

~~Ref.
30/11/02-221~~

7

To

Karolinska Institutet

Registar

Stockholme

from

Konrad Kaufmann

Max-Planck - Institut für

biophysikalische Chemie

Göttingen

fax + 49 55 1 20 11 435

INTERNWEBBEN

Organization Staff Finances Documents IT Services External relations

Library



- Annual Reviews
- Strategy 2000 (pdf)
- Forms
- Funding/Grants Office
- International Desk
- Core Facilities
- Courses
- Conferences
- Finis week at KI
- Job opportunities
- Bulletin Board
- Press releases
- Nominations
- Departments

Back

Job Opportunities

Professor in Biophysics

A position as :

Professor in Biophysics is available at Karolinska Institutet, Dept of Medical Biochemistry and Biophysics, Division of Molecular Biophysics.

The successful applicant will work in the multidisciplinary environment of the Department of Medical Biochemistry and Biophysics. The department has a leading position in several research areas including structural and functional analysis of proteins and the projects are within different areas of molecular genetics, molecular biology, developmental biology, metabolism, protein folding, single molecule spectroscopy or membrane biophysics, but applicants working in other fields of biophysics are welcomed. The applicants should have a broad and well-documented experience in biophysics.

The position is profiled towards research in the area of biophysics at an internationally competitive level and includes teaching at the under-graduate and post-graduate level. The holder is expected to carry out outstanding research and teaching at an international level. The research of the applicant should be based on experimental approaches and could be directed towards e.g. protein folding, single molecule spectroscopy or membrane biophysics, but applicants working in other fields of biophysics are welcomed. The applicants should have a broad and well-documented experience in biophysics.

Karolinska Institutet has the ambition of promoting equal opportunities through equal gender distribution. The majority of university lecturers are men, and the university particularly encourages women to apply for the post.

A person shall have both academic and teaching skills to qualify for appointment as a professor.

The qualifications of applicants should be assessed in accordance with the Qualifications Portfolio available on the KI homepage at info.ki.se or on request from the Registrar's office at +46 8 728 65 95 or fax +46 8 31 11 01.

In assessment of applicants scientific qualifications will be attributed factor 3, pedagogical qualifications and leadership, development and collaboration/interpersonal skills with factors 1.

The following documents are required in quadruplicate by the final date of application

- a) Letter of application.
- b) Curriculum vitae.
- c) Qualifications, presented according to the qualification portfolio of Karolinska Institutet.
- d) Written synopsis on future research.
- e) Ten scientific publications of your choice.

For further information on the post contact Professor Karl Tryggvason, divisional head, Dept of Medical Biochemistry and Biophysics, phone: +46 8 728 7720, fax: +46 8 31 61 65, e-mail: karl.tryggvason@mbb.ki.se and union representative, Professor Tomas Cronholm, phone: +46 8 728 77 33, fax +46 8 33 84 53, e-mail: tomas.cronholm@mbb.ki.se, Swedish Confederation of Professional Associations (SACO).

Application with documents as above and reference number 3011/02-221 shall have arrived at Karolinska Institutet, Registrar, SE-171 77 Stockholm, **no later than November 15, 2002.**

Last application date 15/11

Back

- Oct. 7: Announcement of the 2002 Nobel Prizes
- Oct. 7: Be-club seminar
- Oct. 17: Scotland-KI
- Oct. 22: Seminar on mobility

- 10-05 JUNIOR FACULTY KICK-OFF
- 10-05 venture Cup comes to KI
- 10-04 head about Stockholm - and KI - I Science
- 10-02 NO NOT OPEN
- 10-01 Be-club seminar
- 09-28 no tickets for December 10, 2002
- 09-25 welcome to a Seminar
- 09-24 Introduction to NUD*IST
- 09-20 Karolinska Research Lectures
- 09-13 Announcement of the 2002 Nobel Prizes

[external web | internal web | education web]

© Karolinska Institutet, SE-171 77 Stockholm, Sweden.
Tel: +46-8-728 64 00, Fax: +46-8-31 11 01, info@ki.se

~~Ref.
30.11/02-221~~

3

a) Letter of Application

from Konrad Kaepfermann

c/o Manfred Egeu

D-37077 Göttingen

fax +49 551 2011 435

and c/o Rudolf Rieger

fax 326 505

Ref:
30/10/02-zz

4

From: Konrad Kaufmann <konny@mango.mef.ki.se>
Date: Mon Oct 07, 2002 07:01:08 PM Europe/Paris
To: Konrad Kaufmann <konny@mango.mef.ki.se>
Subject: Re:

Einstein's Physics for Life Science

Application of Konrad Kaufmann from Göttingen for the
Chair in Biophysics at the MBB Karolinska Institute

I apply for the offered chair in Biophysics at the Karolinska Institute. This is to complete the break-through of Einstein's Physics for Life Science by

- publication
- experimentation
- teaching.

The program is specified in the

- Book Exhibition with the Göttingen University and Stockholm Karolinska Library
- Optical Patch Clamp with Max Planck Chemical Kinetics and Karolinska Neuroscience
- Science and Philosophy "Einstein für Erstsemester" "Die Wende der Philosophie zur Gehirntheorie"
Courses from Göttingen University presented at the MBB of the KI

The physics of Boltzmann and Einstein predicts the origin of fundamental phenomena of life at biological interfaces. These predictions imply specific catalysis and electric membrane excitation. They are observable at the excitable interfaces by single molecule spectroscopy. The consequences are also observable from classical view-points of electrophysiology or chemical kinetics.

