihnen oxidiert, während das andere reduziert wird - ermöglichten einen attraktiven Mechanismus, um anaerobe Oxidationen zu erklären. Diese Reaktion war ursprünglich von Jacob Parnas und unabhängig davon von Frederico Battelli und Lina Stern im Jahre 1910 in Form der "Canizzaro Reaktion" vorgeschlagen worden - hierbei wird durch Dismutation von zwei Aldehyd-Molekülen die korrespondierende Säure und Alkohol produziert. In dieses Schema, das kurz danach für die alkoholische Gärung und Glykolyse vorgeschlagen wurde, waren analoge Dismutations-Reaktionen eingeschlossen. Im Jahre 1935 gab der Emden-Meyerhof-Stoffwechselweg, der zwei solcher Dismutations-Reaktionen beinhaltet, ein neues Beispiel für diese Form der anaeroben Oxido-Reduktion (16).

Im Jahre 1935 veröffentlichten Albert Szent-Györgyi und seine Mitarbeiter in Szeged, Ungarn, ihre neueste Version einer Theorie, nach der C4- Dicarbonsäure an einem Wasserstofftransport teilnimmt, in welchem Succinat oxidiert wird zu Fumarsäure und dann zu Oxalacetat, wobei letzteres hinterher eine "Überreduktion" zurück zum Succinat durchmacht. Diese Säuren bilden hierbei einen geschlossenen Zyklus, den Szent-Györgyi nicht als metabolischen Zyklus, sondern als katalytisches System beschrieb (17).

Indem er im Februar 1936 experimentell ein Schema prüfte, das 1910 für die Bildung von Aminosäuren durch den intermediären Schritt der Acetacetylaminosäure angenommen worden war, fand Krebs anstelle des Beweises für das Vorkommen einer Oxidoreduktion in Lebergewebe folgende Reaktion:



Während der nächste vier Monate fand er Beweise für verschiedene analoge Reaktionen, einschließlich der beiden folgenden:



Diese Funde erfreuten Krebs, weil sie versprachen, Licht ins Dunkel zu bringen - das lange gesuchte Kettenglied zwischen Fettsäuren und Kohlenhydratmetabolismus, konnte nun verbunden werden mit der Bildung von Ketonkörpern - außerdem konnte der Emden-Meyerhof-Weg der Glykolyse auf die noch nicht bestimmte oxidative Phase des Kohlenhydrat-Abbaus ausgedehnt werden. In ihrer Korrespondenz während des Sommers nahmen Krebs und ein jüngerer Mitarbeiter Bezug auf seine als "große Arbeit" bezeichneten Forschungen (18). Im Juli war er selbstbewußt genug, seine Ergebnisse in einem kurzen Artikel in "Nature" zu veröffentlichen - der mit den Worten begann: "Wir haben neue chemische Reaktionen in lebenden Zellen gefunden, die einige Schritte im Abbau von Kohlenhydraten repräsentieren." In dem Artikel beschrieb er drei erfolgreiche Oxidoreduktionen, eine davon war "überzeugend" belegt, die anderen zwei "versuchsweise formuliert", die er als Primärschritte für die Oxidation von Brenztraubensäure in Abwesenheit von molekularem Sauerstoff verantwortlich machte (19).

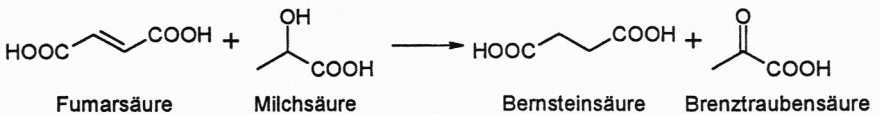
Von der Tatsache, daß Acetessigsäure in diesem Schema "bevorzugt reagiert", machte Krebs eine spätere Verbindung zwischen dem Abbau von Kohlenhydraten und der Bildung von Keton-Körpern abhängig. Er empfahl ein System, in welchem Acetessig- und  $\beta$ -Hydroxybuttersäure als Carrier für molekularen Sauerstoff agieren und letzteren zu Bernsteinsäure transportieren. Er stellte die Relation zwischen den beiden Ketonkörpern in einem Schema dar, das der Illustration eines Zyklus ähnelte, das er aber nicht als einen Zyklus bezeichnete. Als er dieses Schema im Jahre 1977 mit mir diskutierte, würdigte er Szent-Györgyis Schema des Wasserstoff-Transport-Systems, das ihn zu seinem eigenen Sauerstoff-Transportsystem inspiriert hatte (20).

