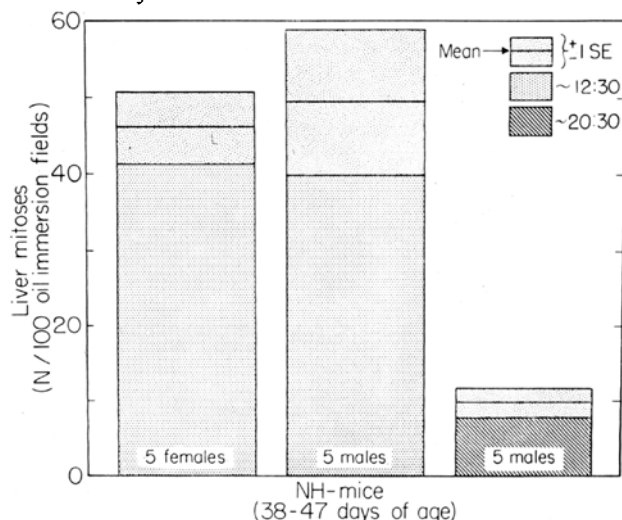


Of course, the age of the animals examined constitutes a critical factor, since, in keeping with earlier work on many species, mitotic activity was found to decline rapidly during the second month of extrauterine life, in NH-mice as well as in animals of several other stocks, examined by the writer for liver mitoses.



High counts of parenchymal mitoses in young NH liver. Mean mitotic counts on sections of mouse liver (fixed in Bouin's solution, cut at 5 μ , stained with Heidenhain's ironhaematoxylin and eosin). The mice were kept singly housed for 7 days, in a room maintained at $\sim 25.5^\circ\text{C}$, illuminated from 06.00 to 18.00 and darkened from 18.00 to 06.00. Colchicine was not used (cf. MÜHLEMANN *et al.*⁷). Note high counts in mice of both sexes at about the middle of the daily light period. Note also the daylight difference for the males ($= 40.2 \pm 10.3$; $t = 3.91$; $P = 0.005$).

The mean mitotic counts in pinnal epidermis of the male NH-mice, referred to in the Figure were 6.0% nuclei and 3.6% nuclei, at 12:30 and 20:30, respectively. From these data, the student of periodicity may infer that the rhythm of epithelial mitoses in pinnal epidermis and liver parenchyma are not grossly dissociated in their timing along the 24-h scale. By contrast, gross differences in phase characterize the rhythms in liver mitoses on one hand and in certain aspects of hepatic

⁷ H. R. MÜHLEMANN, T. M. MARThALER, K. RATEITSCHAK, and P. LOUSTALOT, Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 12, 163 (1956).

phospholipid metabolism on the other: a peak in the former occurs at about the trough in the latter⁸. Similar differences in phase characterize the time relations of the mitotic rhythms in liver parenchyma and skin epidermis on one hand and in adrenal parenchyma and stroma on the other hand⁸.

After birth, mitoses in intact mouse liver have been regarded as rare⁹. This conclusion may be expected from studies carried out without experimental provisions made to evaluate the peak of the 24-h mitotic rhythm. Such provisions were made in this laboratory for work on groups of 10 to 20 mice, from each of several inbred stocks and their hybrids (just as for the NH-group of the Figure). The mice were weaned at 3 weeks of age and were studied after a period of standardization of 1 or 2 weeks duration. In such mice, 4 to 5 weeks of age, the nucleus of the parenchymal liver cell is already large⁹ and this circumstance facilitates the recognition of mitoses and the definition of their stages. Variability was of course encountered in all of this work, despite standardization with respect to periodicity, environment, genetics, age and sex. Nonetheless, in each case, the mean count at the peak of rhythm was sufficiently high and the variability restricted to a degree which allowed the economical use of groups of young intact mice for the study of factors affecting hepatic mitoses *in vivo*. So far, however, the line of NH-mice, obtained several years ago from Dr. MARThELLA FRANTZ and maintained by the writer, seems to be particularly well suited for this purpose.

F. HALBERG

Division of Cancer Biology, Department of Pathology, University of Minnesota Medical School, and Cambridge State School and Hospital, Cambridge, Minnesota, August 15, 1957.

Zusammenfassung

Die mittlere Mitosenzahl in der intakten Leber von jungen NH-Mäusen zeigt eine signifikante 24-h-Periodizität. Zur Zeit des täglichen Mitosengipfels ist diese Zahl genügend hoch, so dass sie sich als Kriterium für die Untersuchung der Faktoren eignet, welche die Lebermitosen *in vivo* beeinflussen.

⁸ F. HALBERG, M. J. FRANTZ, and J. J. BITTNER, Anat. Rec. (in press).

⁹ M. SISS and H. STEGMANN, Virchows Arch. 318, 534 (1950).

