

Crystallographic Methods and Protocols. Vol. 56 in *Methods in Molecular Biology*. Herausgegeben von C. Jones, B. Mulloy und M. R. Sanderson. Humana Press, Clifton, 1996. 394 S., Loose-Leaf-Edition 69.50 \$.—ISBN 0-896-03259-0

Das vorliegende Buch wurde als „Rezeptbuch“ für Protein-Kristallographen herausgegeben. Es beschreibt die Praxis, wie sie sonst nicht in Lehrbüchern zu finden ist. Die Verfahren der Kryokristallographie, die immer wichtiger werden, sind im Detail beschrieben und es ist ausgeführt, wie die verschiedenen, heute gebräuchlichen Flächenzähler installiert und benutzt werden. Weiterhin sind Computerprogramme aufgeführt, die zur Auswertung von Röntgendiffraktionsdaten und zur Bestimmung und Verfeinerung von Protein-Kristallstrukturen allgemein verwendet werden. Dies sind Informationen, die sonst nur in den spezifischen Handbüchern für die entsprechende Soft- und Hardware mitgeliefert werden, die aber wichtig sind für Auswahl und Kauf der entsprechenden Geräte. Es werden Strategien zur Ermittlung der Lagen von Schweratomen besprochen, die für die Phasenbestimmung wesentlich sind sowie Protokolle für die Verfeinerung einer gelösten Struktur. All diese „Rezepte“ sind so einleuchtend beschrieben, daß auch der molekularbiologisch oder biochemisch ausgebildete, an Strukturbiologie interessierte Leser sich rasch in die entsprechenden Methoden einarbeiten kann. Das Buch schließt mit Verfahren zur Kristallisation von Oligonucleotiden, Protein-DNA-Komplexen, Viren und Membranproteinen.

Der Inhalt des Buchs ist klar gegliedert und die Verfasser der einzelnen Kapitel sind international anerkannte Experten. In dem Kapitel *Introduction* werden die Grundlagen der Proteinkristallographie kurz dargestellt, in *Overexpression, Isolation and Crystallization of Proteins* wird die Produktion von Proteinen in prokaryontischen und eukaryontischen Überexpressionssystemen vorgestellt sowie ihre Isolierung und Reinigung beschrieben, wobei auch die Hersteller der verschiedenen angewendeten Geräte genannt sind. Anschließend werden Kristallisationsstrategien beschrieben, z.B. wie durch „Screening“ Kristalle erhalten und durch Impfen verbessert werden können. In *Preliminary Characterization of Crystals* werden die Kristallsymmetrien eingeführt, die „Montage“ von Kristallen in Kapillaren sowie die für die Kryokristallographie wesentliche Schock-Gefrierung beschrieben. Es geht weiter mit der Aufnahme und