I predict that these consequences unify the physical origin of catalysis and membrane function. Far-reaching applications have already been established for the function of nerve, synapse, and cerebral cortex. Exact methods based on physical symmetry, the conservation law of excitation entropy, and Einstein's principle how to construct physical theory assured the impossibility of a perpetuum. The success of this principle in the non-living world is thus extended to aqueous interfaces. The living world in two dimensions based on experimental approaches in biophysics after this theory unifies what appears separated due to methods of observation: specificity, rates, noise in catalysis with receptors, signals, channel noise in nerve.

This break-through in understanding of the physical origin of biological excitations is documented for

- the Hodgkin-Huxley nervous impulse,
- the Neher-Sakmann channel fluctuations,
- the Loewi-Nachmansohn-Katz cholinergic synapse.

The old theory of receptors, signals, and channels in nerve reappears as the electrode's historical view-point on the law of entropy, forces, and fluctuations. All hitherto paradoxes that rule-out the old theory disappear. The new theory is also the only interpretation of the channel-like fluctuations of single molecules like DNA or enzymes as presented in Rudolf Rigler's Nobel Conferences 1999.

The recent falsification by myself of the potassium channel hypothesis in Roderick MacKinnon's

observations and in numerous Nature cover pages and commentaries has proven the international competitive level of my research and disqualified the arguments that prevented the crucial physics that I have proposed as alternative from its inevitable break-through. I plan to realise this break-through in the five years remaining for me to make use of the possibilities of the position as professor in biophysics at the Karolinska Institutet.

Curriculum Vitae

My life has been in the worlds of music and of mathematics most of the time. I always was most curious in humans and observed their activities with superior curiosity. Early recognition due to my gifts in playing the piano assured complete liberty for distinguishing right and wrong early in life. Music, religion, mathematics were in school time central, humans, cultures, jazz, and finally theoretical physics were the focus as a student. I early travelled the world, received recognition as a jazz pianist, and earned a safe living by teaching physics to scholars and students of all grades. So when I left the faculty of physics after scientific graduation longing for achieving something fundamental I did not in theoretical physics, there was no need of any other interest in my professional life. In my private life, I married the musicologist Regine Allgayer-Kaufmann who since this year is a professor for comparative musicology in Vienna. Our three children seem to follow our excitement for science as students of politology, of law, and as pupil in school.

As to my curriculum in Science: after my failure to solve any of the really fundamental problems remaining in theoretical physics, which I have acquired with enthusiasm and applied to the then young field of lasers at Hermann Haken's institute, Manfred Eigen and his just created Max-Planck-Institute für biophysikalische Chemie together with the greatest challenge offered! The understanding of the human brain would determine my further life. Synapse, membrane, cerebral cortex, and the visualisation of the physical origin I claimed to have proven for the law of their function - the unifying theory I established in direct relation to old and new experiments, and the spectacular result of the experiments on crucial predictions of my theory, this is my curriculum vitae. It took place in Göttingen, in Paris, in Rehovot, and Stockholm, associated with the Karolinska Institute at Rudolf Rigler's department, with the Weizmann Institute in Israel Silman's group, with Maurice Israël at the CNRS Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire and mainly with the Max-Planck-Institute in Göttingen.

The break-through I achieved in each of these fields was incomparable to anything expected. Einstein's physics applied to the two-dimensional world of interfaces unified the origin of catalysis with that of membrane receptors, impulses, and channel fluctuations. It solved long-standing paradoxes ruling out the former theory. Still, it reproduced the experimental basis of the old theories. Unexpected successes made it impossible to leave this research, even not after the abolition of grants and positions and publications. The unimaginable novelty of the physical origin discovered for Life Science only left few independent enough to support it: Manfred Eigen, Israel Silman, Robert Graham, Manfred Schroeder, Rudolf Rigler are among those who made this break-through possible, and Regine Allgayer-Kaufmann to bear what it implied. Nobody who really has seen the origin of Life Science from Einstein's Physics can escape the deep truth and beauty of this solution. The Karolinska Institutet does have the independence to face this physical reality in the two-dimensional world that does explain Life as the consequence of the impossibility to violate the Second Law of Thermodynamics. It is here to succeed the meritious but pre-physical and now historical theory of nerve excitation.

Konrad Kaufmann

Stockholm, November 15, 2007

6

Why I apply.

There is good reason to question why I apply: my age, the few years left, my inexperience, lack of publications, family, as well as immobility, having preferred Göttingen since long.

Why should I uproot myself?

Why expect to achieve what would be sufficient reason?

And why first of all should you nominate me?

This is the answer:

here is the place for the unequivocal break-through!

The best scientists will accept invitations to come here and present the best of their arguments, so the better argument will decide: for the physics in biology.

I have no doubt on whose side these arguments are when the foundation of biology on the laws of physics is concerned.

But I have the experience that the fact that you decide about the Nobel prize, and that every side thinks it deserves it, will assure the break-through.

8

Here in your place, my arguments
in favour of Einstein's physics
as the Science of the living can
and do prove superior, as they do
elsewhere. But here the argument
is decided, the best is the result,
and the result of just these dis-
cussions will and does have the
reason why I apply:

it will convince all sides who
desire the Nobel prize to first
of all desire "the truth", in
this case the true physics in
biophysics: the unifying law
of entropy!

This I expect to achieve.

This break-through of physics was sufficient reason to stay in Göttingen despite of lacking almost anything else, and it is now sufficient reason to root myself in Stockholm.

Here, my age has advantage, such as the best knowledge of literature, and the few years left for me are sufficient. A few, may-be one, Nobel conferences can decide among the sides here and now, since it is not time, but independence for judgement that only was lacking.

My family might accept to suffer that at last, my experience suffices, and I promise to them find an editor.

In summary:

you should nominate me for the chair in biophysics. The reason is to invest in a few years, once convinced of their crucial service to Life Science.