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Die Nobelpreise 1957 für Physik, Chemie und Medizin

Die Träger des Nobelpreises für Physik

T. D. Lee und C. N. Yang

sind 1926 bzw. 1928 in China geboren. Sie erhielten ihre wissenschaftliche Ausbildung in Chicago. LEE ist Professor an der Columbia Universität in New York, YANG am Institute for Advanced Study in Princeton, N. J.

Über ihre Entdeckung und deren Folgen wird im nächsten Heft der Experientia ein Artikel von Prof. Dr. W. PAULI (ETH, Zürich) mit dem Titel: *Die Verletzung von Spiegelungs-Symmetrien in den Gesetzen der Atomphysik* berichten.

Sir Alexander Robertus Todd

Sir ALEXANDER ROBERTUS TODD, Professor für organische Chemie an der Universität Cambridge, hat in Würdigung seiner Arbeiten über die Nukleotide und Nukleotid-Coenzyme den diesjährigen Nobelpreis für Chemie erhalten. Der Preisträger wurde am 2. Oktober 1907 in Glasgow geboren, studierte von 1928 bis 1934 in Glasgow, Frankfurt und Oxford Chemie, betätigte sich anschliessend in Oxford, Edinburgh und London auf dem Gebiete der medizinischen Chemie und erhielt 1937 als Mitarbeiter am Lister Institute of Preventive Medicine einen Lehrauftrag für Biochemie an der Universität London. Bereits 1938 folgte die Chemie-Professur in Manchester, 1944 ein Ruf auf seinen jetzigen Lehrstuhl in Cambridge. Professor TODD hat schon eine Reihe von Auszeichnungen erhalten: 1936 die Meldola-Medaille, 1938 die Lavoisier-Medaille, 1949 die Davy-Medaille

und 1955 die Royal-Medaille; mehrere Hochschulen haben ihm die Würde eines Ehrendoktors verliehen: – Der Beginn der Arbeiten auf dem Nukleotid-Gebiet liegt etwa 15 Jahre zurück: die erste Mitteilung zum Problem der Synthese von Purin-Nukleosiden findet sich im *Journal of the Chemical Society* des Jahres 1943. Rasch wurde es nötig, neue Methoden zu entwickeln. 1945 erschien die erste Arbeit über Phosphorylierungs-Studien. In dasselbe Jahr fällt der Beweis für die Richtigkeit der Lohmannschen Adenosin-triphosphat-Formel. Einer ersten Mitteilung über synthetische Arbeiten auf dem Nukleotid-Gebiet (1947) folgte bald ein erster Bericht über die Synthese des Adenosintriphosphats (1948/49). 1949 waren die Studien über die Konstitution der Nukleoside abgeschlossen, und in das Jahr 1952 fällt der Beginn von Untersuchungen über die Struktur und chemischen Eigenschaften der Nukleinsäuren. Gleichzeitig wandte TODD am Beispiel des Flavin-adenin-dinukleotids seine Aufmerksamkeit erstmals der Synthese der Nukleotid-Coenzyme zu. Der erfolgreichen Synthese der genannten Verbindung folgte die Synthese von Uridin-diphosphat-glukose (1954/56), Uridin-diphosphat-galaktose (1956) und Diphospho-pyridin-nukleotid (1957). Andere Arbeiten, welche TODD bekannt gemacht haben, sind seine Untersuchungen über Haschisch¹ und die Ermittlung der Konstitution von Vitamin B₁₂ (1955).

Professor TODD ist ein hervorragender Organiker, der unter dem Eindruck einer guten biochemischen Schulung sein Können konsequent in den Dienst der Biochemie gestellt hat. Unter dem Titel «The Impact of Chemistry on Biology and Medicine» schreibt er in einem Aufsatz²: «The chemist's position is very neatly put in a remark of the late Sir FREDERICK HOPKINS who said of him 'His may not be the last word in the description of life, but without his help the last word will never be said'». Sir ALEXANDER TODD hat diesen Worten nachgelebt. Der Beitrag, welcher von ihm zur Beschreibung des Lebens geleistet wurde, hat mit der Erteilung des Nobelpreises eine Anerkennung gefunden, der jedermann mit Überzeugung zustimmen wird. M. BRENNER

Daniel Bovet

Le prix Nobel de physiologie et de médecine vient d'être attribué à M. DANIEL BOVET, chef du Laboratoire de chimie thérapeutique de l'Istituto superiore di sanità, à Rome. Il couronne une œuvre scientifique aussi importante par ses aspects théoriques et par les voies nouvelles qu'elle a ouvertes que par ses applications médicales.

