

PRAEMIA

Nobelpreise 1964 für Physik, Chemie und Medizin

Der *Nobelpreis 1964 für Physik* wurde gemeinsam dem Amerikaner

Charles Hard Townes

und den beiden Russen

Nikolai Gennadievich Basov**und Aleksander Michailovič Prochorov**

verliehen und zwar in Anerkennung ihrer grundlegenden Arbeiten auf dem Gebiete der Quantenelektronik, die zur Herstellung von Oszillatoren und Verstärkern nach dem Maser-Laser-Prinzip geführt haben.

CHARLES HARD TOWNES wurde 1915 in South Carolina (USA) geboren. Er war Professor der Physik an der Columbia-Universität in New York, als er gemeinsam mit seinen Mitarbeitern die ersten Maser-Resultate publizierte und später die gleichen Prinzipien auf dem Gebiete des sichtbaren Lichtes anwandte.

NIKOLAI GENNADIEVIČ BASOV wurde 1922 geboren und kam nach seiner Ausbildung in Moskau 1948 an das dortige Lebedev-Institut für Physik der Akademie der Wissenschaften, wo er jetzt Professor ist.

ALEKSANDER MICHAILOVIČ PROCHOROV wurde 1916 geboren, studierte an der Leningrader Universität und kam 1946 an das Lebedev-Institut in Moskau, wo auch er jetzt Professor ist.

Unabhängig von TOWNES haben die beiden letzteren gemeinsam ganz ähnliche Ideen entwickelt. Ihre erste Publikation¹ darüber erschien im gleichen Jahr (1954) wie die von TOWNES². Die Arbeiten der drei mit dem Nobelpreis ausgezeichneten Physiker fassen auf Erkenntnissen über spontane und erzwungene Emission elektromagnetischer Strahlung in Form von Energie-Quanten, die EINSTEIN 1917 veröffentlicht hat.

Um eine Strahlung aussenden zu können, muss vorher das Medium z. B. durch Absorption von Strahlung passender Frequenz angeregt werden, d. h. es müssen Elektronen aus dem Grundniveau in höhere Energiezustände «angehoben» werden. Normalerweise erfolgt die Emission der Strahlungsquanten von einzelnen unabhängigen Atomen und Molekülen dadurch, dass die «angehobenen» Elektronen nach statistischen Gesetzen in tiefere Niveaus «zurückfallen». Diese sogenannte spontane Emission besteht also aus vielen Elementarwellen, die unter sich weder in der Phase noch in der Fortpflanzungsrichtung irgendeine Beziehung haben.

Parallel zum Vorgang der spontanen Emission gibt es als exakte Umkehrung der Absorption die sogenannte erzwungene (stimulierte) Emission, bei der die Rückkehr aus dem angeregten Zustand unter direktem Einfluss eines Strahlungsfeldes stattfindet, dessen Frequenz (ν) auch wieder genau der Energiedifferenz (ΔE) zwischen den zwei betrachteten Niveaus entsprechen muss ($\nu = \Delta E/h$). Gelingt es auf irgendeine Weise, die Besetzungszahl des höheren Niveaus – im Gegensatz zum thermodynamischen Gleichgewicht – grösser zu machen als diejenige des tieferen (sog. Inversion der Besetzungszahlen), so kann unter geeigneten Versuchsbedingungen eine *Strahlungslawine* infolge des Prozesses der erzwungenen Emission auftreten: schwache Strahlung passender Frequenz, die von der spontanen Emission oder einem willkürlichen Eingangssignal herrühren kann, wird die ersten Atome zu stimulierter Emission zwingen, was wiederum

eine Erhöhung der Intensität des stimulierenden Strahlungsfeldes bedeutet. Da die erzwungene Emission selbst proportional der Energiedichte des stimulierenden Strahlungsfeldes ist, wird unter geeigneten Versuchsbedingungen dieser Verstärkungs- oder Selbsterregungsprozess eine *Strahlungslawine* hoher Intensität auslösen. Diese stellt eine makroskopisch kohärente elektromagnetische Welle mit wohldefinierter Richtung dar.