Ref.
~~2011/02-221~~

11

b) Curriculum Vitae

Kourad Kaefuane

12

Der Fachbereich Physik
der Georg-August-Universität zu Göttingen

verleiht

unter dem Präsidenten
Professor Dr. phil. Norbert Kamp

und unter dem Dekan des Fachbereichs Physik
Professor Dr. rer. nat. Theodor Hehenkamp

Herrn

Dr. Konrad Kaufmann

aus Stuttgart

nach ordnungsgemäß durchgeführtem Habilitationsverfahren
vor dem Fachbereich Physik

den Grad eines habilitierten Doktors der Naturwissenschaften

und die
venia legendi
für

Biophysik

in der Erwartung, daß er sein Bestes tun wird,
um als akademischer Forscher und Lehrer der Wissenschaft zu dienen
und die akademische Jugend im Geiste der Wahrheit zu erziehen.

Göttingen, den 1. Dezember 1982

Der Präsident
der Universität

Kamp



Der Dekan
des Fachbereichs
Physik

Hehenkamp

DIE UNIVERSITÄT STUTTGART

VERLEIHT UNTER DEM REKTORAT DES ORDENTLICHEN PROFESSORS
DR. -ING. KARL-HEINZ HUNKEN

AUF BESCHLUSS DES FACHBEREICHS FÜR
PHYSIK

UNTER DEM DEKANAT DES ORDENTLICHEN PROFESSORS
DR. RER. NAT. HERMANN HAKEN

HERRN KLAUS KONRAD KAUFMANN

GEBOREN AM 19. NOVEMBER 1941 IN STUTTGART
DEN AKADEMISCHEN GRAD

DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN (DR. RER. NAT.)

NACHDEM ER IN ORDNUNGSMÄSSIGEM PROMOTIONSVERFAHREN
UNTER MITWIRKUNG

DES ORDENTLICHEN PROFESSORS DR. RER. NAT. HANNES RISKEN
ALS BERICHTER UND
DES ORDENTLICHEN PROFESSORS DR. RER. NAT. WOLFGANG WEIDLICH
ALS MITBERICHTER

AUF GRUND DER ALS " G U T " BEURTEILTEN DISSERTATION

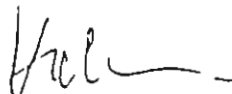
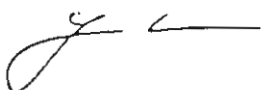
"ZUR THEORIE SELBSTERREGTER LASER-PULSE IN AKTIVEN
ODER PASSIVEN DISSIPATIVEN MEDIEN"

SOWIE DER MIT "SEHR GUT" BESTANDENEN MÜNDLICHEN PRÜFUNG
SEINE WISSENSCHAFTLICHE BEFÄHIGUNG ERWIESEN UND DABEI DAS
GESAMTURTEIL "SEHR GUT BESTANDEN"
ERHALTEN HAT

STUTTGART, DEN 13. FEBRUAR 1973

DER REKTOR

DER DEKAN



14

DIE UNIVERSITÄT STUTTGART

VERLEIHT DURCH DIESE URKUNDE

HERRN KONRAD KAUFMANN

GEBOREN AM 19. NOVEMBER 1941

IN STUTTGART

DEN AKADEMISCHEN GRAD

DIPLOM-PHYSIKER

NACHDEM ER DIE DIPLOMPRÜFUNG IN DER FACHRICHTUNG

PHYSIK

ABGELEGT HAT

ÜBER DIE EINZELERGEBNISSE DER DIPLOMPRÜFUNG UND DAS

GESAMTURTEIL WURDE EIN ZEUGNIS AUSGESTELLT

STUTTGART, DEN 30. SEPTEMBER 1968

DER REKTOR DER DEKAN DER FAKULTÄT

FÜR NATUR- UND GEISTESWISSENSCHAFTEN

Bronnau *M.H. 16*

Curriculum vitae
Konrad Kaufmann

Ref. no. 3011/02-22. ¹⁵

- 19.11.1941 born in Stuttgart, Germany
father Ferdinand Kaufmann
engineer
mother Sophie Kaufmann born Wil
1946 piano education
1947 first public performance
1947-51 Volksschule
1951-61 Gymnasium
marks "sehr gut" in music and
in mathematics
till 1960 organist, then first jazz performance
1961-72 physics studies University Stuttgart
Diplom 1968 PhD 1973 at the
Institut für theoretische Physik
of Hermann Haken and Wolfgang Dietl
till 1968 leader of jazz band
1961-71 leader of physics and mathematics
courses preparing for Abitur, Vordiplom
and Diplom examinations
1962, 64, 66, 68 travels through India - Near East,
Far East, Africa, and Brazil.

1968

first publications on laser theory ¹⁶

1973

Thesis "Zur Theorie selbstregener Laserpulse ..." confirmed 1975 experimentally with God Marowsky

1973-74

Post doc training in neuroscience with Otto Creutzfeldt, Göttingen, Ladislav Tauc, Paris, Hendrik van der Loos, Lausanne, Yves Duport, Geneva, and Maurice Israël, Paris,

after 1971 meeting Manfred Eigen, since 1972 joining international conferences, travelling to Cambridge, England, Boston, New York, Baltimore influenced notably by David Kast, Jerome Lettvin, David Nachmansohn, David Hubel, Francis Schmitt, Vernon Mountcastle

1975

joining Manfred Eigen and Hermann Träuble in Göttingen, since 1976 experiments on my theory of the cholinergic synapse with support of Erwin Neher.

