

## Das wissenschaftliche und menschliche Vermächtnis von Max Perutz (1914–2002)\*\*

John Meurig Thomas\*

Max Perutz, der Sohn eines wohlhabenden Wiener Textilfabrikanten, besuchte zunächst das Theresianum (ein humanistisches Gymnasium, das aus einer Offiziersakademie aus Zeiten der Kaiserin Maria Theresia hervorgegangen war) und dann die Universität Wien, wo er zur Vorbereitung auf den Eintritt in das Familienunternehmen Jura studieren sollte. Auf dem Theresianum war er ein kleiner, verträumter und schläfriger Junge; noch Jahre später erinnerte sich Perutz: „I owe my first step to popularity to scarlet fever which I caught when I was fourteen. To disinfect the classroom, my school-mates got three days off, for which they thanked me solemnly in a letter signed by the entire class.“ Mit sechzehn gewann er zusammen mit zweien seiner Mitschüler für seine Schule den Skiwettstreit der Wiener Gymnasien, und infolge dieses Sieges wandelte sich sein Ansehen an der Schule tiefgreifend: „For the first time in my life I was treated with a certain degree of respect. From then on our gym teacher always gave me top marks, but they happened to be the only ones in my otherwise mediocre school reports.“

Ein guter Lehrer entfachte sein Interesse an dem Fach Chemie, das er auch später an der Universität wählen sollte. Wenngleich er weitgehend enttäuscht war über die Weise, in der die Chemie (besonders die anorganische Analyse) gelehrt wurde, entwickelte er doch ein spezielles Interesse an der organischen Biochemie und hörte von den Arbeiten des Nobelpreisträgers (und Entdeckers der Vitamine) Sir Gowland Hopkins in Cambridge. Sein Lehrer, der Polymerforscher Herman Mark, hatte bei einem Besuch in Cambridge das Vorhaben, ein gutes Wort für die Aufnahme von Perutz in Hopkins' Arbeitsgruppe einzulegen. Stattdessen traf sich

Mark mit J. D. Bernal, der ihm zusagte, Perutz als Student aufzunehmen.

In einem Aufsatz für den *Scientific American* aus dem Jahr 1978 schrieb Max Perutz:

*„When I was a student, I wanted to solve a great problem in biochemistry. One day I set out from Vienna, my home town, to find the Great Sage at Cambridge. He taught me that the riddle of life was hidden in the structure of proteins, and that X-ray crystallography was the only method capable of solving it. The sage was John Desmond Bernal, who had just discovered the rich X-ray diffraction patterns given by crystalline proteins. We really did call him Sage,<sup>[1]</sup> because he knew everything, and I became his disciple.“*

Perutz wurde am 1. Oktober 1936 am Peterhouse, dem ältesten College von Cambridge, zugelassen;<sup>[2]</sup> bereits einige Tage zuvor hatte er am Cavendish-Laboratorium (an dem Bernal Physik lehrte und erforschte) seine Forschungen aufgenommen. Es muss wohl kaum daran erinnert werden, dass Perutz herausfand, wie die Struktur von Proteinen bestimmt werden konnte, und dass er diese Methode auf die Lösung von Struktur und Wirkungsweise von Hämoglobin anwendete. Es ist aber lehrreich und inspirierend für Wissenschaftler und Nichtwissenschaftler, seinen Lebenslauf zurückzuverfolgen und über das Wesen seiner Größe als Wissenschaftler, als Kommunikator und als Mensch nachzudenken.

### Eine Zusammenfassung seiner Leistungen

Bei der Gedenkfeier zu Ehren von Sir John Kendrew in Cambridge am 5. November 1997 erinnerte sich Perutz: „John and I shared three great scientific adventures: founding the MRC Unit for Molecular Biology,<sup>[3]</sup> solving the first protein structure and founding the European Organization for Molecular Biology (EMBO).“ Perutz und Kendrew (Abbildung 1), die 1962 den Chemie-Nobelpreis für ihre bahnbrechenden Arbeiten zur Bestimmung der Struktur der biologischen Makromoleküle Hämoglobin und Myoglobin bzw. der respiratorischen Proteine roter Blutzellen und Muskeln erhielten, waren als Menschen grundverschieden. Es waren überaus fähige und scharfsinnige Wissenschaftler, mit die größten, die je dem kleinen College Peterhouse<sup>[4]</sup> angehörten, das sich seiner ehemaligen Studenten Henry

[\*] Prof. Sir J. M. Thomas  
Department of Materials Science  
University of Cambridge, CB2 3QZ (Großbritannien)  
Fax: (+44) 1223-337-578  
und  
Davy Faraday Research Laboratory  
Royal Institution of Great Britain  
21 Albemarle Street, London, W1X 4BS (Großbritannien)  
E-mail: dawn@ri.ac.uk

[\*\*] Ich danke R. N. Perutz, H. E. Huxley, A. M. Lesk, N. R. Plevy und A. Klug für ihre konstruktiven Anmerkungen zu der ersten Fassung dieses Essays. Ebenso danke ich Dr. Lesk, der die Abbildungen 7 und 8 erstellt und mich auf Abbildung 9 aufmerksam gemacht hat, sowie M. F. Fuller für einige der anderen Abbildungen.



Abbildung 1. Max Perutz (rechts) beim Bau eines Modells der ersten röntgenographisch bestimmten Proteinstruktur. John Kendrew schaut zu (1959).

Cavendish, William Thomson (Lord Kelvin), Charles Babbage,<sup>[5]</sup> Clerk Maxwell, James Dewar und Frank Whittle rühmen darf.<sup>[6]</sup> Kendrew war ein gewissenhafter Organisator und begnadeter Computer-Programmierer, dies zu einer Zeit, in der diese Sorte Wissenschaftler sehr selten war. Er war ein Mann, der ganz genau wusste, wo er hin wollte und wie dies zu erreichen war. Obgleich mit weltmännischem Charme, geschliffener Sprache, einer Hingabe für die Musik und viel Humor ausgestattet, blieb Kendrew immer ein etwas stärker distanzierter und abgehobener Charakter als Perutz. Dieser war ein einfühlsamer, freundlicher und toleranter Menschenfreund (insbesondere junger Menschen) und fühlte sich sozialer Gerechtigkeit und intellektueller Aufrichtigkeit leidenschaftlich verpflichtet. Mit seiner Warmherzigkeit strahlte er eine menschliche Güte und Würde auf andere aus und sorgte für ein vernünftiges und freundschaftliches Miteinander, insbesondere verströmte er eine innere Freude, die von seiner Liebe zum Wissen um seiner selbst willen herrührte. Ein herausragender amerikanischer Molekularbiologe, der 1957/58 in der Perutz-Kendrew-Arbeitsgruppe als Kendrews Postdoc arbeitete, schrieb zurückblickend in *Protein Science*:<sup>[7]</sup>

*„Max and John were utterly different in personality. Kendrew came in two or three mornings a week to discuss the progress of the research, and to give help where help was needed. He was a great mentor for someone who wanted to learn how to be an independent investigator. At other times he was busy as a science advisor to the British government*

*(on the Polaris missile system as I recall), as an administrator of Peterhouse (college), and on other affairs. In contrast, Max was never so happy as when in the laboratory at the bench, doing science. One learned by talking with John, but by watching Max.“*

Es war vor allem Perutz' inspirierender wissenschaftlicher Einfluss, der die Vereinigung von Kristallographie und Molekularpathologie ermöglichte und dazu beitrug, dass sich die weit verzweigten Teilgebiete der modernen Molekularbiologie entwickeln konnten. Was die Weitergabe von Wissen an andere Wissenschaftler und an die allgemeine Öffentlichkeit sowie seine Fähigkeiten als Botschafter der Wissenschaft, ihrer Methoden und Philosophie anbelangt, waren ihm nur wenige seiner Zeitgenossen ebenbürtig. Seine Forschungsinteressen waren von so zentraler Bedeutung für den gesamten Wissenschaftsbetrieb, dass er regelmäßig gebeten wurde, vor Biochemikern, Physikern, Physiologen, Pathologen, Genetikern und Wissenschaftlern vieler anderer medizinischer Fachrichtungen zu sprechen. Während 40 Jahren bewältigte er ein ungeheures Pensum an Vortragsverpflichtungen: In der einen Woche trug er vor einer sechsten Klasse oder an der University of the Third Age vor,<sup>[8]</sup> in der nächsten sprach er vielleicht zu den versammelten Wissenschaftlern der New Yorker Rockefeller University oder am California Institute of Technology oder (in der jeweiligen Landessprache!) in Rom, Berlin (Abbildung 2) und Paris.



Abbildung 2. Max Perutz während eines Vortrags in Berlin (1999). Auf der Leinwand hinter ihm ist eine vergrößerte Photographie des „Weissen“ (J. D. Bernal) zu sehen.

### Der Weg zum Hämoglobin

Auf Bernal's Rat hin sammelte Perutz seine ersten Erfahrungen in der Röntgenstrukturanalytik am Institut für Mineralogie und Petrologie in Cambridge, wo man ihn, wie er es später ausdrückte, „a nasty crystalline flake of a silicate mineral picked off a slag heap“ untersuchen ließ.<sup>[9]</sup> Diese und ähnliche Übungen erwiesen sich als Schlüsselerlebnisse: Sie ließen ihn zu einem Meister der Röntgenstrukturanalyse werden, sodass er sein „großes Problem in der Biochemie“

angehen konnte. Mit Unterstützung eines in Prag lebenden Cousins erkannte er kurze Zeit später, dass die Struktur von Hämoglobin ein geeignetes Ziel für seine wissenschaftlichen Ambitionen war, insbesondere auch deshalb, weil es das am einfachsten zugängliche und kristallisierbare Protein war. Bis in die späten fünfziger Jahre sollte es dauern, bis Perutz die Struktur des Hämoglobins gelöst hatte – aber als er sie hatte, machte sie ihn berühmt. Allerdings wurde sein Weg zum Erfolg häufig von wissenschaftlichen, persönlichen und politischen Hindernissen gekreuzt.