Der Grund, dass diese Erkenntnisse nicht schon vor einigen Jahrzehnten experimentell bestätigt und technisch angewendet wurden, dürfte wohl in der mangelhaften Entwicklung des experimentellen Rüstzeugs zu suchen sein. Gestützt auf die Möglichkeiten der während des Zweiten Weltkrieges hochentwickelten Mikrowellentechnik konnten die früheren Erkenntnisse zu Beginn der 50er Jahre wieder aufgegriffen werden.

Es wurde eine Anordnung aufgebaut, bei der die Ammoniakmoleküle eines Molekülstrahles je nach dem Anregungszustand getrennt werden können und die abseparierten angeregten Moleküle in einen Mikrowellenresonator eingestrahlt werden. Die wegen des Überschusses an Molekülen im oberen Energieniveau einsetzende erzwungene Emission gibt Anlass zu Verstärkung oder Selbsterregung von Strahlung bei $2,387 \cdot 10^{10}$ Hz in Form einer sehr scharfen Spektrallinie. Damit war die heute unter dem Namen Maser bekannte Anordnung erfunden. Maser ist die Abkürzung für 'Microwave amplification by stimulated emission of radiation'.

Während der 10 Jahre, die nun seit den Publikationen von TOWNES et al. einerseits und PROCHOROV und BASOV andererseits vergangen sind, gab es eine stürmische Entwicklung in vielen Forschungslaboratorien der Welt.

Die Resultate, die diese Entwicklung für das Mikrowellengebiet brachte, sind Oszillatoren mit absolut sehr genau festgelegter Frequenz, die sogenannten Atomuhren und Verstärker mit besonders geringem Stör-Rauschen, wie man sie für den Empfang extrem schwacher Radiosignale benötigt.

Aus der Theorie der stimulierten Emission folgt, dass das Intensitätsverhältnis der stimulierten zur spontanen Emission für höhere Frequenzen stark abnimmt. Durch Anwendung spezieller experimenteller Kunstgriffe ist es trotzdem auch im Gebiet des sichtbaren Lichtes und des Infraroten gelungen, intensive erzwungene Emission zu realisieren. Hierfür wurde der zum Maser analoge Begriff Laser geprägt.

Für die Anwendungen bedeutet die Erzeugung der erzwungenen Schwingung bei optischen Frequenzen einen besonders wichtigen Schritt. Hatte man bei den Mikrowellen bereits anderweitige kohärente Oszillatoren, wenn auch nicht mit der spektralen Reinheit, die der Maser brachte, so war für optische Frequenzen die Kohärenz der Wellen etwas völlig Neues.

Heute gibt es bereits viele Anordnungen, die den Laser-Effekt zeigen, wobei z. B. Rubin, Neodymglass, Edelgase und einige Halbleiter als aktive Medien verwendet werden. Das emittierte Licht zeichnet sich dabei neben der Kohärenz und Farbreinheit besonders durch Intensität und Bündelungsschärfe aus.

¹ N. G. BASOV und A. M. PROCHOROV, J. exp. Theoret. Phys. USSR 27, 431 (1954).

² J. P. GORDON, H. J. ZEIGER und C. H. TOWNES, Physical Rev. 95, 282 (1954).

Anwendungen der Laser-Strahlung zeichnen sich auf zahlreichen Gebieten ab. Als Beispiel seien die Fernmelde-technik, Materialbearbeitung und -prüfung, Raman-spektroskopie, Augenheilkunde und Cytologie genannt.

Da ein Laser erstmalig 1960 (Maiman) zum Funktionieren gebracht werden konnte, ist es nicht weiter erstaunlich, dass bis heute nur mehr oder weniger triviale

Anwendungen vorliegen und das Hauptgewicht noch auf der Grundlagenforschung liegt³.

E. SCHANDA

³ Als Einführung in die Physik der Maser und Laser kann die Monographie von G. TROUP, *Masers and Lasers* (Methuen, London 1963) dienen.

The award of the Nobel Prize 1964 in Chemistry to

Dorothy Crowfoot Hodgkin

has given pleasure to chemists, crystallographers and friends all over the world. Ever since 1956, when the structure of vitamin B₁₂ was announced, many of us have been annually expecting this tribute to Mrs. HODGKIN's work.