1977

first appearance of my theory
in print, supported by Per-Olof
Löfdin and Manfred Eigen. 17

Marriage to the musicology student,
now professor in Vienna, Regina
Allgayer-Kaufmann. Our children
are born 1975, 1977, and 1989.

until 1979

directing orchestra performances
in Göttingen and at Manfred Eigen's
conferences in Switzerland where I
first met Rudolf Rigler. Collaborated
with Israel Silman at the Weizmann
Institute on acetylcholinesterase.

1980

First break-through of my theory:
experimental establishment of the
true mechanism of the cholinergic
synapse. Publication in *Naturwissen-
schaften*. First rejected "Habilitationss-
chrift".

1981

Second break-through: experimental
establishment of the protonic control
of pure phospholipid bilayer channels.

1982

Second accepted "Habilitationsschrift".
End of financial support, all applications

rejected by Deutsche Forschungsgemeinschaft, by Sonderforschungsbereich, by EMBO, by Minerva, by the Max-Planck-Institute where I continued working, supported until March 1984, and from 1987 - 1991 by the University Essen, Theoretical Physics, Robert Graham. 18

1983 Publication of lipid bilayer channels and of their control by proteins.

1984-86 at the Weizmann Institute, the third Minerva application being successful. Reproduction of all published results. Extension to voltage-controlled phospholipid bilayer channels, later also control by the predicted mechano-receptor mechanism.

Third breakthrough: establishing the physical origin of the nerve action potential, with Helmut Brand unified with the physics of liquid crystals.

1985 last accepted publication of my theory "Lipid Mechanism and Acetylcholinesterase Function" against the rejection by Jean-Pierre Changeux, due to support by Manfred Eigen. Last appearance of Rowin Welles in my lectures, in Göttingen and in Israel, and definite Veto of Welles and Sellmann to all attempts since to support this theory in Göttingen or in publication.

1985-89 refutation of all referee reports rejecting publication, despite of strong support by Ichiji Tasaki, Douglas Kell, Thomas Thompson, or Manfred Eigen.

1985 Invitation to a Gordon Conference by Adrian Parsegian, invitation to a BBA review by Märten Wileström, prediction that I shall, if I am right, receive the Nobel prize, by H. Israël first and later by many others.

1986 Fourth break-through unifying ²⁰

by S $\frac{\partial S}{\partial n_i}$ $\frac{\partial^2 S}{\partial n_i \partial n_j}$
entropy forces fluctuations

the physical origin of

coupling signals noise

e.g. free energy delocalisation transport
or receptor action potentials "channels"

1987-1990 International Hermann-Träuble-Symposia organised by myself and 1987-1988 with Thomas Thoenen and Winchil Vaz. All referees were invited to Göttingen, few came, Erwin Neher and Bert Sakmann avoided the confrontation but continued to reject my theory.

1989 fifth break-through in the theory of hearing, extending Helmholtz' theory of the ear onto the eighth nerve

Rejection of any support of the ²¹
Hermann - Trauble - Symposium on
"Membranes and Music" in
Göttingen despite of support by letters
of several Nobel Laureates including
Prigogine and Hubel and Michel.

1989-91 teaching "Musiktheorie für
Physiker" at Göttingen University
for the first time. Sixth break-
through: same symmetry of cortex
and music topology. First invitation
to lecture at the Göttingen Neuro-
biologentagung, in front of close
to thousand participants, on
"Musik und Nervenerregung".

End of my position in Essen which
could not be continued without me
changing my project and moving to Essen.
Break-through in brain theory:
proof of three first principles exactly.

22

1991-95 "Ringvorlesungen" in Göttingen
with philosophers, neurobiologists,
and physicists, on "Wahrnehmung
und Wirklichkeit", "Zu den
Grundlagen der Physik", "Georg
Christoph Lichtenberg", "Die
Kunst der Wissenschaft",
without any position, but the
participation of Manfred Eigen,
Friedrich Hund, Manfred Schroeder,
Günter Patzig, Edward Lorenz,
since 1993 then for one year
supported as "Studium Generale"
initiated at Göttingen University
by myself. No position anymore
since 1994 due to protest of philo-
sophers against my claim:
Break-through in first philosophy
by brain theory

1994/95

"Psycho Physik"

23

My brain theory now covering
humanities and solving
fundamental paradoxes.

1995

Collaboration with Rudolf
Rigler in Stockholm to visualise
my membrane theory by
Optical Patch Clamp. Until
today collaborating on membrane
biophysics and single molecule
observations.

1996

Break-through in visual observation
of the molecular phospholipid fluct-
uations simultaneous to ion channel
detection in the absence of protein.
Continuation of this project by
Peter Arhem and collaborators in
the Neurovetenskap Laboratoriet.
And recently by Toshio Yanagida in Osaka.

Rejection by Erwin Neher of my application to pursue Optical Patch Clamp at the Göttingen Max-Planck-Institut. Threat of expulsion from the institute due to my request of critical debate of vesicle exocytosis before calling Reinhard Jahn and Kaas-forming the physical conception by Manfred Eigen of this institute into an attempt to fuse all technologies into the desperate aim to still observe the long falsified vesicle theory of the synapse.

1997 Position of my wife Regine Alzayer-Kaufmann in Berlin to temporarily take the chair of musicology of her "Habilitation-Vater" who died 1991

1997 Move of my family to Berlin.

25

Begin of my Einstein project in quantum theory to face the observations on single molecules coming-up in Rudolf Rigler's laboratory.

Lecturing in Göttingen again on "Die Wende der Philosophie zur Gehirntheorie" 1997/98.

Break-through in philosophy:
closing the circle!

The first principles of brain theory prove the premisses in Albert Einstein's theory, while Einstein's physics for 2D biological interfaces proved the theory of brain.