In einer Zusammenfassung seiner Schlußfolgerungen schrieb Krebs, daß "die oxidative Bildung von Bernsteinsäure aus Brenztraubensäure schon von früheren Forschern diskutiert worden (ist). Das neue Merkmal ist der Beleg dafür, daß diese Oxidation bewerkstelligt wird durch anaerobe Oxidoreduktionen" (21). Das Ausmaß des Krebschen Anteils ist durch seine prägnanten, sorgfältig quali-

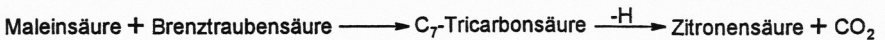


fizierten Äußerungen nicht unmittelbar belegt. Weil Succinat für so lange Zeit als "Schlüsselintermediat" im oxidativen Stoffwechsel angesehen worden war und weil es schon verbunden war mit den Dicarbonsäure-Serien, hoffte Krebs ein integratives Muster des Stoffwechselweges aufzuzeigen, dessen Bedeutung später der des Krebs-Zyklus gleichgestellt wurde. Was ich hier betonen möchte ist, daß "der neue Charakterzug", den er vorstellte, nicht der metabolische Zyklus war, sondern eine lineare Sequenz der Oxidoreduktion, oder Dismutationsreaktion.

Während des verbleibenden Sommers und im Herbst dehnte Krebs seine Experimente über den Mechanismus des Kohlenhydrat-Abbaus auf andere Gewebe und Organismen aus, indem er speziell den Stoffwechsel von Bakterien mit dem von höheren Tieren verglich. Er fand weitere Belege für die fundamentale Brenztraubensäure-Dismutation und identifizierte eine Reihe von zusätzlichen Reaktionen, die jenen Typ von Oxido-Reduktionen stützten, den er in seinem in der Zeitschrift "Nature" veröffentlichten Artikel beschrieben hatte. Unter diesen betonte er, daß die Reaktion



eine wichtige Rolle im Stoffwechsel spielen könnte. Indem er wieder zu der Frage zurückkehrte, wie die Zitronensäure in einen größeren Zusammenhang eingeordnet werden könnte, dachte er sich zwei mögliche Dismutationsreaktionen aus, von denen man erwarten konnte, daß sie die Entstehung von Tricarbonsäuren herbeiführen, deren Rolle durch bisher existierende Schemata nicht erklärt werden konnte. Eine dieser ins Auge gefaßten Möglichkeiten war:



Als die Anzahl der Reaktionen, für deren Existenz er mehr und mehr Beweise sammeln konnte, immer größer wurde, wurde der ursprünglich scharfe Umriß des Mechanismus, den Krebs im Juli vorgeschlagen hatte, immer diffuser. Die Daten, die er erhielt - meist Vergleiche der Quantitäten der Reaktionsteilnehmer, die in den Geweben verbraucht werden und jener der Produkte, welche die stöchiometrischen Verhältnisse in der studierten Reaktion ausdrücken - erlaubten oft nicht mehr als eine Interpretation. Als er seine Ansichten im Oktober und November in verschiedenen Vorträgen darstellte, waren seine Ideen weniger konzentriert und stellten im Vergleich zur Zeit von vor einigen Monaten mehr einen vorläufigen Versuch dar. Er war sehr daran interessiert, herauszufinden, ob

ein einzelner Stoffwechselweg existiert, der mit der anaeroben Glykolyse und dem oxidativen Abbau von Kohlenhydraten zusammenhängt, oder ob es eine Gruppe von analogen Oxido-Reduktionen gibt. Nunmehr stark beeinflusst von Szent-Györgyis Konzept des katalytischen Wasserstofftransport-Mechanismus, glaubte Hans Krebs, daß er den Beweis gefunden hat für ein zusätzliches System, das in analoger Weise funktioniert. Er präsentierte den Beleg dafür, daß Zitronensäure ebenfalls durch die schon früher beschriebene Dismutations-Reaktion geformt wird, aber weil die Bildungsraten der Formation nicht groß genug waren, um als ein Hauptweg des oxidativen Metabolismus zu gelten, behandelte er es als Nebenreaktion. Er war unfähig, eine Reaktionsfolge vorzuschlagen, in der Zitronensäure später abgebaut wird.