The importance of DOROTHY's contribution to structural chemistry lies in her conviction that structures of apparently hopeless complexity could be solved by X-ray analysis, together with her repeated demonstrations of the correctness of this conviction. The qualities that have enabled her to carry out her pioneering work thus have at least as much to do with her character as with her intellect, for there were certainly many others who saw the implications of A. L. PATTERSON's vector synthesis (1934) and J. M. ROBERTSON's heavy atom method (1936) for the structure analysis of complex natural products of unknown chemical constitution. Once ROBERTSON had proved the power of his method with his two-dimensional analysis of platinum phthalocyanine, the only remaining difficulties in applying it to complex three-dimensional structures were of a practical nature, but they must have seemed so formidable in prospect as to deter all but the most resolute. The main barrier was the sheer labour of carrying out the arithmetical calculations required to convert the experimental data into a form in which they could be interpreted. A three-dimensional Fourier synthesis of 2000 terms, say, evaluated at intervals of $1/60 \times 1/30 \times 1/30$ along the three periodicities of the crystal unit cell involves something like 100 million additions, not to mention the multiplications by the trigonometric functions, and such a synthesis might have to be repeated an uncertain number of times with different values for the phase angles of individual terms. There

were no electronic computers in those days! Again, resolution in itself was not enough, and some must have begun such labours only to be bogged down by the difficulties of interpreting the very rough and incomplete electron density functions that could be derived from knowledge of the heavy atom phases alone.

It was left to DOROTHY HODGKIN to show that the structures of complex natural products could be determined from X-ray data alone. The crystal structure analysis of penicillin was unprecedented in that it was begun at a time when virtually nothing was known about the chemical constitution of the antibiotic; although a close collaboration existed between chemists and crystallographers throughout the course of the work, it is fair to say that the key to the chemistry came from the crystallographers, and that the final conclusions reached by the X-ray study were independent of evidence from other sources.

The analysis of vitamin B₁₂ is even more epoch-making, for here we have a molecule of such complexity and containing such novel features that without the X-ray results its structure would probably still remain obscure. This analysis lasted eight years; begun in 1948, when electronic computers were still in their infancy, the final stages were only made possible by the spectacular progress in computing techniques during the interval of 8 years.

Today, the structure analysis of complex natural products by X-ray crystallographic methods has become commonplace; with further advances in automatic instrumentation and computation, it seems likely even to become almost routine in the near future. DOROTHY HODGKIN's importance in making this possible cannot be overestimated; it lies in the simple fact that she went forward when others, dismayed by the difficulties of the journey, stood still.

J. D. DUNITZ

Der Nobelpreis 1964 für Medizin und Physiologie wurde an

K. E. Bloch und F. Lynen

in Würdigung ihrer Arbeiten über Mechanismus und Regelung der Bildung von Cholesterin und Fettsäuren verliehen.

K. E. BLOCH, geboren 1912 in Neisse, Deutschland, studierte von 1930–1934 Chemie an der Technischen Hochschule in München. 1938 erwarb er den Dokortitel

in Biochemie unter der Leitung von Professor CLARKE an der Columbia University, wo er sich anschliessend zunächst als Assistent, später als wissenschaftlicher Mitarbeiter von SCHÖNHEIMER bis 1946 betätigte. Seine Arbeiten setzte er dann an der Chicago University fort und wurde dort im Jahre 1950 zum ordentlichen Professor ernannt. 1954 folgte BLOCH einem Ruf an die Harvard University, wo er heute noch als Higgins Professor of Biochemistry tätig ist.

BLOCHS Untersuchungen über die biologische Entstehung des Cholesterins haben Wesentliches zur Aufklärung eines komplizierten, von der Essigsäure ausgehend rund 40 enzymatische Schritte umfassenden, biosynthetischen Prozesses beigetragen, der in groben Zügen durch das Schema Essigsäure \rightarrow Mevalonsäure \rightarrow Isopentenylpyrophosphat \rightarrow Farnesylpyrophosphat \rightarrow Squalen \rightarrow Lanosterin \rightarrow Cholesterin angedeutet werden kann.