Perutz hatte Furcht erregende, aber gleichzeitig verlockende Röntgenpulverdiagramme von kristallinem Hämoglobin erhalten (und 1938 in einer Veröffentlichung beschrieben) – ähnlich wie Crowfoot und Bernal zuvor von Pepsinkristallen. Den vielen tausend Reflexen konnte man entnehmen, dass sie im Prinzip zu einer auf atomarer Ebene aufgelösten Struktur von Hämoglobin führen müssten. Allerdings gab es keine Möglichkeit, die Daten auszuwerten, weil die Phasenwinkel der Reflexe nicht bestimmt werden konnten. Vorangegangene röntgenkristallographische Strukturbestimmungen waren auf Moleküleinheiten mit nur wenigen Atomen und meist bekannter chemischer Zusammensetzung beschränkt. Die analytischen Techniken, die damals zur Bestimmung z.B. der Strukturen von vielkernigen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Kohlenhydraten und anderen „kleinen“ Molekülen verfügbar waren, konnten auf Proteine mit tausenden von Atomen und unbekannter chemischer Zusammensetzung schlicht nicht angewendet werden. Perutz allerdings erkannte, dass Proteine in ihren Kristallen wohldefinierte Strukturen einnehmen mussten, da die scharfen Reflexe, die er, Crowfoot und Bernal erhalten hatten, anders nicht erklärbar gewesen wären.

Während seiner Zeit als Bernals Forschungsstudent war Perutz enttäuscht darüber, dass der damalige Head des Cavendish-Laboratoriums, Lord Rutherford, nie bei den Kristallographen hereinschaute. Perutz fand später heraus, dass dies keineswegs an einer etwaigen Abneigung des Lord Rutherford gegen die Kristallstrukturanalyse lag, sondern eher persönliche Gründe dafür verantwortlich waren: „The conservative and puritanical Rutherford detested the undisciplined Bernal, who was a communist and a woman chaser and let his scientific imagination run wild.“<sup>[10]</sup> Perutz war sehr enttäuscht als Rutherford starb, ohne dass er die Gelegenheit hatte, dessen Vorlesungen zu besuchen oder ihn kennenzulernen. Nach Rutherfords Tod durften sich die Graduierten an den Sonderdrucken seiner klassischen wissenschaftlichen Arbeiten bedienen. Ihre Klarheit und Strenge, Rutherfords gedankenreich ersonnenen Experimente und seine Entschlossenheit, alle Ergebnisse für jedermann zweifelsfrei experimentell zu belegen, überzeugte Perutz, dass dies die wahre Art zu forschen war.

Perutz beendete 1940 seine Doktorarbeit unter der Anleitung von Sir Lawrence Bragg, der die Nachfolge von Rutherford als Cavendish Professor angetreten hatte. Bragg erhielt zur Unterstützung von Perutz von der Rockefeller-Stiftung ein kleines Forschungsstipendium, das die Fortführung der Forschungsarbeiten ermöglichte. Allerdings unterbrach die Internierung von Perutz 1940 das Projekt. Mit einigen hundert deutschen und österreichischen im Exil

lebenden Gelehrten, die meisten Juden und alle Gegner des Nationalsozialismus, wurde er zusammengetrieben und in ein Internierungslager in Quebec, Kanada, gebracht.<sup>[11]</sup> Glücklicherweise setzten seine Akademikerfreunde aus Cambridge alle Hebel in Bewegung und versuchten, seine Freilassung zu erwirken. Er kehrte zu seinen Studien zurück und zu Arbeiten von nationaler Bedeutung, darunter ein (erfolgloses) Vorhaben zum Bau von Schiffen aus Eis, die zum Betanken von Flugzeugen im Nordatlantik dienen sollten.

Nach Cambridge kehrte Perutz 1944 zurück. 1945 stieß auch John Kendrew, der seine Doktorarbeit zunächst bei dem Physikochemiker E. A. Moelwyn Hughes begonnen hatte, zu der Gruppe. Sein Interesse für Proteinstrukturen wurde bei Treffen mit Bernal geweckt, die im Rahmen von Projekten zu kriegswichtiger Forschung stattfanden, und später durch Gespräche mit Linus Pauling in Pasadena verstärkt, wo er sich auf seiner Rückreise nach Großbritannien aufhielt. Bragg setzte seine Unterstützung fort und wandte sich 1947 mit der Bitte um Förderung an den Generalsekretär des MRC, der die überaus wichtige Entscheidung traf, der kleinen Gruppe trotz des Ausbleibens handfester Resultate den Rücken zu stärken – eine Entscheidung weit entfernt von heutigen Gepflogenheiten! 1948 schloss sich Francis Crick, ein Physiker, als Perutz' Doktorand der Arbeitsgruppe an. Jim Watson, ein Genetiker, kam 1951 hinzu und arbeitete bald mit Crick an der Aufklärung der DNA-Struktur.

Der herausragende Muskelbiophysiker und Molekularbiologe Hugh Huxley<sup>[12]</sup> schrieb kürzlich:<sup>[13]</sup>

*„Because there was no direct way of calculating protein structure, Perutz and Kendrew used the huge amounts of data (the intensities of all the X-ray reflections) to produce contour maps, known as Pattersons, to display the most frequently occurring distances between high-density regions in a structure. It was hoped that these might enable prominent features of the structure to be identified. To this end, Perutz and Kendrew, aided by Bragg, enumerated various helical configurations into which polypeptide chains might fold, based on stereochemical data.“*

Allerdings gingen sie von der damals plausiblen, später als falsch erkannten Annahme aus, dass die Helices ganzzahlige Einheiten pro Windung aufwiesen. Auch berücksichtigten sie nicht, dass die chemischen Bindungen auf jeder Seite der Peptidbindung coplanar zueinander sind (Linus Pauling, der unabhängig von ihnen an diesem Problem arbeitete, machte keine derartigen Annahmen und entdeckte 1951 als erster die heute wohlbekannte nichtganzzahlige  $\alpha$ -Helixstruktur von Proteinen).

Anfang 1951 zeigte Crick, dass die Patterson-Karten von Hämoglobin und Myoglobin nicht das Bild einer regelmäßigen Packung von Polypeptidketten stützten. Vielmehr zeigte er, dass eine solche Anordnung auf jeden Fall extrem unregelmäßig sein muss. Dieser Schluss, und insbesondere die Aussage, den Patterson-Karten könne keine nützliche Information entnommen werden, machte Crick unbeliebt und deprimierte Perutz einige Zeit.<sup>[14]</sup> Aber sein Einfallsreichtum als Wissenschaftler kannte keine Grenzen – und dies blieb so bis an sein Lebensende.

Während seine beiden Kollegen Watson und Crick an dem bauten, was später einmal, Anfang 1953, ihr monumentales Modell der DNA-Struktur werden sollte, grübelte Perutz über das Potenzial der Schweratom-Substitutionsmethode zur Bestimmung der Phasen gebeugter Röntgenstrahlen. Diese Idee ging auf die Arbeiten von J. M. Robertson an der Universität Glasgow zurück und auf die des holländischen Kristallographen J. M. Bijvoet aus Utrecht. Bernal hatte 1939 postuliert, dass sich die Methode auf Proteine anwenden ließe, und auch Crick hatte sich dieser Meinung angeschlossen. Wenn es nur gelänge, ein Schweratom an einer spezifischen Stelle im Hämoglobin einzuführen und dabei die Struktur des Moleküls nicht zu zerstören und wenn die Verbindung genauso kristallisierte wie schweratomfreies Hämoglobin und dieser Prozess messbare Änderungen hervorriefe, wenn also all diese Bedingungen erfüllt wären, dann, so behauptete Perutz, könnte es möglich sein, die Struktur von Hämoglobin mithilfe der Röntgenstrukturanalyse zu bestimmen.

Perutz begriff immer mehr, dass die Intensitäten der Röntgenbeugungssignale von Hämoglobin und anderen Proteinen trotz der vielen Elektronen, die zu diesen Signalen beitrugen, sehr schwach waren. Dies war eine unvermeidliche Folge der Verteilung der beugenden Materie über ein relativ großes Volumen. Huxley bemerkte dazu kürzlich:<sup>[13]</sup>

„Perutz also realized that scattering from a single heavy atom—mercury, say, with its 80 electrons, or gold with its 79 electrons within a single atomic diameter—would be relatively strong. So if such a marker (heavy atom) were attached at a specific position on each protein molecule in a crystal, it would produce a measurable change in the intensities of the reflections (diffraction spots), and this could be used to obtain (X-ray) phase information necessary for the determination of the structure (the imaging) of the haemoglobin molecule. His peers and contemporaries had wrongly assumed that any such change (to the intensities of X-ray patterns) would be immeasurably small; but Perutz did the experiment carefully, using haemoglobin labelled with mercury, and he found quite measurable changes.“

Dies war ein entscheidender Schritt in der methodischen Entwicklung der Strukturbestimmung von Proteinen.<sup>[16]</sup> Als Perutz den Proteinexperten aus aller Welt, zusammengerufen