Realistischerweise faßte er den Stand seiner Forschungen so zusammen: "Der Beleg für den Teil des Schemas ist schlüssig. Nicht einleuchtend gezeigt werden konnte die Dismutation zwischen Glycerinaldehyd und Maleinsäure, und es bleibt zweifelhaft, ob die ganze Oxidation der Brenztaubensäure über die Bernsteinsäure vor sich geht. Das Schema ist unvollständig in dem Sinne, daß es nicht die Zitronensäuresynthese enthält. Es ist vorher noch mehr Forschungsarbeit zu leisten, die Rolle dieser Seitenreaktion zu erklären, bevor sie in das Schema eingeordnet werden kann (22). Nicht ein einziges Mal während allen Diskussionen des Schemas, die während dieser Periode stattfanden und von denen Aufzeichnungen erhalten geblieben sind, kam Krebs zu metabolischen Zyklen zurück.

Unklar darüber, wie er sein Schema komplettieren soll, gab Krebs eine klare Erklärung für das starke Interesse, das ihn bewog, sich auf diese Forschung zu konzentrieren. Während des chemischen Prozesses in der lebenden Zelle - so erklärte er es in einer seiner Vorlesungen - ist der Abbau von Kohlenhydraten von speziellem Interesse weil er die Hauptquelle der Energie darstellt, die für die Aufrechterhaltung des Lebens nötig ist. Obwohl es nicht immer klar ist, warum lebende Zellen Energie benötigen,

können wir annehmen, . . . daß der Verbrauch von Energie eine inhärente Eigenschaft der lebenden Materie ist und es wird augenfällig, daß das Studium der energieliefernden Reaktionen von größtem, man kann sagen, fundamentalem Interesse für jene ist, die die Natur des Lebens studieren. (23)

Dieses Statement drückt nicht nur seine Motivation aus, warum er seine Energie in einem kritischen Stadium seiner Karriere konzentrieren wollte, sondern auch den Ausblick, der sich durch seine wissenschaftliche Arbeit zog. Als Biochemiker war er niemals primär an chemischen Substanzen interessiert oder dem Mechanismus um seiner selbst willen, sondern dachte immer darüber nach, wie sie zusammenwirken und einen biologischen Zusammenhang ergeben.

Während des Winters und des Frühlings 1937 setzte Krebs seine Datensammlung über die anaerobe Dismutations-Reaktionen der Keton- und Dicarboxylsäuren in Bakterien und tierischen Geweben fort. Je solider sich sein Beweis für deren Existenz entwickelte, um so restriktiver wurden die Schlußfolgerungen, die er zog. Er versuchte nicht länger, die individuellen Reaktionen in ein Gesamtschema einzuordnen, oder in Anspruch zu nehmen, daß er "primäre Schritte" im oxidativen Abbau von Kohlenhydraten gefunden hat. Jetzt stellte er nur noch fest, daß diese Reaktionen "scheinbar eine Rolle spielen im normalen oxidativen Abbau von Kohlenhydraten, Fetten, und des Carbonsäureskelettes von Aminosäuren" (24). Das allgemeine Bild, das er bis 1936 im wesentlichen konstruiert hatte, schien sich in Reaktionstypen und Typen von Organismen aufzulösen.