1999 First book exhibition in Stockholm during the Nobel Conference on

"Single Molecule Spectroscopy in 26
Physics, Chemistry and Biology".

Break-through of my theory in
answering the dominating question:
why do all single molecules
look like ion channels ("blinking")?

2000 Establishing the break-through
for the theory of catalysis:
solving the paradox of simultaneous
specificity and efficiency in catalysis.
The solution unifies the physical
origin of catalysis and nerve excitation.
My wife receives a call as C4 professor
to the university of Vienna, a position
she holds since February 2002. She
receives grants for field studies of the
music of Northeast Brazil, the subject
I had introduced performing concerts during

the 1970's and 80's when I was
guest professor for biophysics at
the Federal University of Recife.
I discontinued my Brazil project
after being unable to attract
Brazilians to do a PhD in Göttingen,
except for one who now is professor
there in Recife. On his field in
brain research, the spreading depression,
I had applied my brain theory early
in the 1990's, received an offer by
the best biophysics institute there,
the Carlos Chagas Institute in Rio
de Janeiro. Aristide Leão, the
discoverer of spreading depression,
and Lino Martins-Ferreira who applied
it to the retina, promoted that offer.
I had declined it in favour of the
break-through of brain theory in Göttingen.

In fact, I did perform with Reuben ²⁸
Guedes from Recife experiments
in Göttingen on Magnetic Resonance
Imaging of Spreading Depression
in the excellent laboratory of
Jens Frahm, around 1990, which
proved the fundamental physical
law of reversibility in my theories,
even for the cerebral cortex of the rat.

2001 Back to close my curriculum vitae:
with the move of my wife to Vienna,
I tried without success to convince
Anton Zeilinger there of Fustein's
position, not only on the paradoxes
of quantum reality he reinvestigated,
but also on the single molecule
reality which I discovered to imply
Hamiltonian fluctuations.

29
Again, Göttingen turned out the
better place for the theory of
quanta, where I initiated to
discuss single molecule spectral
fluctuations in the physics
faculty. I restarted after a
Berlin-break to lecture in
Göttingen, now on
"Einstein für Fortgeschrittene".

2000-2002 Being now the Einstein-expert
in Göttingen together with
Hubert Goerner who lectured
relativity, I close my curriculum
vitae with my latest break-
through: the proof that

Einstein's Physics once applied to
Biological Interfaces does unify the
animated as it earlier did the non-living

2002 It is known at the Karolinska 30
Institute that the potassium
channel, featured as no other
subject in the journal Nature,
has now been falsified due to
the superior insight provided by
Einstein's Physics based on the
Second Law of Thermodynamics.

Since this minor break-through has
drawn attention to my theory, I
foresee that the major break-through
will be in focus, too, never mind
the referees that defended falsified
theories. I look forward to be at the
disposal for a true Bio Physics at the
Karolinska Institute so fortunately based
already on the Second Law and Single Molecules.

31

The position as Professor in Biophysics in this lonely independent place will not only provide finally some grant to support my research. It will offer my superior knowledge in literature, acquired in ~~at~~ a long period of non-support leaving little but books in old libraries for my research, and I see no reasonable doubt that my contribution to the academic life here in Solna and otherwise will be of great value, ~~perhaps~~ perhaps even for that great decision your Institute rightly is most favourable for.

Meine Neigung zur Musik und zur Mathematik prägten meine Kindheit und die Schulzeit. Ausgezeichnete Gymnasiallehrer in Mathematik und Physik, Rudolf Westhäußer und Fritz Saur, machten mir die Entscheidung leicht, Physik mit Ziel Theoretischer Physik zu studieren.

An der Universität Stuttgart beeinflussten mich dabei besonders die Theoretiker Ulrich Dehlinger und Hermann Haken. Zu meinem Kommilitonen Robert Graham verband mich schon früh eine lebenslange wissenschaftliche Freundschaft.

Meine Begeisterung an der theoretischen Physik war groß. Daher nahm ich bereits als Student eine intensive Lehrtätigkeit auf. Hermann Haken war mir wissenschaftlich, Wolfgang Weidlich persönlich Vorbild am Institut für Theoretische Physik der Universität Stuttgart.

Dieses Institut und die erstklassige wissenschaftliche Atmosphäre unter uns Kommilitonen prägten die Jahre meiner Diplom- und Doktor-Arbeit.

Ich wählte die Lasertheorie als Arbeitsgebiet, da diese noch jung und entwicklungsfähig war. An meiner Diplom-Arbeit interessierte mich besonders, die Lasertheorie zur Optimierung der Emission durch Phasenkopplung zu nutzen. Eigentlich hätte ich gerne mehr zu den Grundlagen der Lasertheorie beigetragen. Doch diese waren schon verstanden.

In meiner Dissertation wandte ich mich den neu entdeckten, ultrakurzen Laserpulsen zu. Ich suchte nach Alternativen zur Störungstheorie, um die wesentlichen Nichtlinearitäten geschlossen analytisch zu erfassen, und entwickelte ein neuartiges Näherungsverfahren, welches von beliebig nichtlinearen, aber konservativen Oszillator-Potentialen ausging. Ich promovierte mit einer analytischen Theorie, die besonders gut nicht nur in der Linearisierung um die Schwelle der Pulse, sondern gerade auch in ihrem stark nichtlinearen Grenzfall gilt.

So konnte ich die kürzeste Dauer der Laserpulse voraussagen (unter pico-Sekunden!) und analytisch nicht nur aktive, sondern auch die experimentell bedeutenden passiven Nichtlinearitäten (Absorber) der Laser einheitlich und analytisch erfassen.