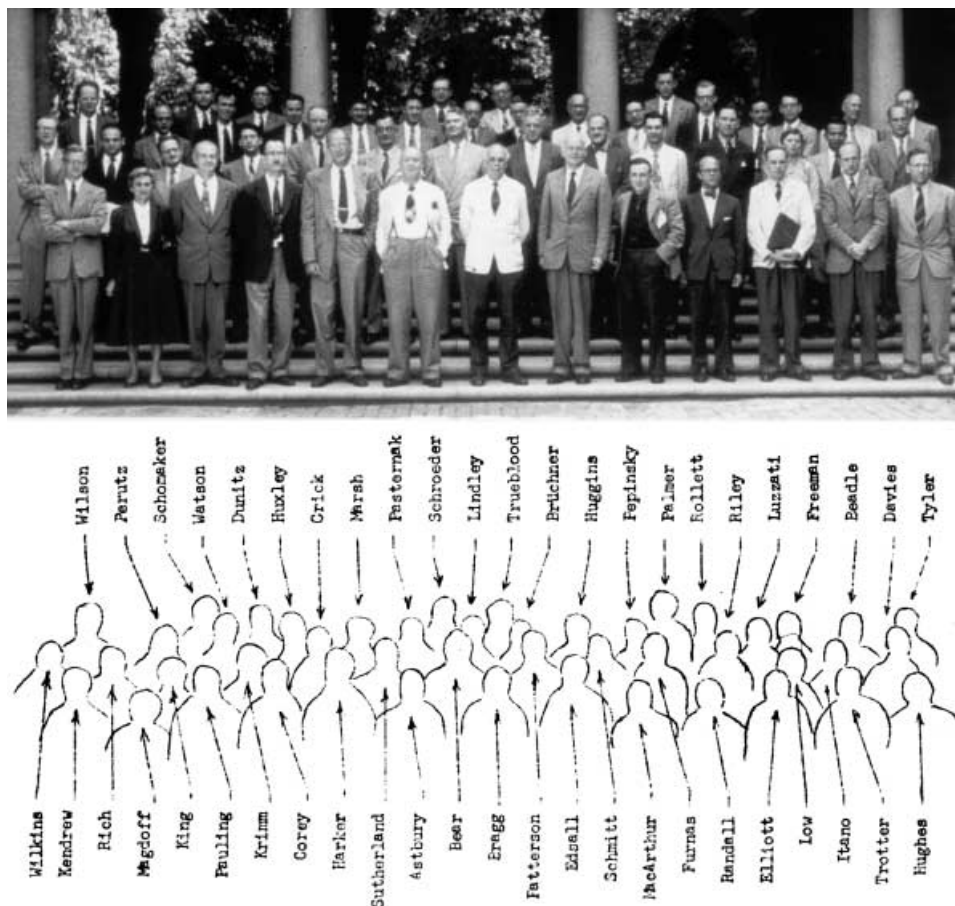


Abbildung 3. Gruppenbild, aufgenommen auf der von Linus Pauling organisierten Konferenz über die Struktur von Proteinen in Pasadena (21.–25. September 1953).

von Linus Pauling im September 1953 an das California Institute of Technology (Abbildung 3), die Methode skizzierte, waren alle zuversichtlich, dass ein bedeutender Durchbruch in der Proteinwissenschaft unmittelbar bevorstand.

Perutz schrieb später:

„As I developed my first X-ray photograph of mercury haemoglobin my mood altered between sanguine hopes of immediate success and desperate forebodings of all possible causes of failure. I was jubilant when the diffraction spots appeared in exactly the same positions as in the mercury-free protein, but with slightly altered intensity, exactly as I had hoped.“

Perutz und Kendrew (der den Schweratomansatz zur Strukturbestimmung von Myoglobin modifizierte) mussten allerdings noch große Schwierigkeiten bewältigen, bevor die neue Methode zu einer interpretierbaren Struktur führte.<sup>[13, 17]</sup> Erstens mussten viele verschiedene Schweratomderivate untersucht werden, bevor die Phasen aller Reflexe verlässlich zugeordnet werden konnten. Zweitens mussten all diese Derivate mit exakt gleichen Dimensionen (ihrer Elementarzelle) kristallisieren. Drittens mussten geeignete mathematische Verfahren zur Berechnung der Phasen entwickelt werden. Unzählige Assistenten mussten Intensitätsvergleiche an hunderttausenden von Beugungspunkten anstellen (unter

Verwendung primitiver Mikrodensitometer), und die Elektronendichteverteilungen mussten eine nach der anderen auf den – gemessen an heutigen Standards – primitiven Computern des Mathematik-Instituts der Universität Cambridge berechnet werden.

Kendrew, dem die beiden amerikanischen Gastwissenschaftler Dickerson und Dintzis im Cavendish-Laboratorium zur Seite standen, gelang es, Gold- und Palladium-markierte Kristalle von Myoglobin zu erhalten. Mit den erhaltenen Röntgenbeugungsmustern löste Kendrew, der beeindruckende Mathematikkenntnisse besaß und die EDSAC-1- und EDSAC-2-Digitalcomputer in Cambridge zur Fourier-Analyse der Beugungsdaten nutzte, 1957 die Struktur von Myoglobin.<sup>[19]</sup> Innerhalb von zwei Jahren bestimmte Perutz mit den MRC-Mitarbeitern Ann Cullis, Hilary Muirhead, Michael Rossmann und Tony North die Architektur des Hämoglobinmoleküls, das viermal so viel Nichtwasserstoffatome (10000) enthält wie Myoglobin.<sup>[20]</sup>

Nun lagen zwei recht unabhängig voneinander und nur mit physikalischen Methoden erarbeitete Strukturbestimmungen verwandter Proteine vor, ohne dass irgendwelche Annahmen über die chemische Natur von Hämoglobin und Myoglobin oder der Beziehung zwischen ihnen getroffen wurden. Dieser höchst erfreuliche Befund sagte aus, dass die intrinsischen Strukturen der beiden Proteine, die überladen waren mit Häm-Gruppen, unzähligen Faltungen und (Paulingschen)  $\alpha$ -Helices, im Wesentlichen sehr ähnlich waren. Daraus war unausweichlich zu schließen, dass jede der beiden Strukturen richtig sein musste. Dies führte zu fieberhaften Aktivitäten in der Molekularbiologie weltweit. Adolf Butenandt, der herausragende deutsche Nobelpreisträger, stellte seine Mitarbeiter in München vor die Aufgabe, mit chemischen Methoden (etwa den von Frederick Sanger entwickelten) die Aminosäuresequenz in den von Perutz und Kendrew untersuchten Proteinen zu bestimmen. Die chemischen Ergebnisse stimmten wunderbar mit den kristallographischen überein (neben anderen war es Butenandt, der Perutz und Kendrew für den Nobelpreis vorschlug).<sup>[21]</sup>

### Der Nobelpreis und die Zeit danach

1962 war die Personalstärke der Molekularbiologie-Gruppe um Perutz und Kendrew auf neunzig angewachsen. Schon lange hatte sich abgezeichnet, dass das Cavendish-Laboratorium (nun von Sir Nevill Mott geleitet) diese rasch expandierende Arbeitsgruppe nicht länger vernünftig unterbringen konnte. Es schien besonders sinnvoll, den jungen Biologenachwuchs in einem der vielen Biologieinstitute der Universität Cambridge unterzubringen. Wie stichhaltig die Argumente hierfür auch waren, die Institute oder die Entscheidungsträger der Universität waren kaum begeistert, Perutz und seine Kollegen in ihrer Mitte begrüßen zu dürfen. Glücklicherweise fand der hartnäckige und weitsichtige Perutz in Sir Harold Himsworth, der am MRC-Hauptsitz in London tätig war, einen Verbündeten. Dessen Fürsprache war es im Wesentlichen zu verdanken, dass der MRC das Laboratory of Molecular Biology (LMB) mit Perutz als Chairman auf dem Gelände des neuen Addenbrooke-Kran-

kenhauses in einem Außenbezirk von Cambridge baute. Damit waren die Voraussetzungen geschaffen, viele unterschiedliche Teilbereiche der Molekularbiologie und die dazu gehörige Technik an einem Ort zusammenzuführen. Fred Sanger, der seinen ersten Nobelpreis bereits erhalten hatte (1958),<sup>[22]</sup> wurde eingeladen, sich dem neuen Laboratorium anzuschließen. Zusammen mit Sanger kamen die beiden Spitzenforscher Brian Hartley und Ieuan Harris (der wiederum brachte seinen jungen Kollegen John (später Sir John) Walker mit, der 1997 den Nobelpreis erhalten sollte).<sup>[23]</sup> 1961 zog es Hugh Huxley, ehemals Kendrews erster Forschungsstudent, vom Londoner University College zu der von Kendrew geleiteten Structural Studies Division. 1958 – Bernals Ausscheiden vom Birkbeck College rückte langsam näher – lud Perutz Aaron Klug und Rosalind Franklin ein, sich dem geplanten neuen Laboratorium anzuschließen, sobald deren von den National Institutes of Health gestellten Forschungsmittel ausliefen. Klug, der sich auch Kendrews Arbeitsgruppe anschloss, trat seine Stelle 1961 an und brachte dabei Kenneth Holmes (heute am Max-Planck-Institut für Medizin in Heidelberg) sowie den Elektronenmikroskopiker und Allrounder John Finch mit (Rosalind Franklin starb 1958, ohne je nach Cambridge zurückgekehrt zu sein, wo sie viele Jahre zuvor in Chemie ihren Abschluss gemacht hatte).

Das LMB wurde gebührend von Queen Elizabeth an einem strahlenden Maitag 1962 eingeweiht (Abbildung 4). Für Perutz war es bei dieser Gelegenheit eine besondere Freude, seiner Königin die Bedeutung der DNA-Struktur zu erklären. Im Oktober jenes Jahres gab die Schwedische Akademie der Wissenschaften bekannt, dass Perutz und Kendrew gemeinsam der Nobelpreis für Chemie und ihren Kollegen Watson und Crick, zusammen mit Maurice Wilkins vom Londoner King's College, der Preis für Medizin und Physiologie verliehen werde (Abbildung 5 und 6).