Während seine Forschungen einerseits immer komplexer, andererseits routinierter wurden, geriet ihm in der dritten Aprilwoche ein kurzer Artikel von Carl Martius und Franz Knoop in die Hände, der in der "Zeitschrift für Physiologie" veröffentlicht worden war und in dem ein vorläufiger Bericht über eine neue Stoffwechselreaktion für den Abbau von Zitronensäure in tierischen Geweben gegeben wurde. Basierend auf dem allgemeinen Wissen von Martius über den Mechanismus von organischen Reaktionen und Analogien zu der bereits bekannten Reaktionsfolge der Dicarboxylsuccinat-Oxalacetat-Reaktionskette, die durch einen einfachen qualitativen Enzymtest bestätigt wurden, der dem ähnlich ist, den Thunberg früher benutzt hat, führte die angenommene Reaktionsfolge von der Zitronensäure über cis-Aconitat, Iso-Zitronensäure und Oxalbernsteinsäure zur  $\alpha$ -Ketoglutarinsäure. Letztere war mit der Succinat-Oxalacetat-Kette verbunden (25).

Dieser Artikel machte auf Krebs großen Eindruck. Hatte er bereits im vorangegangenen Herbst gezeigt, daß die Dismutations-Reaktion der Brenztraubensäure mit Maleinsäure oder Oxallessigsäure Zitronensäure in tierischen Geweben produziert, so konnte er nun sehen, daß dieser Prozeß keine Nebenreaktion ist. Der Abbau von Zitronensäure wurde auf einem anderen Weg rückgängig gemacht, und erfolgte in Richtung auf die verschiedenen Verbindungen des "Hauptstromes" des oxidativen Metabolismus, von dem aus sie produziert worden waren. Ein solcher geschlossener Ring war der Definition nach ein Zyklus.

Während einiger weniger Tage waren Hans Krebs und sein Forschungsassistent William Arthur Johnson in der Lage, dieses Ergebnis zu bestätigen - sie injizierten Zitronensäure in Taubenbrustgewebe zusammen mit bekannten Inhibitoren der Ketoglutarinsäure und Bernsteinsäure-Oxidation, die ihren aeroben Abbau in diese beiden Intermediaten hervorrief. Am 4. Juni fand Johnson heraus, daß Oxallessigsäure allein, und in einer höheren Rate als ihre Kombination mit Brenztraubensäure, anaerob Zitronensäure produziert. Krebs gab deshalb seine frühere Idee

auf, daß dieser Teil des Zyklus aus einer Dismutations-Reaktion besteht. Es war bewiesen, daß die Oxalessigsäure sich mit zwei zusätzlichen Kohlenstoffatomen aus einigen anderen Intermediärprodukten vereinigen mußte, um eine Verbindung zu erzeugen, die 6 Kohlenstoffatome hat, nämlich Zitronensäure, aber er ließ ihre Identifizierung offen, nannte den Stoff lediglich "Triose". Drei Tage später maß Johnson den Effekt einer kleinen Menge Zitronensäure auf die Atmung von Gewebe und fand, daß der "zusätzlich" absorbierte Sauerstoff einen Betrag überstieg, der größer als 2 : 1 der Menge war, die nötig ist, um Zitronensäure völlig zu oxidieren. Dieses Resultat zeigte Krebs, daß Zitronensäure nicht nur oxidiert wurde, sondern ebenfalls einen katalytischen Effekt auf andere Oxidationen ausübte. Er interpretierte die Resultate so, daß die abgebaute Zitronensäure in einem zyklischen Prozeß regeneriert wird. Jetzt erschienen ihm die Belege überzeugend genug, so daß er schnell eine kurze Veröffentlichung schrieb und an "Nature" schickte (26). In der Zeit, die verstrichen war seitdem er den Artikel von Martius und Knoop gesehen hatte, hatte er eine neue Richtung eingeschlagen - dies war nicht länger als sechs Wochen her. Von den vier Jahren und vier Monaten, die seitdem vergangen waren, als er das erste Mal darüber nachgedacht hatte, die Intermediate in der Oxidation von Nahrungsmitteln zu identifizieren, hatte er lediglich in den letzten Wochen intensiv nach einem Zyklus gesucht.