Né à Neuchâtel (Suisse) en 1907, M. BOVET a fait ses études à la faculté des sciences de l'Université de Genève. A 22 ans, il entre à l'Institut Pasteur de Paris, dans le laboratoire de FOURNEAU. Il y rencontre Mlle NITTI qui deviendra sa femme et une admirable collaboratrice. C'est en 1947 que les BOVET s'établissent à Rome.

A l'Institut Pasteur, M. BOVET participe d'abord à des recherches dans le domaine de la chimiothérapie. Avec M. et Madame TRÉFOUËL et FEDERICO NITTI, il démontre en 1935 que le prontosil dont DOMAGK venait de découvrir les propriétés anti-infectieuses subit dans les tissus une scission de sa liaison azoïque et fournit la para-aminobenzène-sulfonamide. C'est cette substance qui constitue la fraction active de la molécule du prontosil et c'est d'elle que dérivent les nombreux sulfamidés dont la médecine dispose actuellement.

C'est à la pharmacologie chimique du système nerveux végétatif que M. BOVET, par la suite, consacre son

activité. Dominant avec une égale maîtrise les problèmes de la synthèse chimique et ceux de la pharmacodynamie, il effectue ses recherches les plus importantes dans le domaine des sympatholytiques, des anti-histaminiques et des poisons curarisants.

Au cours de ses recherches sur les sympatholytiques, substances bloquant les effets du système nerveux sympathique et de ses médiateurs adrénérgiques, M. BOVET rapporte dès 1933 les effets puissants de certains benzodioxanes, le 883 F (Prosypal) et le 933 F (Piperoxan). Cette dernière substance rend de précieux services dans le diagnostic des tumeurs fonctionnelles de la médullo-surrénale.

En 1937, soit plus d'un quart de siècle après que DALE eût étudié la pharmacologie de l'histamine et découvert son rôle dans le choc anaphylactique, M. BOVET et ses collaborateurs démontrent pour la première fois les propriétés anti-histaminiques de certains éthers phénoliques dont le plus actif, le 929 F, protège le cobaye contre le choc histaminique. De nombreux antagonistes de l'histamine furent ensuite étudiés par M. BOVET, en particulier un dérivé de l'aminopyrine, le néoantergan, l'un des plus puissants anti-histaminiques connus. L'utilité clinique de tels produits dans le traitement de phénomènes allergiques se révéla si grande que des milliers d'anti-histaminiques ont été synthétisés depuis lors dans de nombreux laboratoires.

Poursuivant leurs recherches sur la pharmacologie des transmissions neuro-effectrices, M. BOVET et ses collaborateurs ont fait, ces dernières années, de remarquables découvertes dans le domaine des curarisants de synthèse. C'est en effet en 1946 qu'ils réussissent la première synthèse d'une substance curarisante, réalisée sur le modèle de la *d*-tubocurarine et dont la sélectivité pour la jonction neuromusculaire est comparable à celle de cet alcaloïde naturel du curare. Une série de synthèses de structures de plus en plus simplifiées, aboutissant à la découverte du Flaxédil, permettent de préciser les caractéristiques chimiques des produits curarisants et les rapports entre leur structure et celle de l'acétylcholine, le médiateur de la transmission neuromusculaire. L'action curarisante de la succinylcholine dont la molécule est le «doublet» de celle de l'acétylcholine est également découverte. Flaxédil et succinylcholine ont pris place parmi les adjuvants les plus précieux de l'anesthésie chirurgicale car ils permettent d'obtenir une relaxation musculaire sans provoquer divers effets indésirables des alcaloïdes du curare; de plus, la durée de leur action est aisément réglable¹.

L'œuvre de M. BOVET, qui a rendu des services inestimables à la médecine dans les domaines les plus variés, revêt également une importance théorique considérable par les lumières qu'elle apporte sur les relations entre la structure chimique des composés et leurs effets. Dans la préface de leur ouvrage: *Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif*, M. BOVET et Mme BOVET-NITTI écrivent: «Les rapports entre la constitution chimique des corps et leur action pharmacodynamique sera, à notre sens, l'aboutissement et la justification de toute recherche pharmacodynamique.» On ne saurait mieux définir la ligne directrice de l'œuvre de M. DANIEL BOVET.

J. POSTERNAK

Corrigendum

A. FREY-WYSSLING und S. BÄBLER: *Zur Biochemie des Gewächshaustabaks*. *Experientia* Vol. XIII, Heft 10, S. 399 (1957). Auf Seite 399, rechte Kolonne, gehört der zweite Abschnitt «Es scheint also ... zu stimulieren vermagen» unter die Tabelle.

¹ D. BOVET-NITTI, *Exper.* 4, 325 (1948).

¹ A. R. TODD, *Exper.* 2, 55 (1946).

² Reviews of pure and applied Chemistry 1, 14 (1951).