Ein analytischer Zugriff hatte für mich Vorrang. Mit einer numerischen Simulation allein, auch wenn sie im Einzelfall genauer ist, gab ich mich nicht zufrieden. Mit Hans Risken hatte ich sogar eine interessante wissenschaftliche Auseinandersetzung über diese Frage.

Ich war der einzige aus der Theoretischen Physik in Stuttgart, der seine Theorie selbst experimentell überprüfte und bestätigte!

Dennoch hatte ich mich bereits entschlossen, künftig über die Nerven-erregung zu arbeiten.

Zum einen war es mir nicht gelungen, in der Lasertheorie wirklich neue Grundlagen zu legen. Ich lernte neue Mathematik, aber keine neue Physik. Der Versuch einer Quantisierung der nichtlinearen Theorie ohne störungstheoretische Näherung, also nach dem vollen Hamilton-Operator, gelang mir nicht: es blieb beim Bild ungestörter Hohlraum-Photonen und freier Elektronen, obwohl doch gerade die Kopplung die nichtlineare Dynamik dominierte.

Noch als Student hatte ich Werner Heisenberg in Lindau nach der Zukunft der Physik gefragt. Sie läge in der Biologie, war die Antwort. Hermann Haken bemühte sich zur Zeit meiner Dissertation ebenfalls um die biologische Grundlagenforschung. Wie die meisten Physiker diskutierten wir in unseren "Synergetik"-Seminaren vorwiegend Möglichkeiten, wohlverstandene physikalische Systeme als Modelle biologischer Systeme zu betrachten.

Die Voraussetzung dazu war günstig: Robert Graham und Hermann Haken hatten gerade für den Laser eine Potential-Beschreibung im Landau-Ginzburgschen Sinne gefunden. Robert Graham entwickelte daraus eine generalisierte Thermodynamik und Hydrodynamik, Hermann Haken die Synergetik.

Ich teilte dieses Ideal der Synergetik. Mein Ausgangspunkt aber waren die Experimente der Biologie. Ich suchte eine Deduktion der Theorie aus den Beobachtungen. Mit einer mathematischen Beschreibung, mit hinreichenden, aber nicht notwendigen Modellen, die nur mögliche Physik, nicht aber sichere Grundlage der biologischen Vorgänge sind, wollte ich mich keinesfalls zufriedengeben.

Ein solches Ziel war seinerzeit im Fachbereich Physik nicht zu erreichen. Ich wußte einfach viel zu wenig über die Experimente in der Biologie. Das Literatur-Studium begeisterte mich, was die Fülle unerklärter Beobachtungen betraf, es enttäuschte mich aber sehr betreffend einer logisch schlüssigen Deduktion. Ich fand Mathematik und anschauliche Begriffe, aber nicht was ich suchte: eine Physik der Nervenregung.

Die Solitonen meiner Laserpulse waren noch lange keine Nervenimpulse!

So hatte ich erst gründlich die experimentellen Techniken der Neurophysiologie, Neuroanatomie und Neurochemie zu erlernen, um mir ein eigenständiges Urteil zu bilden.

Daß mir dies überhaupt möglich sein könnte, lernte ich bei Manfred Eigen am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen. Die physikalische Konzeption und der interdisziplinäre Charakter dieses Instituts, das ich nach ersten Kontakten 1971 näher kennenlernte, überzeugten mich, mein Ziel realisieren zu können.

Nach intensivem Literatur-Studium in Stuttgart und dem Besuch mehrerer Tagungen in Göttingen reiste ich 1972 an die Ostküste der Vereinigten Staaten: zu Francis Schmitt vom Neurosciences Research Program, zu Yerome Lettvin am Massachusetts Institute of Technology, zu David Hubel von der Harvard Medical School in Boston; nach New York zu David Nachmansohn von der Columbia University; zu Schwartz von den National Institutes of Health in Bethesda; nach Baltimore zu Mountcastle und Hendrik van der Loos an der John-Hopkins-University, sowie zu David Marr an das Trinity College in Cambridge, England.

Ich war entschlossen, im Sinne von Marr's Theorie der Cortices eine meßbare, physikalische Erklärung der Funktionsweise des Nervensystems zu suchen. Allerdings sah ich, daß die entscheidende Hypothese Hebb'scher Synapsen, die den Pawlowschen Reflex zu realisieren hatten, nicht mit den Experimenten vereinbar war. Auch die Beschreibung der Nervenimpulse war nur mathematischer Natur.

Trotz einer Einladung an die National Institutes of Health und das MIT blieb ich aber in Europa. Außer meinen kulturellen Bindungen spielte

für mich die Vermutung eine große Rolle, mehr Ruhe zu brauchen, wenn ich wirklich eine Alternative zu den historisch gewachsenen und mit großer Überzeugung vertretenen mathematischen Modellvorstellungen der Neurobiologie entwickeln wollte.

Nun schloß ich meine Dissertation über Laser-Pulse ab, promovierte Anfang 1973 mit "sehr gut" an der Universität Stuttgart in Theoretischer Physik, und nahm mit Begeisterung meine Arbeit in dem neuen Gebiet auf. Ich habe keinen Tag an dieser richtungsweisenden Entscheidung meines Lebens gezweifelt.

Im Jahre 1973 lernte ich von Januar bis März bei dem erstklassigen "European Training Program" von Jean Scherrer in Paris, der fast alle Kapazitäten der Pariser Neurobiologie zu Vorträgen und Diskussionen bei uns gewann, in allen Einzelheiten die experimentellen Grundlagen und Grenzen der Theorie der Nervenerregung.

Im Labor von Ladislav Tauc führte ich auch selbst Experimente an den berühmten lernfähigen Synapsen der Meeresschnecke *Aplysia* durch und überzeugte mich selbst von den Schwierigkeiten der Hebb'schen Hypothese.