Meine Rekonstruktion der historischen Forschung, die zur Entdeckung des Krebszyklus führte, weist darauf hin, daß Krebs auf dieses Gebiet nicht durch eine tiefe, neue Einsicht kam und seine größte Leistung keinesfalls revolutionär war. Ein zyklisches Schema - welches, wenn es hätte bewiesen werden könnte, denselben Platz einnehmen würde den heute der Zitronensäurezyklus einnimmt - war bereits in der Literatur des Gebiets bekannt, als er seine Forschungsarbeit begann. Während der Jahre, in denen er an diesem Problem gearbeitet hatte, hatten einige seiner zeitgenössischen Biochemikerkollegen ihre Forschungen zu Varianten des Thunberg-Wieland-Knoop-Zyklus fortgesetzt. Inzwischen war aber Krebs von einem anderen Modell beeinflusst worden, dem Emden-Meyerhof-Glykolyse-Stoffwechselweg, und den Charakteristika, die diese sukzessive anaerobe Oxido-Reduktion-Reaktion zeigt. Nur im letzten Schritt der Suche nach der Stoffwechselbilanz des oxidativen Abbaus der Kohlenhydrate konzentrierte er seine Aufmerksamkeit auf die Hypothese, daß es sich um einen Zyklus handelt. Die meisten der Kettenglieder des zyklischen Stoffwechselweges - nicht nur die Idee eines geschlossenen Kreislaufs, sondern auch die beiden Reaktionsfolgen, die ihn zusammen einschließen - wurden von anderen beigesteuert. Nachdem er mehr als ein Jahr lang vergeblich versucht hatte, das Problem nach einem anderen Muster zu bearbeiten, benötigte er nur wenige Wochen, um das zyklische Bild zu komplettieren, das diese Elemente beigesteuert haben.

Diese Korrektur der herkömmlichen Meinung, daß der Krebszyklus ein völlig neues Konzept darstellt, schmälert nicht die Bedeutung der kreativen Leistung von Krebs. Es kann lediglich dazu beitragen, unsere Vorstellungen von der Kreativität selbst zu korrigieren. Unser Glaube an "große Momente" der Einsicht, oder "Heureka-Augenblicke", unser verbreitetes Bild des heroischen Wissenschaftlers der, unverstanden von den meisten seiner Zeitgenossen, bedeutende private Visionen verfolgt, der Vergleich des revolutionären Wandels zum Gestaltwandel, in dem einige Aspekte der wissenschaftlichen Welt nun von einem völlig anderen Gesichtspunkt als vorher gesehen werden, sind, wie ich glaube, absolut unrealistisch oder nicht repräsentativ für den Prozeß des wissenschaftlichen Umschwungs.

Die Kreativität in der wissenschaftlichen Arbeit von Hans Krebs äußert sich nicht so sehr in großen Visionen, als vielmehr in der disziplinierten Art, in der er vorgeht, dem Selbstvertrauen, mit dem er zentrale Probleme seines Fachgebiets anpackte. So kam er auf der hartnäckigen Suche nach der Deutung von Widersprüchen, die seinen Weg säumten, zu Lösungen. Sehr belesen, mit einem hervorragenden Gedächtnis ausgestattet für das, was er gesehen oder gehört hat, war er fähig jede Anregung aufzunehmen, die ihm zu einer Antwort führen konnte. Sein "scanner", der ihm von einer Idee zur nächsten führte, war gut gerüstet, um, wie er es selbst sah, "seinen Weg in der Dunkelheit zu finden." Manchmal erschien seine Forschung als Routine, der es an Voraussicht fehlte. Aber wenn er etwas fand, das unerwartet war und seinem Denken eine neue Richtung gab, war seine Findigkeit so groß, daß sie von anderen Kollegen auf seinem Gebiet nicht übertroffen werden konnte. Die Entdeckung des Krebszyklus revolutionierte nicht das Gebiet des Intermediärstoffwechsels. Die Leistung besteht darin, daß die Erwartungen der letzten dreißig Jahre erfüllt wurden, jene Reaktionsketten zu finden, die von den Nahrungsmitteln zu den Endprodukten des Lebensprozesses führen, die in den Körpergeweben vorkommen.