Auswertung von Präzessions-Aufnahmen, zur Bestimmung von Raumgruppen und Zellkonstanten der Kristalle. *Modern Methods for Rapid X-Ray Diffraction Data Collection from Crystals of Macromolecules* stellt die heute üblichen Flächenzähler vor; ihre Anwendung ist in sehr übersichtlicher Weise beschrieben, und die Auswertung und Reduzierung der Daten wird im Detail angegeben. Hier wird noch einmal das Thema der Kryokristallographie aufgegriffen. In *Use of Multiple Wavelength Anomalous Diffraction (MAD) Measurements in ab initio Phase Determination for Macromolecular Structures* wird die Theorie der anomalen Dispersion vorgestellt und die Messung der Daten mit verschiedenen Wellenlängen (am Synchrotron) sowie die Auswertung der Daten bis hin zur Bestimmung der Phasenwinkel beschrieben. *Structure Determination using Isomorphous Replacement* beginnt mit der Darstellung von Schweratom-Derivaten, erläutert die Bestimmung der Schweratomlagen mittels Patterson-Methoden und endet mit der Verfeinerung dieser Lagen. Hier werden auch die verschiedenen Kriterien wie „Figure of Merit“, „Cullis R-Factor“, „Lack of Closure Error“ sowie die Anwendung von Differenz-Patterson- und Differenz-Fourier-Methoden besprochen. In *Molecular Replacement Using Known Structural Data* begegnen wir den Methoden des molekularen Ersatzes, die wegen der ständig wachsenden Proteindatenbank immer wichtiger werden. Auch hier werden wieder in übersichtlicher Weise die verschiedenen Programme und ihre Arbeitsweisen mit einigen praktischen Anwendungen vorgestellt, die für Rotations- und Translations-Verfahren wichtig sind. *Density Modification in X-Ray Crystallography* beschreibt die wirksamen Methoden, die zur Verbesserung der anfänglich erhaltenen Elektronendichte-Verteilung führen, so daß deren Interpretation mit Modellen erleichtert wird. In *Refinement of Protein and Nucleic Acids Structures* werden die zur Zeit verwendeten Programme aufgeführt, ihre Anwendung beschrieben und Protokolle ausgearbeitet, wie man sinnvollerweise bei der Verfeinerung dieser Strukturen vorgehen sollte. Weiter werden Verfahren zum ersten manuellen Bau und der späteren Verbesserung von Modellen angegeben, die alternierend mit Verfeinerungsläufen Anwendung finden. Schließlich wird auf die Qualitätskriterien für ein Strukturmodell, wie R-Faktor und Freier-R-Faktor verwiesen. Diese Themen werden in *Recent Developments for Crystallographic Refinement of Macromolecules* mit der Beschreibung der Methoden und der An-

wendung von „simulated annealing“ vertieft.

Die nächsten vier Kapitel beschäftigen sich mit Methoden der Kristallisation und Strukturanalyse von Oligonucleotiden, Protein-DNA Komplexen, Viren und Membranproteinen. Diese Kapitel erweitern die am Beginn des Buches beschriebenen Kristallisationsprotokolle für Proteine. Vor allem wichtig erscheint mir, daß die bisher erfolgreichen Protokolle für die Kristallisation von Oligonucleotiden, Protein-DNA-Komplexen und Viren tabellarisch aufgeführt sind. Weiterhin wird auf spezifische Probleme bei der Kristallisation, Messung, Auswertung der Daten und der Strukturbestimmung für diese Moleküle hingewiesen, mit besonderer Betonung der nicht-kristallographischen Symmetrie und der Phasenerweiterung bei Virus-Strukturanalysen. Das letzte Kapitel beschreibt die zweidimensionale Kristallisation von Membranproteinen und es wird auch auf die entsprechende Literatur zur Züchtung von dreidimensionalen Kristallen verwiesen, so daß sich der interessierte Leser gut einarbeiten kann. Eine zusätzliche Liste der üblicherweise verwendeten Detergentien wäre hier sinnvoll gewesen.

Dieses Buch füllt eine Lücke in der bisherigen Literatur über Proteinkristallographie, da es nur knapp auf die theoretischen Grundlagen eingeht und das Hauptgewicht auf Protokolle legt, anhand derer Protein-Kristallstrukturanalysen in der Praxis durchgeführt werden. Es ist nicht nur für den Biochemiker und Molekularbiologen zu empfehlen, der die Arbeitsweisen der Proteinkristallographie lernen und anwenden möchte, sondern es gibt auch eine sehr gute Übersicht für den schon erfahrenen Protein-Kristallographen, der hier viele wertvolle Anregungen für seine Arbeit findet. In diesem Sinn habe ich gleich drei Exemplare dieses Buchs für meine Arbeitsgruppe bestellt.