Anschließend besuchte ich eine Tagung über Embryogenese in Nyon und über Neuroendokrinologie in Bordeaux, vor allem aber in Erice eine sehr einflußreiche Schule über Synapsen, die von Sir Bernard Katz organisiert wurde.

Dort fand ich experimentelle Bestätigung für meine längst gewonnene Überzeugung, daß nicht Diffusion, sondern Katalyse (des Transmitters) für die synaptische Erregungsübertragung durch Acetylcholin entscheidend sei: Maurice Israel vom Centre National de Recherche Scientifique in Gif-sur-Yvette, seinerzeit noch Université de Paris, hatte das "freie, d.h. hydrolysierbare Acetylcholin", das nicht an Vesikel gebunden war, als für die Transmission entscheidend entdeckt. Mit ihm nahm ich eine großartige Zusammenarbeit auf und entwickelte eine nichtlineare, kinetische Theorie des Acetylcholins und der Modifikation der Synapse des elektrischen Organs des Zitterrochen (1977 veröffentlicht).

In den folgenden drei Monaten lernte ich bei Otto Creutzfeldt und den Arbeitsgruppen von Günter Rager und Ursula Dräger am Göttinger MPI die praktische Elektrophysiologie der Retina des Hühner-Embryos und des visuellen Cortex der Maus.

Jetzt trug ich erstmals geschlossen meine Kritik der Vesikel-Hypothese synaptischer Transmission vor. Wie schon in Erice war ich überrascht, daß ich diese Hypothese besser als die meisten ihrer Vertreter gelernt hatte, und daß meine Kritik unangreifbar war. Ich hatte nun die Voraussetzung, eine neue Theorie der Synapse zu suchen. Ziel war eine beobachtbare Alternative zur Hebb-Synapse.

Als ich mein "Ergänzungs-Studium Biologie" der Volkswagen-Stiftung von August 1973 bis August 1974 bei Hendrik van der Loos in der Schweiz aufnahm und nun anatomisch den somatosensorischen Cortex der Maus zu präparieren lernte, arbeitete ich längst intensiv in Paris und Genf mit Maurice Israel und Yves Dunant zusammen.

Meine Theorie hatte nämlich Instabilität und nichtlineare Oszillationen des freien Acetylcholins bei der Nervenerregung vorausgesagt, und die haben wir zu meiner großen Freude experimentell auch nachgewiesen.

Daß ich auf der vielbeachteten Arbeit in "Nature" 1974 dann dennoch nicht als Autor, sondern nur in der Danksagung stand, lag an einem Umstand, den ich noch oft genug und schmerzlich kennenlernen sollte:

Ich war zu einem Neuanfang in der Theorie der Nervenerregung bereit, wenn die Widersprüche der alten Theorie dies verlangten. Meine Vorstellungswelt hatte sich nicht, wie die meiner Freunde in der Biologie, in vielen Jahren untrennbar an historisch gewachsene Modellvorstellungen gewöhnt.

In der reinen Biologie fand ich daher keinen Platz. Die reine Physik andererseits hatte ich gerade deshalb verlassen, um die biologischen Beobachtungen, den Ausgangspunkt meiner Arbeit, genau beurteilen zu lernen.

Meine Freude über die Möglichkeit, Grundlagenforschung in der Neurobiologie zu treiben, war so groß, daß ich die sich schon abzeichnenden Schwierigkeiten der "Zuständigkeit" für mein Arbeitsgebiet nicht fürchtete.

Ich wurde von vielen Seiten gewarnt, meine Ideen weiterzuverfolgen. Aber die experimentellen Erfolge ließen mir dann doch keine andere Wahl.

Ich verließ das Institut d'Anatomie in Lausanne und blieb auch bei Yves Dunant in Genf nur drei Monate; in Paris bot sich keine Alternative.

Das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen aber, die erstklassigen experimentellen Bedingungen bei Manfred Eigen, Hermann Träuble, Otto Creutzfeldt, der interdisziplinäre Charakter und insbesondere die im Ernstfall immer wieder bewiesene Toleranz meinen Ideen gegenüber überzeugten mich, daß ich hier eine wirkliche Chance hätte, mein Ziel zu erreichen.

Die Laserabteilung hatte ab Januar 1975 gerade eine Stelle frei. Ich nutzte diese, um meine Dissertation im Experiment zu prüfen. Zugleich aber bereitete ich mich darauf vor, künftig mit Hermann Träuble zusammenzuarbeiten. Seine Beobachtungen zum Einfluß der Protonen auf die Lipid-Phasenübergänge in Membranen fügten sich vorzüglich in meine Vorstellungen von der katalytischen Kontrolle der cholinergen Synapse.

Daher hielt ich auch nach Träubles Tod 1976 inbeirrt an dieser Thematik fest.

Meine Theorie war soweit ausgereift (1977 publiziert), daß die zentrale Aussage feststand: Membran-Proteine kontrollieren die Lipiddoppelschicht, diese aber ist Träger der Nervenerregung. Acetylcholin-Esterase kontrolliert so die cholinerge Synapse!