Die Entdeckung des Zitronensäurezyklus im Jahre 1937 formte die Arbeitsrichtung, der sich Krebs in den nächsten zwei Jahrzehnten zuwandte. In den ersten Jahren war er davon in Anspruch genommen, den Beleg dafür zu erbringen, wie allgemeingültig der Zyklus für tierische Gewebe, Pflanzen und Mikroorganismen ist, und ähnliche Fragen. Teilweise begann er in einem weiteren Sinne über die Bedeutung der zwei Zyklen, die er entdeckt hatte, nachzudenken und über ihre biologische Bedeutung. Seine ersten Überlegungen hierzu veröffentlichte er 1947 in einem Artikel, der die Überschrift trug "Cyklische Prozesse in der lebenden Materie". Dort definierte er metabolische Zyklen, indem er sie von chemischen Reaktionen unterschied, von enzymatischen Zyklen, zyklischen Prozessen, die in der unbelebten Welt vorkommen. "Der metabolische Zyklus", so schlußfolgerte er, "scheint speziell in der lebenden Welt vorzukommen" (27).

Indem er sich selbst fragte, ob es möglich sei, "in den Zyklus einige Bedeutung hineinzulesen", schlußfolgerte Krebs, daß "irreversible Reaktionen von zyklischem Charakter das Gleichgewicht in der lebenden Welt weniger in Unordnung bringen als nichtzyklische (irreversible) Reaktionen." Vielmehr dachte er, daß wenn man einen Zyklus wie zum Beispiel den Zitronensäurezyklus durch eine alternative nichtzyklische Sequenz ersetzen würde, es unmöglich wäre, eine zu erfinden, die nicht mehrere verschiedene Typen von Reaktionen erfordern würde.

Insofern hatte der Zitronensäurezyklus, obwohl er andererseits auch komplex war, eine "Simplizität, die in der 'Papier-Chemie'<sup>1</sup> ihresgleichen suchen müßte". Basierend auf der Annahme, daß "chemische Substanzen und chemische Reaktionen, die in lebenden Organismen vorkommen, für gewöhnlich nicht zufällig sind und bestimmten Zwecken dienen", glaubte er schlußfolgern zu können, daß "wenn lebende Materie sehr oft zyklische Mechanismen enthält . . . diese ihren Erfordernissen" bestens angepaßt sind (28).

Nicht zufrieden mit seinen bisherigen Versuchen auf diese Fragen eine Antwort zu finden, bemühte sich Krebs bis zum Ende seiner wissenschaftlichen Laufbahn, die Bedeutung der Stoffwechselzyklen herauszufinden. Im Jahre 1980, während einer Teegesellschaft in Oxford, äußerte der Chemiker Jack Baldwin den Gedanken, daß der Zitronensäurezyklus nötig ist, weil ein Molekül Essigsäure nicht dehydrogeniert werden kann ohne zuerst an einem Synthese-Prozeß teilzunehmen. Diese Idee war nicht wirklich neu. Sie war schon von Thunberg im Jahre 1920 geäußert worden und hatte zum Thunberg-Wieland-Knoop-Schema geführt. Trotzdem regte Baldwins Kommentar Krebs dazu an, auf neue Weise über folgende Frage nachzudenken: "Warum sind metabolische Zyklen, so wie der Zitronensäurezyklus, aus der Evolution hervorgegangen?" Im Jahre 1980 konnten solche Fragen auf einem viel genaueren Wissen um integrative Strukturen des Metabolismus basieren, die "Energie in einer Form liefern, die von lebenden Zellen genutzt werden kann". Der meist überlegene Mechanismus für diesen Zweck, wandte Krebs ein, würde der sein, der den höchsten Betrag an ATP liefert. "Wenn freies Acetat im Zitronensäurezyklus oxydiert wird dann ergibt das einen Nettogewinn von 10 Pyrophosphatbindungen an ATP." Der einzige chemisch plausible Stoffwechselweg für einen direkten Abbau von Acetat kann nicht mehr als sechs ATP-Moleküle erbringen. Wenn eine direkte Oxidation nicht mit einem indirekten Stoffwechselweg konkurrieren kann, so ist der einzige und effiziente Weg die zyklische. Obwohl das Molekül, mit welchem das Acetat in Berührung

<sup>1</sup> Diesen Begriff prägte Hans Krebs für chemische Überlegungen, die sich nicht auf Experimente stützen.

kommt, durch den Zyklus regeneriert wird, wird es verbraucht und muß in einem neuen, energieverbrauchenden Prozeß neu produziert werden (29).