Obwohl über die Herkunft des Cholesterins sogar vor der Sicherstellung der Strukturformel verschiedene Spekulationen aufgestellt worden waren, stand zur Zeit, als BLOCH seine Untersuchungen auf diesem Gebiet startete, lediglich fest, dass tierisches Gewebe Cholesterin aus nicht näher definierten, kleinen biologischen Einheiten rasch aufbauen kann (SCHÖNHEIMER und RITTENBERG, 1937). Nachdem bereits 1941 von BLOCH und RITTENBERG in Versuchen mit deuterierten Substraten die Essigsäure als wesentlicher Baustein der Cholesterinbiosynthese erkannt worden war, konnte von BLOCH durch sinnvolle Verwendung der am Ende des Zweiten Weltkrieges zugänglich gewordenen, mit ^{14}C markierten Essigsäure die Abstammung sämtlicher Kohlenstoffatome der Isooctylseitenkette von Cholesterin gesichert werden. Die sich daraus ergebende Verteilung von methyl- bzw. carboxylabstammenden Kohlenstoffatomen wurde richtigerweise als Hinweis für die isoprenoide Natur des Cholesterins interpretiert und führte zu einer Belebung der alten Hypothese, dass das aliphatische Triterpen Squalen, bisher lediglich aus der Leber von Haifischen in größeren Mengen isoliert, einen Vorläufer des Cholesterins darstelle. Die inzwischen erfolgte Strukturaufklärung des tetracyclischen Triterpenalkohols Lanosterin aus dem Wollfett der Schafe (RUZICKA, JEGER 1953) veranlasste BLOCH und WOODWARD zur Aufstellung eines hypothetischen Schemas, wonach Lanosterin auf mechanistisch plausible Weise durch Cyclisation von Squalen entsteht und anschliessend u. a. unter Verlust von drei Methylgruppen über Zymosterin in Cholesterin verwandelt wird. Der von BLOCH kurz darauf erbrachte experimentelle Nachweis, dass Squalen und Lanosterin als Vorläufer des Cholesterins dienen können, darf als einer der Höhepunkte dieser Untersuchungen bezeichnet werden. Einzelheiten über den Cyclisationsschritt Squalen \rightarrow Lanosterin sowie über den Modus der Abspaltung der drei zusätzlichen Methylgruppen aus diesem letzteren konnten ebenfalls in der Hauptsache durch BLOCH und seine Schule in nunmehr klassisch gewordenen Arbeiten geklärt werden.

Ungewiss blieb allerdings bis 1956 die exakte Natur der intermediär zwischen Essigsäure und Squalen auftretenden Produkte. Erst die zufällige Entdeckung der für gewisse Lactobacilli als Wachstumsfaktor notwendigen Mevalonsäure durch die Arbeitsgruppe FOLKERS lieferte die Zündung für eine nahezu explosionsartige Entwicklung, welche bald in den Laboratorien von BLOCH und seines Nobelpreiskollegen LYNEN zur Auffindung der «biologischen Isopreneinheit», des Isopentenylpyrophosphats sowie zur Aufklärung seiner enzymatischen Bildung aus der Mevalonsäure und seiner Umwandlung in Squalen über die Zwischenstufen von Geranyl- und Farnesylpyrophosphat führte. Die Enthüllung dieses für die Herstellung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen in mancher Hinsicht neuartigen biochemischen Prozesses besitzt allgemeine Bedeutung im Hinblick auf das Problem der Biosynthese einer breiten Klasse von Naturstoffen, zu denen u. a. Kautschuk, Carotinoide, die A-, K- und E-Vitamine sowie alle Terpene gehören. Die Identifikation des «aktiven Isoprens» und die Aufklärung seiner enzymatischen Umsetzungen liefert somit eine solide biochemische Unterlage für die von RUZICKA lange vorher auf

Grund zahlreicher struktureller Arbeiten über Naturstoffe abgeleitete Isoprenregel.

BLOCHS Beiträge zur Biochemie beschränken sich nicht auf die Biosynthese des Cholesterins. In früheren Jahren hat er mit Erfolg die Biosynthese des Glutathions und den Stoffwechsel der Fettsäuren untersucht. Andere Arbeiten warfen Licht auf die Bedeutung pflanzlicher Sterine für die Physiologie von Insekten. In letzter Zeit hat BLOCH seine Aufmerksamkeit auf den Mechanismus der Bildung ungesättigter Fettsäuren verlegt. In ausgedehnten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass aerobe Organismen ungesättigte Fettsäuren durch nachträgliche, sauerstoffabhängige Oxydation vorgebildeter, gesättigter Vorläufer synthetisieren, während anaerobe Organismen sich eines Syntheseweges bedienen, in welchem die Einführung der Doppelbindung mit der für die Verlängerung der aliphatischen Kette notwendigen Kondensation gekoppelt ist.