Wolfram Saenger
Institut für Kristallographie
der Freien Universität Berlin

To See the Obvious. (Reihe: Profiles, Pathways, and Dreams. Hrsg.: J. I. Seeman) Von A. J. Birch. American Chemical Society, Washington, D.C., 1995. XXVIII, 269 S., geb. 24.95 \$.—ISBN 0-8412-1840-4

Der Prozeß zur teilweisen Dehydrierung von aromatischen Verbindungen unter Verwendung eines Metalls (gewöhnlich Natrium) und absolutem Ethanol in flüssigem Ammoniak – erstmals genannt

von Carl Djerassi und heute als Birch-Reduktion bekannt – ist eine vielseitige und zuverlässige Reaktion, die seit mehr als einem halben Jahrhundert eine Stütze für den präparativ tätigen organischen Chemiker ist und die die kommerzielle Entwicklung der empfängnisverhütenden „Pille“ ermöglichte. Tatsächlich, wie Ralph Raphael auf der Gordon Research Conference feststellte, „bedeutet das Verb ‚to Birch‘ nicht länger ‚verprügeln‘. Kein Wörterbuch jedoch wäre so voreilig, diese Bedeutung in den Vordergrund zu stellen. Diese Bezeichnung verlieh Arthur John Birch, dem angesehenen australischen, organischen Chemiker, bekannt als „Großvater der kontrazeptiven Pille“ einen klassischen und legendären Status und führte zu dem Gerücht, daß er seit Jahren tot sei. Tatsächlich aber verstarb Birch erst kürzlich, am 8. Dezember 1995. Trotz eines Krankenhausaufenthaltes im Mai 1995, wegen eines Nierenleidens, sagte Birch in seiner charakteristischen Art gegenüber dem Herausgeber von „Profiles, Pathways and Dreams“ Jeff Seeman: „Ich weigerte mich geradezu zu sterben, ich habe einen starken Willen, einen wahrscheinlich zu starken.“ Er vollendete gewissenhaft das Lesen der Korrekturfahne für seine Autobiographie, die 18. in Seemans Serie, direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus, kurz vor seinem 80. Geburtstag im August 1995.

Zugegebenermaßen ein Perfektionist (er zerstörte die einzige Kopie seiner Doktorarbeit kurz nach dem Erhalt seines Grads, da er die Arbeit als „einfallslose Kocherei“ ansah), widmete sich Birch nahezu ein Jahrzehnt der Arbeit an diesem Buch. Der Titel stammt von einem Kompliment, das ihm 1946 von seinem Kollegen M. A. T. Rogers bei Imperial Chemical Industries Ltd. (ICI) gemacht wurde, „You are the best person I know for seeing the obvious“. Obwohl Birch sein Buch „die persönliche Geschichte, über 50 Jahre im Schaffen eines einzigen Chemikers, umfassende soziale, politische, ethische und historische Aspekte wissenschaftlicher Forschung von technischer und philosophischer Bedeutung, angewandt in Organisation und Lehre“ nannte, hielt er sich selbst nicht für einen Helden: „Mein ‚Held‘ ist die Organische Chemie von ihrer Jugend an bis zu ihrem heutigen, erwachsenen Status.“

Birch wurde am 3. August 1915 in Sydney, Australien, als Kind armer Eltern geboren. Sein Interesse für die Naturwissenschaften wurde im Alter von zehn Jahren geweckt, als ihn das scheinbare Abknicken eines im Wasser stehenden Stockes, verursacht durch die Lichtbrechung, faszinierte. Eine Erbschaft über 100 £, von

seiner Tante Maude, die 1924 starb, erlaubte es seinem Vater, ihm eine chemische Grundausstattung zu kaufen. Mit 12 Jahren lehrte er sich selbst aus Julius B. Cohens Lehrbuch die Organische Chemie, und seine ersten Heimexperimente bestanden aus Wasserdampfdestillationen von Blättern und Harzen australischer Pflanzen sowie im Bereiten von Ethanol aus Feigen des elterlichen Gartens, und dessen weitere Umsetzung zu Ether und Ethylbromid. Später interessierte er sich für die Chemie der Naturstoffe, denn er war fasziniert von dem angenehmen Geruch des Eukalyptus und wunderte sich darüber, was die Blätter unterschiedlicher Bäume so verschieden machte. Schöne Kristalle sprachen ihn in ästhetischer Hinsicht an, so daß er später die „unordentlichen“ technischen Gebiete von großer biologischer Bedeutung, mied. Seit seiner Jugend wurde er angezogen von „dem breiten Spektrum von Ideen, aus dem Bereich philosophischer Fragestellungen, die experimentell überprüft werden können“.