Abbildung 4. Offizielle Einweihung des Laboratoriums für Molekularbiologie. Max Perutz (ganz rechts) erklärt Elizabeth II. die Struktur der Doppelhelix (Mai 1962).



Abbildung 5. Schnapsschuss anlässlich der Verleihung der Nobelpreise in Stockholm (von links): M. F. H. Wilkins, M. F. Perutz, F. H. C. Crick, J. Steinbeck, J. D. Watson, J. C. Kendrew.



Abbildung 6. Max Perutz (links), Gisela Perutz und John Kendrew, aufgenommen am Rande der Nobelpreis-Zeremonie.

Der gemessen etwa an den vielen Preisen für seine Mitarbeiter einzigartige Erfolg des LMB (neun Nobelpreise, vier Orders of Merit (die höchste vom britischen Staatsoberhaupt vergebene zivile Auszeichnung), acht Copley Medals (die höchste Auszeichnung der Royal Society)) verdient eine nähere Betrachtung. Eine bedeutende Rolle spielt dabei sicher die Art, mit der Perutz das Laboratorium organisierte und wie er seine eigene Position verstand.

Perutz wendete von Beginn einen neuen Führungsstil an, über den er einmal schrieb:

*„I persuaded the MRC to appoint me Chairman of a Governing Board, rather than as Director... This arrangement reserved major decisions of scientific policy to the Board, and left their execution to me... The board met only rarely... This worked smoothly and left me free to pursue my own research. Seeing the Chairman standing at the laboratory bench or the X-ray tube, rather than sitting at his desk, set a good example and raised morale. The Board never directed the laboratory's research but tried to attract, or to keep, talented young people and gave them a free hand.“*

David Blow,<sup>[24]</sup> Molekularbiophysiker und Perutz' ehemaliger Doktorand in den Anfangstagen des LMB, beschrieb es so:

*„He always recognized the importance of new instrumental developments, and maintained large mechanical and electronic workshops, to which research workers had full access, directly passing their enthusiasm to the technical staff.“*

Abgesehen von diesen eher administrativen Aspekten der Laboratoriumsleitung machte Perutz, wirkungsvoll unterstützt von seiner pfiffigen und gewandten Frau Gisela, die Kantine des LMB zu einer Art Zentrum für intellektuelle Stimulation. Die Kantine wurde – und wird – dreimal täglich von den meisten Wissenschaftlern und dem nichtwissenschaftlichen Personal aufgesucht und ist nach wie vor ein wichtiges Zentrum zum Austausch von Ideen und wissenschaftlichen Neuigkeiten. Ein amerikanischer Molekularbiologe,<sup>[25]</sup> der 1985 ein Forschungssemester am LMB verbrachte, bemerkte hierzu, dank der Kantine als intellektuellem Zentrum des Laboratoriums könne man niemals länger als drei Stunden vom richtigen wissenschaftlichen Kurs abkommen. Perutz selbst hielt sich über jedermanns Arbeit auf dem Laufenden, indem er es sich zur Gewohnheit machte, zum Kaffee, Mittagessen und Tee mit jeweils anderen Gruppen zusammenzusitzen. (Desgleichen tat er, wann immer er am Peterhouse zu Mittag aß).

Perutz ging mit gutem Beispiel voran,<sup>[26]</sup> indem er gut 90 % oder mehr seiner Arbeitszeit an der Laborbank verbrachte, und von anderen erwartete er desgleichen. Er tolerierte es aber auch, wenn jemand seine Arbeit anders organisierte. Zurückblickend schrieb er einmal:

*„When Crick and Watson lounged around, arguing about problems for which there existed as yet no firm experimental data instead of getting down to the bench and doing experiments, I thought they were wasting their time. However, like Leonardo, they sometimes achieved most when they seemed to be working least, and their apparent idleness led them to solve the greatest of all biological problems, the structure of DNA. There is more than one way of doing good science.“*

„Every now and then“, schrieb Max Perutz in *I Wish I'd Made You Angry Earlier*,<sup>[15]</sup> „I receive visits from earnest men and women armed with questionnaires and tape recorders who want to find out what made the LMB (where I work) so remarkably creative... I feel tempted to draw their attention to 15th century Florence with a population of less than 50 000, from which emerged Leonardo, Michelangelo, Ghiberti, Brunelleschi, Alberti, and other great artists. Had my questioners investigated whether the rulers of Florence had created an interdisciplinary organisation of painters, sculptors, architects, and poets to bring to life this flowering of great art?... My question is not as absurd as it seems, because creativity in science, as in the arts, cannot be organised. It arises spontaneously from individual talent. Well-run laboratories can foster it, but hierarchical organisation, inflexible, bureaucratic rules, and mountains of futile paperwork can kill it. Discoveries cannot be planned; they pop up, like Puck, in unexpected corners.“



In einer Zeit, in der die Finanzgremien nicht Müde werden, den akademischen Forschungseinrichtungen die Notwendigkeit einer klar definierten Institutsstrategie zu predigen, sollte man sich klugerweise daran erinnern, wie Perutz die Finanzierung und Leitung des außergewöhnlich erfolgreichen LMB handhabte. Seine Grundsätze waren: Suche die herausragenden Forscher und gib ihnen intellektuelle Freiheit! Zeige ehrliches Interesse für jedermanns Arbeiten und verschaffe jüngeren Kollegen öffentliches Gehör! Nimm qualifiziertes technisches Personal, das hochentwickelte Apparate und Instrumente entwerfen und bauen kann! Fördere den Austausch von Ideen, in der Kantine wie auch in den Seminaren! Dulde keine Heimlichkeiten! Sei die meiste Zeit im Labor, und sei empfänglich für jeden, wann immer möglich! Schaffe eine fröhliche Umgebung, die die Moral der Leute hoch hält!

Das LMB in Cambridge ist nicht das einzige große Laboratorium, an dessen Aufbau Max Perutz beteiligt war. Kurz nach der Verleihung der Nobelpreise 1962 meldeten sich Leo Szilard und Victor Weisskopf aus den Vereinigten Staaten bei Watson, Kendrew und Perutz, um die Aussichten für die Gründung einer Europäischen Organisation für Molekularbiologie (EMBO), ähnlich dem Kernforschungszentrum (CERN) in Genf, zu besprechen. Alle drei antworteten begeistert. Unterstützt von anderen europäischen Molekularbiologen, darunter Francois Jacob (Frankreich), Friedrich Freska (Deutschland), Ole Maalo (Dänemark), Jeffries Wyman (USA) und, ganz entscheidend, Ephraim Katchalski-Kazir (Israel), ebnete Kendrew den Weg. Schnell wurde der EMBO Leben eingehaucht, und als ihr Chairman fungierte von 1963 bis 1969 Max Perutz. Bald aus der Taufe gehoben wurde auch das Europäische Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg mit John Kendrew als Gründungsdirektor.<sup>[27]</sup>

### Hämoglobin und seine Bedeutung für die Medizin

1959, als Perutz und seine Mitarbeiter erstmals den Grundriss des Hämoglobinmoleküls enträtselten, war allen Beteiligten bewusst, dass dies nicht das Ende ihrer Reise sein würde, oder wie Perutz es ausdrückte:

*„...our much-admired model (of haemoglobin) did not reveal its inner workings—it provided no hint about the molecular mechanism of respiratory transport. Why not? Well-intentioned colleagues were quick to suggest that our hard-won structure was merely an artefact of crystallisation and might be quite different from the structure of haemoglobin in its living environment, which is the red blood cell.“*

Nach der Lösung der Struktur von Hämoglobin (Abbildung 7) versuchte Perutz lange Zeit und mit großem Eifer, das Geheimnis seiner Wirkungsweise zu lüften. Wie kam es, dass Hämoglobin wie eine molekulare Lunge funktionierte? Es sollte bis in die frühen siebziger Jahre dauern, bis endlich eine befriedigende Antwort gegeben und die Grundzüge des Mechanismus aufgeklärt werden konnten.<sup>[28]</sup>

Der gesicherte experimentelle Nachweis des heute allgemein anerkannten Perutz-Mechanismus für den allosterischen Wechsel, der im Zusammenhang mit der Reaktion von