Die Bedeutung der BLOCHSchen Arbeiten für Physiologie und Medizin ist in der Tatsache begründet, dass Cholesterin die Muttersubstanz einer ganzen Reihe lebenswichtiger Stoffe wie z. B. Gallensäuren, Sexualhormone, Hormone der Nebennierenrinde und herzwirksame Stoffe darstellt. Ferner ist ein gestörter Cholesterinstoffwechsel des öfters als mitverantwortlich für das Zustandekommen arteriosklerotischer Erscheinungen erklärt worden.

BLOCH selber hat in einem 1956 erschienenen Aufsatz bemerkt, dass «the biochemist... has learned to accept the view that the reactions he is dealing with are those of organic chemistry». Durch die Auszeichnung, die ihm für seine Arbeiten zuteil wurde, wird nicht zuletzt auch die Fruchtbarkeit dieser Einstellung mit Nachdruck betont.

FEODOR LYNEN, 1911 in München geboren, promovierte 1937 bei Professor WIELAND an der Universität München mit einer Dissertation über die Giftstoffe des Knollenblätterpilzes. 1947 wurde er Extraordinarius für Biochemie an der gleichen Universität, wo er seit 1956 als Direktor des Max-Planck-Institutes für Zellchemie tätig ist.

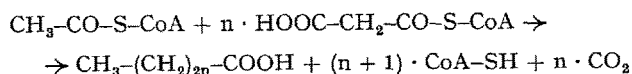
Arbeiten verschiedener Forschungsgruppen hatten gegen Ende der vierziger Jahre die zentrale Bedeutung der Essigsäure für die Ökonomie lebender Zellen klargestellt. Gleichzeitig entwickelte man dabei die Vorstellung, dass die biologische Verarbeitung der Essigsäure nicht ohne eine vorangehende Aktivierung stattfinden kann. Nachdem LIPMANN das Coenzym A als Coenzym der Acetylierung entdeckt hatte, gelang LYNEN der Nachweis, dass die «aktivierte Essigsäure» mit einem Acylderivat dieses Coenzym identisch ist, worin die Acetylgruppe thioesterartig mit der Sulfhydrylgruppe der endständigen Cysteamineinheit verknüpft ist. Dieser Befund erwies sich als fundamental für die erfolgreiche Entwicklung einer ganzen Reihe biochemischer Probleme. Darauf bauend und durch schöpferische und systematische Verwendung einfacherer Modellsubstanzen konnte LYNEN in den folgenden Jahren zur näheren Präzisierung des bis anhin lediglich in gröberen Zügen erkannten Mechanismus der biologischen Verwertung gesättigter Fettsäuren gelangen.

Die dabei gewonnenen Erfahrungen spielten eine wichtige Rolle in den später von LYNEN durchgeführten Arbeiten über die Bildung und die enzymatischen Umsetzungen von β -Hydroxy- β -methyl-glutaryl-Coenzym A. Daraus gewann man eine klare Vorstellung vom Mechanismus der physiologisch wichtigen Entstehung der freien Acetessigsäure und des sich daraus ableitenden Acetons.

In Zusammenhang mit der 1956 erfolgten Entdeckung der Mevalonsäure durch die Gruppe um FOLKERS trugen diese Arbeiten gleichzeitig entscheidend zum Verständnis der ersten Stufen der Cholesterinbiosynthese bei. LYNENS

weitere Bemühungen auf diesem Gebiet erlaubten in der Folge, gleichzeitig mit und unabhängig von den BLOCH'schen Arbeiten, die langersehnte «biologische Isopren-einheit» mit dem Isopentenylpyrophosphat zu identifizieren; ferner klärten sie viele Einzelheiten der Reaktionsfolge, welche ausgehend von dieser Einheit zum Squalen führt, dessen Vorläuferrolle in der Biosynthese des Cholesterins bereits früher von BLOCH sichergestellt worden war.