Von seinem 17. Lebensjahr an war Birch durch die Krankheit seines Vaters gezwungen, Verantwortung zu übernehmen und mußte hart für seinen Lebensunterhalt arbeiten. Dies ermöglichte es ihm, „Autonomie und Unabhängigkeit zu gewinnen, Arbeitseinstellungen, die ich mein ganzes Leben hindurch trotz innewohnender Träumereien, Faulheit und Langeweile beibehielt“. Während des Tiefpunktes der Rezession (1933–1938) ging er an die University of Sydney und erhielt seinen Master of Science für die Untersuchung von α -Phellandren und α -Thujen. In dieser Zeit vergaben australische Universitäten keine Stipendien für Doktoranden und so emigrierte er für seine Doktorarbeit nach England. Er zog Oxford dem Imperial College, London, vor, „vor allem aufgrund der Reputation von [Sir] Robert Robinson verglichen mit der von Ian Heilbron“. Nach dem Erhalt seines Dr. Phil. für Untersuchungen an langkettigen Fettsäuren (1941) ermöglichte es ihm ein Stipendium der ICI in Oxford zu bleiben, und er arbeitete an synthetischen Steroiden, Kortikalthormonen, die bei Kampfpiloten eingesetzt wurden. Dies führte ihn auf die Spur der Entwicklung neuer Methoden zum Einführen von Methylgruppen und der teilweisen Reduktion von aromatischen Systemen, die in der Birch-Reduktion (1942) endeten.

Birch erzählte Robinson von seinen Arbeiten zur Reduktion und hatte „dessen auffälliges Desinteresse als Erlaubnis zum Fortsetzen seiner Arbeiten verstanden“. Dem Nobelpreisträger von 1969, Sir Derek H. R. Barton, zufolge „war Robin-

son die meiste Zeit des Krieges weit von Oxford entfernt, und als er von Birchs Arbeiten erfuhr, tobte er. Birch wurde sicher sehr ernsthaft für den Nobelpreis in Betracht gezogen, aber ich denke, Sir Robert torpedierte es!... Robert Robinson handelte aufgrund seiner Feindseligkeit.“ Birch schreibt wehmütig über seine Tage in Oxfords Dyson Perrins Laboratorium, aber im ganzen Buch berichtet er bewundernswert offen über Robinsons Stärken, Schwächen und Eigenarten: „Robinson und ich hatten eine ‚freundschaftlich feindliche‘ Beziehung. In einer merkwürdigen Art und Weise war ich beinahe sein Vater. Er war ein kindlicher Kerl; ich versuchte ihn bei Laune zu halten.“ Trotz des Verhaltens von Robinson ihm gegenüber erwähnt ihn Birch in seinem Dank „möchte ich meine große Bewunderung und Zuneigung für ihn ausdrücken, trotz einiger Bemerkungen, die ich machte, um anzudeuten, daß er ein menschliches Wesen war“.

1942 begann Birchs Mutter, die ihm 1939 nach England gefolgt war (sein Vater starb 1937), an der Parkinson'schen Krankheit zu leiden. Seit Anfang 1947 wurde sie von Jessie Williams gepflegt, einer walisischen Krankenschwester, die Birch im Oktober 1948 heiratete. Das Paar hatte drei Söhne und zwei Töchter. Im Januar 1949 wechselte Birch an die Universität von Cambridge (die er in einigen Details mit Oxford vergleicht), wo er selbständig als Forscher auf dem Gebiet der Steroidhormon-Synthese und der Strukturbestimmung von Naturstoffen arbeitete. Finanziell wurde er dabei von dem Nobelpreisträger von 1957, Lord Alexander R. Todd, unterstützt, der ihm ebenfalls den Ph.D.-Student Herchel Smith zur Verfügung stellte, späterer Multimillionär und Sponsor der „Profiles“-Serie.