Krebs sah in dieser Art der Ursachenforschung den Start für ein insgesamt neues Forschungsabenteuer, das sich auf die Frage konzentriert "mit welcher Bestimmtheit haben sich Stoffwechselwege entwickelt?" Er verfolgte dieses Problem bis zu seinem Tode im September 1981.

Biochemiker haben recht, wenn sie den Namen von Hans Krebs mit einem allgemeinen Konzept des Stoffwechselzyklus verbinden. Niemand hat länger und tiefer über die Signifikanz seines Denkmusters für die lebende Welt nachgedacht. Aber er fand nicht deshalb die ersten zwei wichtigen Stoffwechselzyklen, weil er einige besondere Einsichten über ihre generelle Natur hatte. Vielmehr dachte er tief über die generelle Natur des metabolischen Zyklus nach, weil er zuerst zwei Stoffwechselzyklen von besonderer Wichtigkeit gefunden hatte. Dies war typisch für seinen wissenschaftlichen Stil im allgemeinen. In seiner unermüdlichen experimentellen Arbeit korrigierte er seine Gedanken immer wieder, indem er einfache Ideen im Labor testete.

- \* Überarbeitete Version der Karlson-Lecture auf der Vortragsstagung der Fachgruppe Geschichte der Chemie am 13. März 1997 in Marburg; deutsch von Petra Gentz-Werner, Berlin.
1. "Medicine's Living History" in: *Medical World News*, 15(1974), 39-44, S. 42-43.
  2. Hans Adolf Krebs and William Arthur Johnson, "The Role of Citric Acid in Intermediate Metabolism in Animal Tissues" in: *Enzymologia*, 4(1937), 148-156, S. 156.
  3. Albert L. Lehninger, *Principles of Biochemistry* (New York 1982), S. 443.
  4. Sir Hans Kornberg and D. H. Williamson, "Hans Adolf Krebs: 1900 - 1981" in: *Biographical Memoirs of the Royal Society*, 30(1984), 351-385, S. 378.
  5. Frederic Lawrence Holmes, *Hans Krebs: The Formation of a Scientific Life. 1900-1933* (New York 1991); *Hans Krebs. Volume 2, Architect of Intermediary Metabolism*, Ibid., 1993.
  6. Hans Adolf Krebs, Frederic Lawrence Holmes, Tonbandprotokoll, 7. September 1976; Hans Adolf Krebs und Kurt Henseleit, "Untersuchungen über Harnstoffbildung im Tierkörper" in: *Klinische Wochenschrift*, 11(1932), S. 757-759.
  7. Torsten Thunberg, "Zur Kenntnis des intermediären Stoffwechsels und der dabei wirksamen Eynzyme" in: *Skandinavisches Archiv für Physiologie*, 40(1920), S. 1-91.
  8. Gunnar Ahlgren, "Sur le champ d'action des déshydrogenases musculaires" in: *Acta Medica Scandinavia*, 57(1923), S. 508-513; Franz Knoop, "Wie werden unsere Hauptnährstoffe im Organismus verbrannt und wechselseitig übergeführt?" in: *Klinische Wochenschrift*, 2(1923), S. 60-63; Heinrich Wieland, "Mechanismus der Oxydation und Reduction in der lebenden Substanz" in: *Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere*, hrsg. von Carl Oppenheimer, (Jena 1925), Bd. II, S. 264.
  9. Erich Toennisen und E. Brinkman, "Über den oxydativen Abbau der Kohlenhydrate im Säugetiermuskel, insbesondere über die Bildung von Bernsteinsäure aus Brenztraubensäure" in: *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 187(1930), S. 137-159.