Zurückkommend auf den Stoffwechsel der Fettsäuren hat sich LYNEN in den letzten Jahren intensiv mit der Frage ihrer Entstehung beschäftigt. Während früher allgemein angenommen wurde, dass der biologische Aufbau der Fettsäuren lediglich in einer Umkehrung jener Reaktionsfolge besteht, die in den Zellen für ihren Abbau zu Acetyl-Coenzym A sorgt, konnte nun von mehreren Gruppen die zusätzlich notwendige Beteiligung der Kohlensäure am Aufbauprozess festgelegt werden. Die Synthese wird durch die Carboxylierung von Acetyl-Coenzym A zu Malonyl-Coenzym A eingeleitet. Die Münchener Gruppe hat aus Hefezellen einen einheitlichen, polyfunktionellen Enzymkomplex erfasst, welcher imstande ist, die Fettsäuresynthese durch Kondensation einer Starter-einheit von Acetyl-Coenzym A mit mehreren Einheiten Malonyl-Coenzym A durchzuführen. Der Gesamtvorgang lässt sich summarisch durch die Gleichung



darstellen, aus welcher die katalytische Rolle der Kohlensäure, welche im Kondensationsschritt wieder abgespalten wird, klar hervorgeht. Es ist eine Eigenart der dabei be-

teiligten Synthetase, dass die zahlreichen intermediär auftretenden Zwischenstufen während des ganzen Prozesses mit dem Enzym kovalent gebunden bleiben, ein Umstand, der die experimentelle Aufklärung der Reaktion in einem wesentlichen Masse komplizierte.

Der oben erwähnte Carboxylierungsprozess stellt nur ein Beispiel aus einer Reihe von enzymatischen Reaktionen dar, denen, wie LYNEN eindrucklich gezeigt hat, eine durch Biotin vermittelte Fixierung von Kohlendioxid gemeinsam ist. Die Übertragung des Kohlendioxids von der Lösung auf das organische Substrat findet dabei über die Zwischenbildung des chemisch sehr labilen N-Carboxy-biotins statt, welches von LYNEN gefasst und identifiziert wurde, obwohl in all den beteiligten Enzymen der Wirkungsfaktor Biotin und sein Carboxylierungsprodukt stets in kovalent gebundener Form vorliegen.

Unter den zahlreichen anderen Beiträgen der Münchener Gruppe sollen hier lediglich die Untersuchungen über die Struktur des Warburgschen Cytohämins aus Pferdeherzmuskel sowie diejenigen über die vom B₁₂-Coenzym hervorgerufene reversible Umlagerung von Methyl-malonyl-Coenzym A in Succinyl-Coenzym A Erwähnung finden.

Der klaren theoretischen Konzeption entspricht bei LYNEN immer eine ausserordentliche Genauigkeit des Experiments, welche seinen Arbeiten zusätzlich auch einen hohen didaktischen Wert verleiht. Durch seinen früheren Kontakt mit der Naturstoffchemie hat LYNEN eine Vorliebe für chemisch eindeutig definierte Stoffe entwickelt, die seine Tätigkeit als Biochemiker in charakteristischer Weise kennzeichnet und in der Isolierung der «aktivierten Formen» der Essigsäure, der Kohlensäure und des Isoprens ihren besten Ausdruck findet.

D. ARIGONI

CONGRESSUS

USA

Sixth International Symposium on Condensation Nuclei

Albany (New York) and University Park (Pennsylvania)
May 9-14, 1966

For further information concerning attendance and participation in the symposium, address: Chairman of the Organizing Committee, Office of the Director, ASRC-SUNY, Post Office Box 7112, Albany, New York, 12224 (USA).

Japon

Neuvième congrès international du cancer

du 23 au Pctobre 1966 à Tokyo

Sous les auspices de l'Union Internationale Contre le Cancer (U.I.C.C.).

Président: Prof. TOMIZO YOSHIDA, M.D. Secrétaire générale: Prof. KUNIO OOTA, M.D., c/o Cancer Institute, Nishisugamo, Toshima-ku, Tokyo (Japan).