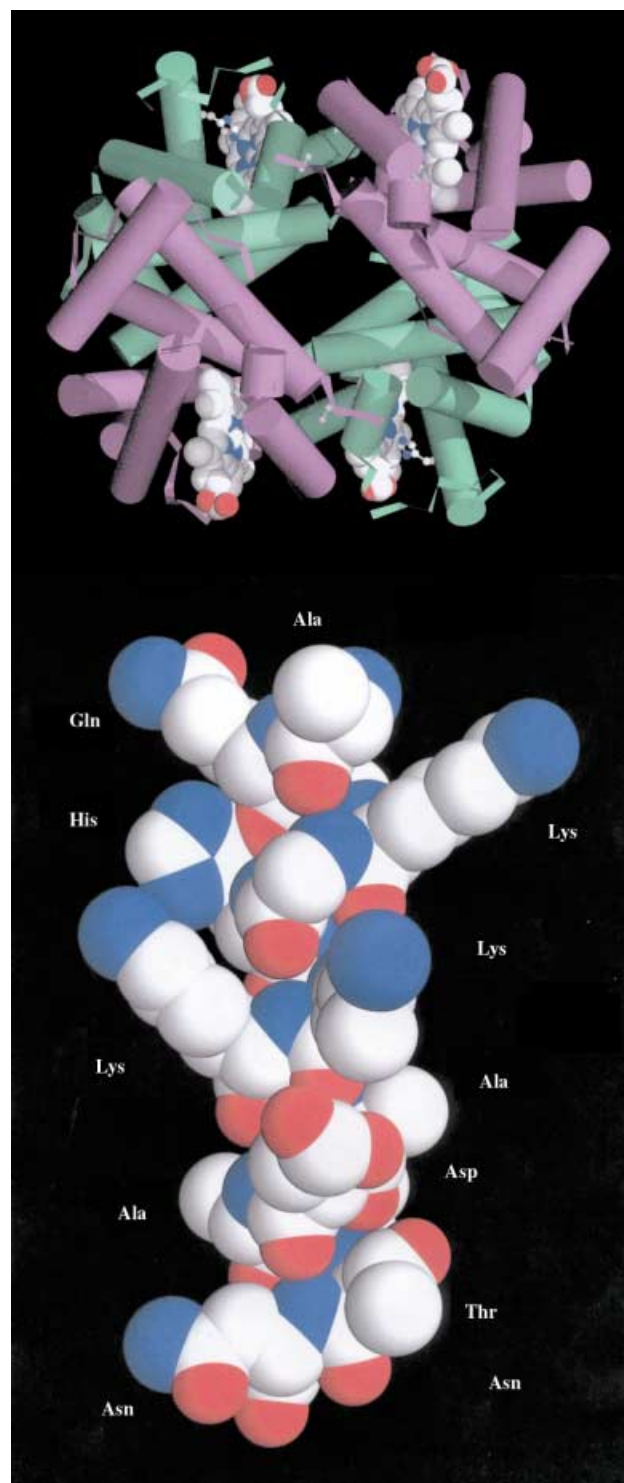


Abbildung 7. Oben: Farbwiedergabe des Hämoglobinmoleküls. Die vier Häm-Gruppen sind atomar aufgelöst, die beiden Paare helical angeordneter Aminosäurereste (die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheiten) sind als farbige Zylinder wiedergegeben ( $\alpha$ -Einheit grün,  $\beta$ -Einheit violett). Unten: Darstellung der Aminosäurereste (Ala = Alanin, His = Histidin usw.), aus denen die oben gezeigten grünen und violetten Untereinheiten aufgebaut sind (C weiß, N blau, O rot).

Hämoglobin und Sauerstoff eine Rolle spielt (ein allosterisches Protein<sup>[29]</sup> ändert seine Konformation, wenn es an ein anderes Molekül, z.B. Sauerstoff, bindet), gelang nicht nur mithilfe detaillierter röntgenstrukturanalytischer Arbeiten,

sondern auch dank Perutz' einfallsreicher Nutzung anderer Techniken, z.B. spektroskopischer und magnetischer Messungen. Zunächst erinnerte er sich an die bedeutenden Arbeiten von Faraday (um 1840) und Pauling (1936), die gezeigt hatten, dass der Paramagnetismus von Hämoglobin bei der Bindung von Sauerstoff verschwindet. Dann stellte er fest, dass die mit der Oxygenierung einhergehenden Strukturänderungen groß waren. In der Desoxy-Form ist das Eisenatom etwas aus der Ebene der Häm-Gruppe herausgelöst, in der Oxy-Form hingegen befindet es sich nahezu völlig in der Ebene (Abbildung 8). Perutz erkannte, dass dies an einer

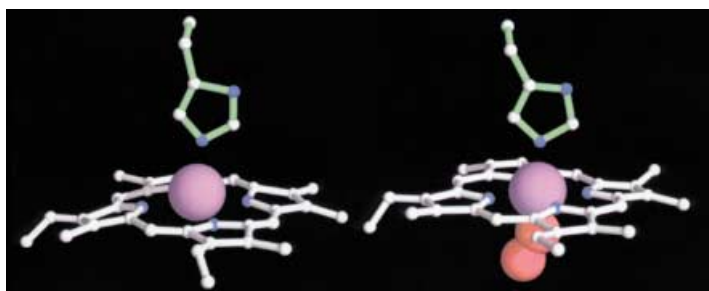


Abbildung 8. Im Human-Desoxyhämoglobin (links) befindet sich das Histidin-verknüpfte  $\text{Fe}^{2+}$ -Ion etwas außerhalb der Häm-Ebene. Wenn das  $\text{Fe}^{2+}$ -Ion in der Oxy-Form (rechts) ein Sauerstoffmolekül bindet, wandert es in die Ebene. Dies löst die Sequenz von Konformationsänderungen aus (siehe Text).

Änderung des (elektronischen) Spinzustands des Eisenatoms (von einem High-Spin-Zustand in der Desoxy-Form in einen Low-Spin-Zustand in der Oxy-Form) und damit an einer Verkleinerung des Radius des Eisenzentrums liegt (dies wurde unabhängig davon von Leroy Hood für Häm-Gruppen festgestellt). Wenn sich in der Oxy-Form das Eisenatom näher an die Ebene der Häm-Gruppe heranbewegt, zieht es die  $\alpha$ -Helix des Proteins, mit dem es verknüpft ist, mit sich. Dieser Auslöser stößt eine Sequenz von „molekularen Hebeln“ an, die die Untereinheiten in der (gespannten) Desoxy-Form unter Bildung der neuen (entspannten) Oxy-Form lösen und umlagern. Dies ist die Grundlage des molekularen Mechanismus – „infinitely rewarding in its simple beauty“, wie Perutz es ausdrückte –, der die Sauerstoffaffinität von Hämoglobin als Reaktion auf den physiologischen Bedarf und die Abgabe des gebundenen Sauerstoffs bei Sauerstoffarmut steuert.

Die Aufklärung dieses Mechanismus führte innerhalb kurzer Zeit zusammen mit Arbeiten über Hämoglobin-Mutanten zu einem besseren Verständnis mehrerer Erbkrankheiten und zu dem neuen Forschungszweig der Molekularpathologie, der sich den Beziehungen zwischen Strukturabnormalitäten und bestimmten Krankheit widmet. Perutz erhielt neue Einsichten in die molekulare Evolution<sup>[31]</sup> und in die feinen (manchmal auch großen) Unterschiede der Erscheinungsformen von Hämoglobin in einer Reihe von Lebensformen. So haben etwa die Frösche des Titicacasees hoch in den Bergen Boliviens eine Hämoglobin-Form entwickelt, die den Sauerstoff besser aufnimmt als dies bei Fröschen des Michigansees der Fall ist. Auch das Hämoglobin von Wandergänsen, die oft in großen Höhen fliegen, kann

hervorragend Sauerstoff absorbieren. Krokodile können mehr als eine Stunde unter Wasser bleiben, ohne zum Atmen an die Oberfläche kommen zu müssen,<sup>[32]</sup> und sie töten ihre Beute häufig durch Ertränken. Wie schaffen sie es, so lange unter Wasser zu bleiben? Wenn Krokodile die Luft anhalten, so stellten Perutz' Kollege Kiyoshi Nagai und seine Mitarbeiter fest, werden Hydrogencarbonat-Ionen (die Endprodukte der Atmung) angereichert, die die Sauerstoffaffinität von Hämoglobin drastisch reduzieren. Dies führt dazu, dass ein großer Teil des Globin-gebundenen Sauerstoffs in das umliegende Gewebe freigesetzt wird.<sup>[33]</sup> (In Zusammenarbeit mit einem amerikanischen Unternehmen entwickelte Nagai am LMB die Grundlage für die Entwicklung von modifiziertem Hämoglobin, das voraussichtlich als zellfreier Blutersatz verwendbar ist. Die Entwicklung eines Blutersatzes ist mittlerweile wegen der zunehmenden Bedenken hinsichtlich der Übertragung viraler und bakterieller Pathogene durch Spenderblut zu einer dringlichen Aufgabe geworden.)

Zuvor bereits war es Perutz' bahnbrechenden Arbeiten zu verdanken, dass man sich ein besseres Bild von Krankheiten wie Thalassämie, die auf eine fehlerhafte Synthese von Hämoglobin zurückgeht, und Sichelzellenanämie machen konnte. Seine Kollegen in Cambridge Vernon Ingram und John Hunt zeigten, dass sich das Hämoglobin in Sichelzellen von normalem Hämoglobin nur durch einen einzigen Aminosäurerest unterscheidet, und zwar ist Glutaminsäure durch Valin ersetzt.

#### *Die exponentielle Zunahme an gelösten Proteinstrukturen*

1953, als Perutz entdeckte, dass das Phasenproblem der Proteinkristallographie durch die Methode der isomorphen Substitution mit Schweratomen gelöst werden kann, ging er davon aus, dass nicht nur die Struktur von Hämoglobin, sondern auch die vieler anderer Proteine bald gelöst sein werde.<sup>[34]</sup> Dies war aber nicht der Fall. 1965 waren nur drei Proteinstrukturen gelöst, 1970 waren es elf. Die technischen Schwierigkeiten bei der Kristallisation, der Herstellung isomorph substituierter Derivate und der Aufnahme der Beugungsdaten waren so groß, dass sich die Bestimmung jeder neuen Struktur über Jahre hinzog. Nebenbei zögerten viele Kristallographen, dieses neue risikoreiche Feld zu betreten. Mittlerweile hat sich die Situation jedoch grundlegend geändert. Seit 1975 beobachtet man einen exponentiellen Anstieg der Zahl der pro Jahr gelösten Proteinstrukturen (Abbildung 9). 1990 war die Aufklärung von mehr als 100 neuen Strukturen zu verzeichnen, und im Jahr 2000 waren bereits um die 16000 bekannt, von denen viele von unmittelbarem Interesse für die Medizin sind. Kennt man die Struktur eines Proteins mit atomarer Auflösung, so sind auch der genaue Aufbau, die Gestalt und Abmessungen von Rezeptorzentren und katalytisch aktiven Stellen bekannt. Dies ermöglicht den Proteindesignern unter Anwendung einer Vielzahl moderner Methoden die Wirksamkeit bekannter Proteine zu verbessern. Derzeit ist dies eines der am stärksten wachsenden Gebiete der Enzymologie.