Birchs erste Professur (für Organische Chemie sowie die Position als Institutsdirektor) veranlaßte die Rückkehr an seine Alma mater (University of Sydney 1952–1955) („vollständige Unerfahrenheit in Verwaltungsangelegenheiten und geringe Erfahrung in der Lehre“). Er wurde dann als Professor an die University of Manchester (1956–1967) und schließlich an die Australian National University (ANU, 1967–1980) berufen, wo er und David Craig die Research School of Chemistry (RSC) gründeten, der er als Dekan vorstand (1967–1970, 1973–1976). Mit Ausnahme einiger, weniger Beispiele, wie der Synthese von Gabaculin oder isoto-penmarkierter Shikimi-Säure, erforderte der Mangel an praktischer Forschungsunterstützung während seiner „Pensionierung“ die Übergabe seiner Laborarbeit

an seine „sehr kompetenten, früheren Kollegen“.

Birch erzählt all diese Ereignisse aus seinem Leben mit „persönlichen Einblicken“, und ist dabei bemerkenswert offen über sich, Kollegen und Freunde, wie auch seine unterschiedlichen Forschungsinteressen und -beiträge. Von Carl Djerassi als „sehr phantasievoll und hoch kreativ“ und „ein Einzelgänger, ein einsamer Wolf“ beschrieben, sieht sich Birch selbst als „private Person, ... nicht extrovertiert, ... ich gehorche meinem Gewissen, unter welchen persönlichen Opfern auch immer ... ich beschloß im mittleren Lebensalter, daß ich eine ziemlich fremdartige Person bin. Ich verhalte mich nicht konventionell. Ich bin ein wenig schüchtern. Ich bringe nur widerwillig meine Standpunkte vor, es sei denn, ich werde dazu gezwungen. Ich habe niemals an Tugend nur durch Selbstaufopferung geglaubt. Ich habe keine zahlreichen wahllosen Freundschaften. Die meisten meiner engen Freundschaften existieren mit meiner Familie.“ Unter seinen vielen Freunden und Kollegen, die er lebhaft beschreibt, neben Robinson und Todd sind der Nobelpreisträger des Jahres 1975, John Warcup („Kappa“) Cornforth, seine Frau, Lady Cornforth (die frühere Rita Harradence), Herchel Smith, Gilbert Stork, Franz Sondheimer und Robert B. Woodward.

Daneben widmet Birch vier eigenständige Kapitel der detaillierten Beschreibung seiner Forschungsarbeiten. Diese gliedert er in die Bereiche – (1) Naturstoffe (Chemie, Strukturbestimmung und physikalische Methoden); (2) Totalsynthesen, neue Methoden (einschließlich der Birch-Reduktion), Reaktionsmechanismen, Regio- und Stereospezifität, Kortikale Hormone (er stellte das erste total synthetische, hochaktive Androgen her, welches ebenfalls das erste synthetische, strukturspezifische Hormon war, veröffentlicht vor den Synthesen natürlicher Hormone durch Woodward, Cornforth und Robinson); (3) Biosynthese, biosynthetische Strukturbestimmung, Veränderungen von Biosynthesewegen und seine Polyketid-Hypothese, die sich zur dominanten Theorie entwickelte und jetzt den biosynthetischen Ursprung von Tausenden von Naturstoffen erklärt; und (4) „die Überlagerung seitlicher Kontrolle“

in organischen Synthesen unter Verwendung von metallorganischen Komplexen („Meine Philosophie ist es, Prinzipien zu verwenden, nach denen Enzyme arbeiten, ohne zu versuchen, deren genaue Funktionsweise zu imitieren“). Diese Kapitel sind mit zahlreichen Reaktionsschemata sowie mit 113 Strukturformeln versehen.