10. Hans Adolf Krebs, "The History of the Tricarboxylic Acid Cycle" in: *Perspectives in Biology and Medicine*, 14(1970), 154-170, S. 154.
11. Hans Adolf Krebs, Frederic Lawrence Holmes, Tonbandprotokoll, 2. Mai, 1977.
12. Pieter Eduard Verkade et al., "Untersuchungen über den Stoffwechsel. I" in: *Proceedings, Koninklijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam*, 35(1932), S. 251-266.
13. Diese und die folgenden Zusammenfassungen des Erkenntnisfortschrittes von Krebs werden anhand seiner erhaltenen Labortagebücher rekonstruiert. Die Tagebücher befinden sich im Nachlaß Krebs der Universitätsbibliothek in Sheffield.
14. Hans Adolf Krebs, Frederic Lawrence Holmes, Tonbandprotokoll, 2. Mai, 1977.
15. Hans Adolf Krebs, "The Synthesis of Glutamine from Glutamic Acid and Ammonia, and the Enzymic Hydrolysis of Glutamine in Animal Tissues" in: *Biochemical Journal*, 29(1935), S. 1951-1968; Norman Lower Edson, Hans Adolf Krebs and Alfred Model, "The Synthesis of Uric Acid in the Avian Organism: Hypoxanthine as an Intermediary Metabolite" in: *ibid.*, 30(1936), S. 1380-1385.
16. Jakob Parnas, "Ueber fermentative Beschleunigung der Cannizaroschen Aldehydulagerung durch Gewebssäfte" in: *Biochemische Zeitschrift*, 28(1910), S. 274-294; Federico Batelli und Lina Stern, "Die Aldehydase in den Tiergeweben" in: *ibid.*, 29(1910), S. 130-151; Otto Meyerhof und W. Kiessling, "Über den Hauptweg der Milchsäurebildung in der Muskulatur" in: *ibid.*, 283(1936), S. 83-113.
17. E. Annau, Ilona Banga, B. Gözsy, St. Huszák, B. Straub und Albert Szent-Györgyi, "Über die Bedeutung der Fumarsäure für die tierische Gewebsatmung" in: *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 236(1935), S. 1-68.
18. Hans Adolf Krebs an Norman Edson, 23. Juli 1936; Norman Edson an Hans Adolf Krebs, 24. August 1936, Krebs Collection, Sheffield University Library.
19. Hans Adolf Krebs, "Intermediate Metabolism of Carbohydrates" in: *Nature*, 138(1936), 288-289.
20. Hans Adolf Krebs, Frederic Lawrence Holmes, Tonbandprotokoll, 13. Juli, 1977.
21. Krebs, "Intermediate Metabolism", S. 288-289.
22. Hans Adolf Krebs, "The Oxidative Breakdown of Carbohydrates", unveröffentlichtes Manuskript, Krebs Collection, Sheffield University Library.
23. Hans Adolf Krebs, "Biological Breakdown of Carbohydrates", unveröffentlichtes Manuskript, Krebs Collection, Sheffield University Library.
24. Hans Adolf Krebs und William Arthur Johnson, "Metabolism of Ketonic Acids in Animal Tissues" in: *Biochemical Journal*, 31(1937), 645-660, S. 645.
25. Carl Martius und Franz Knoop, "Der physiologische Abbau der Citronensäure" in: *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 246(1937), S. I-II.
26. Hans Adolf Krebs und William Arthur Johnson, "The Role of Citric Acid in Intermediary Metabolism in Animal Tissues", unveröffentlichtes Manuskript vom 10. Juni 1937. Die Arbeit war von *Nature* nicht angenommen worden. Die erste Publikation der Entdeckung erfolgte in der Zeitschrift *Enzymologia*. Vgl. FN 2.
27. Hans Adolf Krebs, "Cyclic Processes in Living Matter" in: *Enzymologia*, 12(1947), S. 88-100.
28. *Ibid.*, S. 97-98. Den Begriff "Papier-Chemie" prägte Krebs für chemische Überlegungen, die sich nicht auf Experimente stützen.
29. Jack Baldwin and Hans Krebs, "The Evolution of Metabolic Cycles" in: *Nature*, 291(1981), S. 381-382.