Interessant ist, dass die meisten, wenn auch nicht alle Proteinkristallographen der ersten Generation (1960–1980) aus britischen Laboratorien in Cambridge, Oxford und der



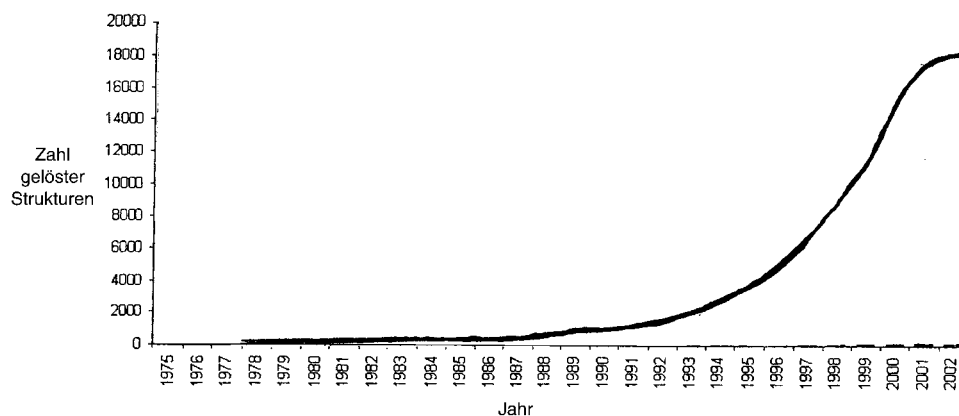


Abbildung 9. Exponentielle Zunahme der seit 1975 gelösten Proteinstrukturen (in veränderter Form übernommen von der Web-Site des Research Collaboratory of Structural Bioinformatics (RCSB)).

Londoner Royal Institution stammten. (Der Wechsel von D. C. Phillips und seiner ehemaligen Studentin Louise Johnson nach Oxford Mitte der sechziger Jahre (nachdem sie die Struktur und Wirkungsweise von Lysozym aufgeklärt hatten) trug dazu bei, dass sich das „geistige Zentrum“ der Proteinkristallographie, Cambridge ausgenommen, von London nach Oxford verlagerte, wenngleich Dorothy Hodgkins überragende Persönlichkeit das Röntgenstruktur-Laboratorium in Oxford bereits weltberühmt gemacht hatte.) Berichtenswert ist auch – natürlich mit dem Vorteil einer nachträglichen Betrachtung –, wie falsch der herausragende Biochemiker und Nobelpreisträger Sir Ernst Chain vor etwa dreißig Jahre lag, als er den MRC warnte, die Anwendung der Kristallstrukturanalyse in der medizinischen Forschung sei eine Riesenzeitverschwendung.<sup>[35]</sup> So unberechenbar ist die Wissenschaft!

#### *Von Gletschern zur Huntington-Krankheit: Perutz' frühe und späte Arbeiten.*

Als Jugendllicher machte sich Perutz an seiner Schule in Wien einen Namen als Abfahrtsläufer. Außerdem war er damals ein begeisterter Bergsteiger, und seine Liebe zu den Bergen und Gletschern hat ihn nie verlassen. Angeblich betrat er eines Tages das Büro von Sir Lawrence Bragg am Cavendish mit der eher untypischen Begrüßung: „I've had an honour that you can't match—I've had a glacier named after me!“, worauf Bragg erwiderte: „I've had a cuttlefish named after me.“<sup>[36]</sup>

Etwa seit seinem zwanzigsten Lebensjahr interessierte sich Perutz für Gletscher, insbesondere für ihren Fluss. Flossen sie wie Sirup oder Honig aus einem gekippten Gefäß oder gab es einen anderen Mechanismus? Wiewohl sich Perutz mehr oder weniger als Hobbyforscher betätigte, wobei er sich 1938 für einige Monate zu Messungen in einem Iglu auf der Jungfrau eingeknistet hatte (Abbildung 10) und zehn Jahre später erneut in einer Grotte am Eigergletscher, fand er heraus, wie ein Gletscher floss. Sie bewegten sich nicht wie Sirup, eher wie ein duktiles Metall (so wie Aluminium, das zu Folie ausgerollt wird; in der Metallurgie als Slip-Prozess bezeichnet). Im Rahmen des Friday Evening Discourse an der Royal Institu-

tion trug Perutz am 5. Juni 1953 über den „Flow of Glaciers“ vor, eine Zusammenfassung seiner (Experimental)vorlesung erschien im selben Jahr in *Nature*.<sup>[37]</sup>

Im Speisesaal des Peterhouse schloss Perutz im Oktober 1936 (am Tisch der Forschungsstudenten) mit einem hoch begabten, angenehmen und höflichen jungen Mann namens John Carter Freundschaft, dessen Vater, ein pensionierter



Abbildung 10. Max Perutz an seinem Polarisationsmikroskop beim Untersuchen dünner Schnitte Gletschereis auf dem Jungfrauoch 1938 (Foto: G. Seligman).

Kolonialbeamter in Indien, der in Budleigh Salterton lebte, einer Küstenstadt in Devon, eine seltsame Entdeckung gemacht hatte. Beim Spazierengehen unter den roten Sandsteinklippen westlich von Budleigh Salterton waren ihm graue Felskugeln von schwankender Größe aufgefallen, die aus den Klippenwänden vorstießen. Sie sahen aus wie Kanonenkugeln und waren von scharf umrissenen weißen Ringen umgeben, die den Sandstein ausgebleicht hatten. Für ihn stand fest, dass eine eigentümliche radioaktive Strahlung den Sandstein hatte ausbleichen lassen. Perutz beschreibt in einem Anfang der neunziger Jahre im *Peterhouse Annual Record* erschienenen Beitrag („My First Great Discovery“),<sup>[38]</sup> wie er ungeachtet des Obstruktionismus des sturen alten Lincoln (Rutherford's knausriger Laborspieß) herausfand, dass die Knollen etwa 0.5 % Uran enthielten, das sich im Bereich zwischen dem dunklen und hellen Material aufkonzentriert hatte. Bernal, Perutz' damaliger Betreuer, hielt die Knollen für interessant genug, um sie bei der Royal Society Conversazione im Juni 1937 auszustellen.

Mit fast achtzig Jahren begann sich Perutz für die Huntington-Krankheit zu interessieren, ein neurodegeneratives Leiden, das durch ein anomales Glutamin-Repeat im mutierten Protein, dem Huntingtin, verursacht wird.<sup>[39]</sup> 1994 zeigten Perutz und Mitarbeiter, dass Polyglutamine  $\beta$ -Faltblatt-Strukturen bilden können, in denen Glutamineinheiten benachbarter Stränge durch Wasserstoffbrücken zwischen der Hauptkette und den Amidgruppen der Seitenketten verknüpft sind. Perutz postulierte, dass Proteine mit langen Glutaminsträngen zellschädigende Agglomerate bilden. Tatsächlich wurden inzwischen solche Agglomerate in Zellkernen von Neuronen bei Huntington-Patienten nachgewiesen. Allerdings ist bislang nicht unbestritten, dass die Agglomerate den Zelltod verursachen. Perutz zog Parallelen zwischen der Keimbildungsgeschwindigkeit von Kristallen und dem zufallsbedingten Auftreten von Zelltoden (im Rahmen einer 2000 begonnenen vielversprechenden Zusammenarbeit mit dem Materialwissenschaftler A. H. Windle).<sup>[40]</sup> Das dabei aufgestellte Modell erklärt den Befund, dass das Alter des Patienten bei Ausbruch der Krankheit und die Länge der Glutamin-Repeats im pathologischen Protein in einem exponentiellen Zusammenhang stehen. Sein letztes Paper<sup>[41]</sup> schloss Perutz zehn Minuten vor seiner Einlieferung in das Addenbrooke-Krankenhaus zur Notoperation ab.

Eine denkwürdige Begebenheit trug sich am 31. Oktober 2001 im Henry-Cavendish-Speisesaal des Peterhouse zu. Auf Betreiben des Präsidenten der Royal Society of Chemistry Stephen V. Ley organisierte ich eine kleine Lunchparty (Abbildung 11), um Perutz' Auszeichnung mit der Honorary Fellowship der Royal Society zu feiern. Gerade als der Kaffee serviert wurde, bat ich Max, uns seine aktuelle Forschung zu beschreiben. Diejenigen, denen es vergönnt war, seinem zehnminütigen Stegreif zu lauschen, in dem er die Problematik neurodegenerativer Krankheiten (Huntington und Alzheimer) erläuterte, werden dieses Erlebnis nie vergessen. Zunächst erzählte er uns, dass einige Wissenschaftler schon in den dreißiger Jahren gewisse Anhaltspunkte hatten; er selbst sei erst vor weniger als zehn Jahren in Zusammenhang mit den „polar zippers“ über das Rätsel der Amyloidproteine gestolpert. Er beschrieb, wie ihn die harten experimentellen



Abbildung 11. Aufnahme am Rande der Feier im Peterhouse am 31. Oktober 2001 zur Verleihung der Honorary Fellowship der Royal Society an Perutz. Das Foto zeigt Max Perutz, flankiert von Frederick Sanger (rechts) und John Meurig Thomas (links).

Fakten zu den Strukturen der Amyloidfasern führten. Ehrfürchtig lauschten wir. Dort saß er nun, dieser höfliche, ehrwürdige, geistreiche Siebenundachtzigjährige, der vierzig Jahre zuvor mit dem Nobelpreis ausgezeichnet worden war, neben ihm sein alter Freund Fred Sanger, ebenfalls in seinen Achtzigern, und erzählte uns eine Geschichte, die ebenso wissenschaftlich bedeutend war wie zauberhaft vorgetragen – eine Geschichte, die in seiner letzten wissenschaftlichen Veröffentlichung zum Wohle der Nachwelt niedergeschrieben ist.