Aber neben technischen Details teilt Birch auch seine philosophischen Betrachtungen über die Forschung mit: „Auch wenn ich nicht an der Laborbank stand, war ich niemals für lange Zeit aus meinen Laboratorien abwesend. Ich wollte spüren, direkt in die Aufregung der wissenschaftlichen Details einbezogen zu sein, nicht nur ein organisierender Unternehmer ... Der gewöhnliche engstirnige akademische Ansatz ist die Antithese wirklich neuer Forschung. Er ist lediglich zur Ausnutzung des Bekannten geeignet ... Nach häufigen Unterbrechungen kehrte ich stets von neuem zu jedem wissenschaftlichen Problem zurück. Diese Wiederaufnahme brach die Teufelskreise üblicher Denkweisen auf, die die größten Risiken solcher Wissenschaftler sind, denen es erlaubt ist, sich in kontinuierlich enger werdenden geistigen Kreisen in ihren Labors zu drehen. Häufig wird ihre Denkweise langsam introvertiert, überholt und bedeutungslos ... Wenn Menschen nicht erlaubt wird ihre eigenen Fehler zu begehen, werden sie niemals etwas Wertvolles schaffen“.

Obwohl Birch ihnen ein eigenes 7-seitiges Kapitel widmet („Behind Every Successful Man ...“), „Betrachtungen zweier Frauen, die den Beginn und die Fortsetzung meiner Karriere ermöglichten“, bleiben die Portraits seiner Mutter und seiner Frau unklar und schattenhaft, und wir würden gerne mehr über ihren Einfluß auf sein Leben und seine Karriere erfahren. Seine Verehrung für die beiden wichtigsten Frauen in seinem Leben erscheint seltsam widersprüchlich zu seiner stark vereinfachten, „politisch inkorrekten“ Sichtweise, die er an anderer Stelle äußert (S. 233), daß „ein Testosteronfaktor, unter Einbezug von Aggression und Egotismus zum Erfolg ... in einer wissenschaftlichen Karriere ... wie auch in kreativen Bereichen wie Kunst und Musik ... auf höchstem Niveau benötigt wird“. Aus unserer Sicht trägt auch ein Fehlen an adäquater Unterstützung für Frauen zu deren

unverhältnismäßig geringer Repräsentanz und wenigen Beiträgen in diesen Bereichen bei.

In einem 6-seitigen Kapitel, „Become a Professor and See the World“, erörtert Birch seine Reisen, speziell in unterentwickelten Ländern, und er erzählt einige amüsante Pointen und Geschichten über Reiseschwierigkeiten durch die Bürokratie in sozialistischen Ländern. Er enthüllt die Gründe für seinen Bart: „Damit ich auf fremden Flughäfen von Leuten, die mich nicht kennen, einfacher erkannt werde.“ Für seine „Political and Other Activities“ (der Titel eines 13-seitigen Kapitels) erhielt er den „Companion of the Order of Australia“, die höchste australische Auszeichnung, und seine Aktivitäten waren so zahlreich, daß er Gegenstand einer Doktorarbeit der Politikwissenschaften an der University of Melbourne wurde.

Ein einzigartiges Charakteristikum dieses Buches, das in dieser Serie bis zum heutigen Tag ohne Beispiel ist, ist die Aufnahme von „Random Conversations with the Editor“ (dem letzten und längsten Kapitel, 53 Seiten), in Form eines Interviews. Hier spricht Birch wichtige soziale und menschliche Aktivitäten von Wissenschaften und von Wissenschaftlern als Forschern und Menschen an; Kreativität und die Ursprünge von Ideen; Motivationen zur Forschung; die Rolle von Teamarbeit und Frauen in den Naturwissenschaften; wissenschaftliche Ausbildung und Einstellungen; nationale Ausprägungen von Chemie (Frankreich, Indien, Vereinigte Staaten, Sowjetunion und andere sozialistische Länder, Schweiz und Australien); Umweltverschmutzung; Laborkonstruktion und -sicherheit; Schönheit in den Naturwissenschaften; die Belohnungen der Wissenschaft; und Geschichten über die Zeitschrift *Tetrahedron*. Das Buch ist mit 45 Photographien, teils von offiziellen Anlässen, teils von privaten, geziert sowie mit einer Karikatur von Birch und enthält 149 Literaturzitate. Diese gründliche und enthüllende Autobiographie wendet sich an Personen, die sich für Organische und Medizinische Chemie und für die Geschichte der Chemie interessieren.

George B. Kauffman
Laurie M. Kauffman
California State University
Fresno, California (USA)