Vierzehn Wochen später verstarb er, besucht von seinen vielen Freunden und Kollegen und liebevoll gestützt von seiner Frau Gisela, mit der er sechzig Jahre verheiratet war, seinen Kindern Vivien, einer Kunsthistorikerin, und Robin, dem Leiter des Department of Chemistry an der Universität York, und seinen Enkeln und Nachbarn.

## Kritiker und Kommentator

Max Perutz war ein ausgezeichnete Dozent, der die Gabe besaß, sich auch für ein fachfremdes Auditorium leicht verständlich auszudrücken. Seine Vorlesungen hatten eine wunderbare Leichtigkeit und mesmerische Anmut, was auch an seinen unvergesslichen Anekdoten über wissenschaftliche Weggefährten und Widersacher lag, die er gerne einstreute. In seiner unvergesslichen Vorlesung „Science is No Quiet Life“ (organisiert anlässlich seiner sechzigjährigen Institutsangehörigkeit vom Kelvin Club, der studentischen wissenschaftlichen Vereinigung des Peterhouse, bei der Perutz ein gern gesehener Redner war) erinnerte er sich an den Auftritt eines kampflustigen amerikanischen Physikers: „[He] burst into my room at the LMB, like a gladiator entering the arena in Rome, telling me that the Perutz picture of haemoglobin is wrong.“

Perutz liebte auch die Kultur, und er verfügte über ein Wissen, das in seiner Breite und Tiefe ganz außerordentlich war. Diese inneren Werte, neben seinem Großmut und seiner Generosität Freunden und Fremden gegenüber und seinem unerbittlichen Eintreten gegen jede Ungerechtigkeit, spiegeln sich in seinen im *New York Review of Books* und im *London*

*Review of Books* erschienenen Artikeln wider, gefasst in klarer Prosa und mit wohl dosierten Anspielungen auf Figuren, Begebenheiten und Gedichte aus den Werken von George Eliot, Tolstoi, Dickens, Shakespeare, Bacon, Donne, Rilke, Hugo, Iris Origo, Lampedusa und Manzoni.

William Blake behauptete, nur durch die Dichtung, die Poesie und die Malerei gelänge der Mensch an die Schwelle zur Ewigkeit. Durch jede dieser drei Künste könne man in einen unaussprechlichen Zustand der Verückung geraten. Nach dem zu urteilen, was er über die Jahre geschrieben hat, hätte Perutz sich wohl gewünscht, die Wissenschaft als Viertes hinzuzuzählen. „Scientific research is an exhilarating and imaginative activity depending on qualities of the human mind that are beyond our comprehension“, betonte er stets.

Die Wissenschaft verbindet oft die Ästhetik und den Intellekt. Wie die Musik, die Dichtung und die Malerei erfordert sie eine zielstrebige Hingabe. Zwei der vielen berühmten Aussprüche von Perutz mögen dies passend verdeutlichen:

*„Haydn rose early each morning to compose; if ideas failed him, he clasped his rosary and prayed until Heaven sent him fresh inspiration.“*

*„Renoir painted every day of his life, and, when old age had made his fingers too arthritic to hold a brush, he got someone to tie his brush to his hand.“*

Zu jungen Studenten, Kollegen und Laborpersonal sprach Perutz mit dem gleichen Respekt wie zu Premierministern und Angehörigen des Königshauses. Er war ein Weltbürger, dem ein tiefes Verständnis für die Geschichte und den Fortbestand unserer Existenz gegeben war. Es ist leicht zu verstehen, warum er die folgende Passage aus den *Memoiren* der Margot Fonteyn so mochte:

*„I cannot imagine feeling lackadaisical about a performance. I treat each encounter as a matter of life and death. The important thing I have learned over the years is the difference between taking one's work seriously and taking oneself seriously. The first is imperative and the second disastrous.“*

Max Perutz war ein wunderbarer Mensch: Das Große kann auch gut sein.

- [1] Sage („der Weise“) war der englisch-irische Kristallograph J. D. Bernal (1901–1971). Nach seinem Abschluss an der Universität Cambridge arbeitete er als Forschungsstudent bei W. H. Bragg am Davy Faraday Research Laboratory der Royal Institution in London und löste dort die Struktur von Graphit. Später wurde er zum Assistant Director of Research des Cavendish Laboratory in Cambridge ernannt (wo auch Dorothy Crowfoot (spätere Hodgkin) sowie A. F. Wells aus Oxford, Isadore Fankuchen vom Brooklyn Polytechnical Institute und Perutz arbeiteten). Später wurde er Professor für Physik am Birkbeck College der Universität London. Während des Zweiten Weltkriegs leitete er eine Arbeitsgruppe, die sich mit kriegswichtiger Forschung und anderen Aufgaben nationaler Bedeutung beschäftigte. John Kendrew leistete Schulter an Schulter mit ihm Dienst im Dschungel von Sri Lanka. Laut Perutz war Bernal der brillianteste Unterhalter, den er je getroffen hatte, und ein rastloses

Genie, das immer nach einer wichtigeren als der momentan zu erledigenden Arbeit suchte. Bernal war Zeit seines Lebens Mitglied der britischen kommunistischen Partei und hatte einen großen Kreis einflussreicher Bewunderer. Der Earl Mountbatten of Burma, dem er während der Kriegsjahre zu melden hatte, urteilte über ihn: „Desmond Bernal was one of the most engaging personalities I have ever known... his most pleasant quality was his generosity. He never minded slaving away at other people's ideas, helping to decide what could or could not be done, without himself being the originator of any of the major ideas on which he actually worked.“ Am Birkbeck College stellte Bernal u. a. Aaron Klug (später Sir Aaron, Chemie-Nobelpreis 1982) und Rosalind Franklin ein Labor zur Verfügung. Bernal gilt weithin als einer der Pioniere der Molekularbiologie. Er beschrieb zusammen mit Dorothy Crowfoot 1934 die an (feuchten) Kristallen des Enzyms Pepsin erhaltenen Röntgenbeugungsmuster (D. Bernal, D. Crowfoot, *Nature*, **1934**, 130, 794). Bis dahin waren viele Wissenschaftler der Auffassung, dass große biologische Moleküle keine wohldefinierten Strukturen aufwiesen – schon gar nicht in Lösung! Sie glaubten, solche Verbindungen ähnelten einer Portion Spaghetti: mit umeinander gewundenen Strängen variabler Länge, die gebogen, gefaltet und physikalisch schlecht entwirrbar wären und sich deshalb einer kristallographischen Beschreibung entzogen. Bernal und Crowfoot wiesen hingegen darauf hin, dass „from the intensity of the more distant (X-ray diffraction) spots, it can be inferred that the arrangement of atoms inside the protein molecules is also of a perfectly defined kind.“

- [2] Perutz versuchte, an den Colleges Trinity, King's, Gonville, Caius und St. John's aufgenommen zu werden, wurde aber jeweils abgelehnt. Verzweifelt fragte er den Kristallographen W. A. Wooster, einen Mitarbeiter von Bernal, um Rat. Der empfahl ihm: „Why not choose the college with the best food, which is the college of which I am a member?“ So kam es, dass er sich dem Peterhouse anschloss (wo das Essen noch immer eines der besten in Cambridge ist).
- [3] Der Medical Research Council (MRC) ist eines der erfolgreichsten wissenschaftlichen „Saatbeete“ in Großbritannien. Er wurde infolge des National Insurance Act 1911 gegründet, in dessen Zusammenhang der damalige Schatzkanzler David Lloyd George die Tuberkulose (TB) als ein Problem heraus hob, das besondere Aufmerksamkeit erfordere. In Großbritannien und Irland war diese fürchterliche Krankheit für einen von drei Todesfällen bei Männern zwischen 15 und 44 verantwortlich sowie für die Hälfte aller Todesfälle bei Frauen zwischen 15 und 24. Deutschland ging bei der Gründung von TB-Forschungsinstituten mit großen Schritten voran, und der Schatzkanzler war der Meinung, in Großbritannien müsse etwas getan werden. Der Erste Weltkrieg führte zu weiteren drängenden medizinischen Problemen: Wundinfektionen (besonders Tetanus und Wundbrand), Typhus, Cholera, Ruhr, Unterernährung der Zivilbevölkerung und sogar TNT-Vergiftungen in Munitionsfabriken. Der MRC widmete sich erfolgreich vielen dieser Probleme, und als der Krieg endete, konnte der Generalsekretär des MRC, Sir Walter Fletcher, darlegen, dass die Arbeit des MRC nicht auf bestimmte Bereiche, etwa auf die TB-Forschung, für die die Mittel ursprünglich bewilligt worden waren, beschränkt bleiben sollte. Als die wesentliche Aufgabe des MRC definierte Fletcher die Förderung der wissenschaftlichen Grundlagenforschung, weil diese für die Entwicklung klinischer Behandlungsmethoden essenziell war. In David Lloyd George, der mittlerweile Premierminister war, fand er schnell einen Verbündeten. Inzwischen hat sich der MRC zu einem der prächtigsten Juwelen in der Krone der britischen Wissenschaft entwickelt.
- [4] Perutz und Kendrew waren Honorary Fellows des Peterhouse. Obgleich Perutz Angehöriger des Peterhouse war und seit seiner Aufnahme als Graduiert 1936 die Dining Rights sowie einige andere Privilegien hatte, wurde er erst infolge der Verleihung des Nobelpreises 1962 zum Fellow. Kendrew dagegen spielte seit seinem Eintritt 1947 als College Lecturer, Official Fellow und Director of Studies in Natural Sciences über einen Zeitraum von 27 Jahren eine führende Rolle im akademischen, sozialen und administrativen Leben des College. Er bekleidete erfolgreich Positionen als Bibliothekar, Kellermeister, Steward und Kurator für die Gemälde und Portraits des College.
- [5] Charles Babbage (1792–1871) wurde als Erfinder der „Difference Engine“ bekannt, einer Rechenmaschine, die allgemein als der erste Computer gilt: Doron Swade, *Charles Babbage and his Calculating*

- Engines*, Science Museum, London, **1991**. Der erfinderisch begabte Babbage bemerkte einmal: „All of chemistry, and with it crystallography, would become a branch of mathematical analysis which, like astronomy taking its constants from observation, would enable us to predict the character of any new compound and possibly the source from which its formation may be anticipated.“
- [6] Frank Whittle war der Erfinder des Düsentriebwerks. Andere herausragende lebende Mitglieder sind die Nobel-Laureaten A. J. P. Martin (Chemie 1952) und Aaron Klug (Chemie 1982).
- [7] R. E. Dickerson, *Protein Sci.* **1992**, *1*, 182–186.
- [8] Die University of the Third Age (U3A), eine Organisation, deren Wurzeln in Frankreich liegen, nimmt Pensionäre als Studenten an. Heute bietet die Organisation in vielen britischen (hauptsächlich Universitäts-)Städten Studiengänge an.
- [9] Rhodonit ist ein Mangan-reiches Silicat der Pyroxeroid-Familie (Mn,Ca,Fe)SiO<sub>3</sub>.
- [10] Perutz stellte allmählich fest, dass Rutherford Bernal vom Cavendish entfernen wollte, er dabei aber von W. L. (später Sir Lawrence) Bragg, Rutherfords späterem Nachfolger in Manchester und Cambridge, gebremst wurde. Perutz betonte immer: „Had Bragg not intervened, Bernal's pioneering work in molecular biology would not have started, John Kendrew and I would not have solved the structure of proteins, and Watson and Crick would never have met.“
- [11] Nach der Annexion Österreichs wurde das Perutz'sche Familienunternehmen enteignet, und seine Eltern mussten fliehen. Vater brachte sie nach Großbritannien, allerdings wurden er und sein Vater 1940 interniert. Nach seiner Freilassung nahm sein Vater, der niemals zuvor eine handwerkliche Arbeit verrichtet hatte, zur Unterstützung der Kriegsanstrengungen eine Stelle als Arbeiter an einer Drehbank an.
- [12] Hugh Huxley schloss sich ebenfalls 1948 dem Perutz-Kendrew-Team an.
- [13] H. E. Huxley, *Nature* **2002**, *415*, 851–852.
- [14] Nach sechs Jahren des Auswertens von Patterson-Karten (die aus rund 25 Millionen Linien zwischen tausenden von Atomen des Hämoglobinmoleküls bestanden) fühlte Perutz<sup>[15]</sup> sich „elated when they seemed to tell me that the molecule consists simply of bundles of parallel chains of atoms spaced apart at equal intervals. Shortly after my results appeared in print, a new graduate student joined me. As his first job, he performed a calculation which proved that no more than a small fraction of the haemoglobin molecule was made up of the bundles of parallel chains that I had persuaded myself to see, and that my results, the fruits of years of tedious labour, provided no other clue to its structure. It was a heart-breaking instance of patience wasted, an ever-present risk in scientific research. That graduate student was Francis Crick, later famous for his part in the solution of the structure of DNA.“
- [15] M. F. Perutz, *I Wish I'd Made You Angry Earlier*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, **1998**, S. XI.
- [16] Es ist ein glücklicher Umstand, dass komplexe Moleküle wie Hämoglobin von einer isomorphen Einlagerung eines Schweratoms nicht mehr Notiz nehmen als (um Braggs Worte zu gebrauchen) „a Maharaja's elephant would of the gold star painted on its forehead.“
- [17] Das Bild war grobkörnig, aber nur zwei Jahre später wurde mit dem von Arndt und Phillips<sup>[18]</sup> am Davy Faraday Research Laboratory in London (an dem Perutz und Kendrew von 1954 bis 1968 Honorary Reader waren) entworfenen und gebauten Lineardiffraktometer ein weitaus schärferes Bild von Myoglobin in all seiner herrlichen Komplexität erhalten, auf dem die einzelnen Aminosäurereste klar zu unterscheiden waren.
- [18] Dr. U. A. Arndt wechselte später vom Davy Faraday Laboratory an das LMB in Cambridge, Dr. D. C. Phillips (später Sir David, dann Lord Phillips of Ellesmere, 1925–1999) wurde Professor für Molekulare Biophysik an der Universität Oxford.
- [19] J. C. Kendrew, G. Bodo, H. M. Dintzis, R. G. Parrish, H. W. Wyckoff, D. C. Phillips, *Nature* **1958**, *181*, 662–666.
- [20] M. F. Perutz, M. G. Rossman, A. F. Cullis, H. Muirhead, G. Will, A. C. T. North, *Nature* **1960**, *185*, 416–422.
- [21] Perutz liebte es, diese Geschichte zu erzählen, nach der eines Tages eine aufgeregte Sekretärin einen bedeutend aussehenden Umschlag mit einer ungewöhnlichen Briefmarke hereinbrachte und er und Kendrew dachten: „Das ist sie, die Nachricht vom Preis!“ – schließlich hatten die beiden so viele Zeitgenossen vorhersagen hören, sie würden den Nobelpreis erhalten. Jedoch stammte der Brief von der Pontifical Academy, die dringend um die Rücksendung von Sonderdruck-Bestellformularen bat – ordentlich ausgefüllt, versteht sich!
- [22] Für seine Arbeiten über die Primärstruktur von Proteinen, insbesondere der von Insulin.
- [23] Für die Aufklärung des Enzymmechanismus, der der Synthese von Adenosintriphosphat (ATP) zugrundeliegt.
- [24] D. M. Blow, *The Independent* (London), 7. Februar **2002**.
- [25] D. Eisenberg, *Protein Sci.* **1994**, *3*, 1625.
- [26] Im Abschnitt „Commonplace Book“ in *I Wish I'd Made You Angry Earlier* zitiert Perutz sich selbst: „People are best judged by their actions“ sowie Albert Schweitzer: „Example is not the main thing in influencing others; it is the only thing.“
- [27] K. C. Holmes, *Biogr. Mem. Fellows R. Soc.* **2001**, *47*, 311–332. Kendrews Interesse an eigener Grundlagenforschung begann Mitte der sechziger Jahre, als er seinen brillanten Geist allmählich politischen Dingen zuwandte, zu schwinden. Zuvor (1960–1965) bereits wissenschaftlicher Berater im Verteidigungsministerium wurde er Vorsitzender und Generalsekretär des Internationalen Rats für Wissenschaft (ICSU) in Paris. Von 1988 bis 1990 saß er der ICSU als Präsident vor. Von 1969 bis 1975 war Kendrew Generalsekretär der EMBO, und 1974 wurde er der (erste) Generaldirektor des EMBL in Heidelberg.
- [28] M. F. Perutz, *New Sci.* **1971**, *49*, 676–679.
- [29] In einigen Fällen ändert sich die Konformation des Moleküls bei der Bindung an das Protein nur geringfügig. Ein gutes Beispiel ist Pottwal-Myoglobin,<sup>[30]</sup> bei dem Oxy- und Desoxystruktur nahezu identisch sind.
- [30] A. M. Lesk, *Protein Architecture: A Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford, **1991**, S. 121.
- [31] G. Fermi, M. F. Perutz, *Atlas of Molecular Structures in Biology: Haemoglobin and Myoglobin*, Clarendon, Oxford, **1981**. Die Aminosäuresequenzen in den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheiten von Hämoglobin der folgenden Spezies sind in diesem Atlas aufgeführt: Mensch, Rhesusaffe, Orang-Utan, Plumplori, Tupaja, Grüne Meerkatze, Kapuzineraffe, Hulman, Spinnenaffe, Kaninchen, Hund, Pferd, Katze, Schwein, Kamel, Lama, Indischer Elefant, Opossum, Ratte, Huhn, Graugans, Karpfen, Goldfisch, Kaiman, Nil- und Mississippikrokodil, Kaulquappe und Hai.
- [32] H. T. Andersen, *Acta Physiol. Scand.* **1961**, *53*, 24–45.
- [33] N. Hennakas, G. Miyazaki, J. Jame, K. Nagai, *Nature* **1995**, *373*, 244–246.
- [34] M. F. Perutz, *Faraday Discuss.* **1992**, *93*, 1–11.
- [35] Persönliche Mitteilung von Max Perutz an Sir Aaron Klug, Juli 1993.
- [36] Beiden war Angeberei, Eitelkeit oder Ähnliches fremd. Aber die Geschichte ist zweifelsohne wahr. Erzählt wurde sie von Max Perutz während des Royal Institution Discourse 1990, der den Titel trug „How W. L. Bragg Invented X-ray Analysis“ (veröffentlicht in *The Legacy of Lawrence Bragg* (Hrsg.: J. M. Thomas, D. C. Phillips), Science Reviews, London, **1990**).
- [37] M. F. Perutz, *Nature* **1953**, *172*, 929–932.
- [38] M. F. Perutz, *Peterhouse Annual Record*, **1994–1995**, S. 15–17.
- [39] A. Klug, *Science* **2002**, *295*, 2382–2383.
- [40] M. F. Perutz, A. H. Windle, *Nature* **2001**, *412*, 143–144.
- [41] M. F. Perutz, J. T. Finch, J. Berriman, A. Lesk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 5591–5595.