Zu dieser Zeit dachte niemand daran, diese neue und physikalische Erklärung und meine theoretische Beweisführung zu überprüfen. Die übliche Vorstellung, Lipide und Acetylcholinesterase seien gerade nicht für die Erregung verantwortlich, sondern ein anderes, isoliertes Rezeptor-Molekül, diese wollte man bestätigen, nicht meine Theorie. Mir blieb daher keine andere Wahl, als alleine Experimente zu machen. Von Erwin Neher lernte ich, an künstlichen Membranen elektrisch zu messen, von Winchil Vaz, spektroskopisch Förster-Transfer von Protein-Donatoren zu Lipid-Akzeptoren zu beobachten. Meir Shinitzky zeigte mir am Weizmann-Institut anlässlich eines Workshops in Israel, die thermodynamischen Phasen der Membranen mit Farbstoffen zu identifizieren. Bei Terry Rosenberry an der Columbia University in New York rekonstituierte ich dann erstmals die von ihm isolierte Acetylcholin-Esterase in Lipid-Membranen. Doch er mißtraute meiner Theorie, und ganz alleine bewältigte ich die technischen Probleme dann doch nicht.

1978 endlich lernte ich Israel Silman näher kennen. Er hatte früher gezeigt, daß der pH durch Katalyse an der Acetylcholinesterase wesentlich erniedrigt wird. Daß dies die Erregung auslösen sollte, wie ich geschrieben hatte, machte ihn neugierig.

Mein Habilitations-Stipendium ermöglichte mir, mit ihm am Weizmann-Institut zusammenzuarbeiten und nach allen Regeln der Biochemie das Enzym an die Lipidmembran zu binden.

Ich hatte vorher nie an Habilitation gedacht. Den Fachbereich Physik hatte ich ja verlassen; die Physik der Nervenregung war hier nicht vertreten.

Anders aber das Gebiet des Hörens, dem ich Zeit meines Lebens durch die Musik verbunden bin. Ich nahm eine Zusammenarbeit über die Härchen-Zelle des inneren Ohrs auf, und zwar mit Hans Werner Strube vom Dritten Physikalischen Institut der Universität Göttingen. Meine Membrantheorie war aber noch nicht reif für diese vielleicht faszinierendste Anwendung.

Ich besuchte dennoch die Seminare über die Psychophysik des Hörens und hielt ab 1980 Vorlesungen aus meinem Arbeitsgebiet der Membranen. Im selben Jahr reichte ich meine Habilitationsschrift über "Acetylcholinesterase und die physikalischen Grundlagen der Nervenregung" ein. 1982 beschrieb ich die inzwischen ebenfalls experimentell nachgewiesene "Protonenkontrolle des Ionentransports durch biologische Membranen" und erhielt darauf die Habilitation für das Fach Biophysik am Fachbereich Physik der Universität Göttingen.

Der Juli 1980 war dabei wegweisend für meinen weiteren wissenschaftlichen Werdegang gewesen:

Ich hatte nach vielen Bemühungen die Erlaubnis von Günther Boheim an der Universität Bochum erhalten, mit seinem sehr interessierten und außergewöhnlich begabten Doktoranden, Wolfgang Hanke, die entscheidenden Experimente zur Überprüfung meiner Theorie durchzuführen: elektrische Strommessungen an Lipidmembranen mit reiner Acetylcholinesterase.

Sie bestätigten meine Voraussagen klar!

Was könnte man sich als theoretischer Physiker in der Biologie eigentlich mehr wünschen?

Ich wünschte mir, daß die Vertreter der alten Theorie nachprüften, ob sich irgendwelche Fehler fänden, und meine Theorie widerlegten, oder andernfalls anerkannten.

Es gehörte zu den größten Enttäuschungen meines Lebens, daß beides ausblieb:

unsere Ergebnisse wurden nie widerlegt und inzwischen vielfach bestätigt. Anerkennen aber wollten nur wenige die neue Theorie. Ich sah viele Seitenblicke auf die öffentliche Meinung und nur wenige auf die Experimente. Die weitere Untersuchung unserer Entdeckung wurde in Bochum sogar verboten, meine vielfachen Anträge bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der European Molecular Biology Organisation, der Minerva von den Fachgutachtern konsequent abgelehnt.

Die Loyalität zu der alten, verdienstvollen, aber nun eben unhaltbar gewordenen Vorstellung von der Nervenerregung übertraf alles, was ich erwartet hatte. Ich wurde 1982 sogar arbeitslos.

Selbst am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, an dem ich persönlich, wissenschaftlich und musikalisch große Sympathien genoß, gab es keine Möglichkeit, ohne ein erhebliches Zerwürfnis im Kollegium die von mir hervorgerufene Kontroverse auch noch zu finanzieren.

Ich fühlte mich am Höhepunkt meiner Arbeit, und sollte sie nun liegenlassen?

Ich flog 1982 mit allen Meßgeräten nach Israel. Während dort der Libanon-Krieg ausbrach, beobachtete ich wieder und wieder die Ionenkanäle in verschiedensten synthetischen Lipidmembranen, sowie diese vielen, merkwürdigen Stromimpulse, die ganz so aussahen wie ein Nervenimpuls!

Ich mußte ganz alleine messen, denn reine Lipide ohne Acetylcholin-esterase waren nicht mehr Israel Silmans Arbeitsgebiet.

In keiner Zeit meines wissenschaftlichen Werdegangs war ich auf eine härtere Probe gestellt. Ich glaube, ich habe sie nur bestanden, weil mich die Musik, meine Freunde, und die Begeisterung an der Physik der Nervenerregung nie verlassen haben.

Es konnte nun nur noch aufwärts gehen:

zum November 1982 bot mir Robert Graham von der Universität Essen an der Theoretischen Physik eine Vertretung an, im Dezember habilitierte mich der Fachbereich Physik der Universität Göttingen, 1983 führte ich wieder Experimente am Max-Planck-Institut durch, nun im Rahmen des Praktikums zu meiner Vorlesung. Die Studenten der Physik waren ohne weiteres in der Lage, unsere Experimente fortzuführen.

Trotz großer Nachfrage vergab ich aber keine Diplom- und Doktor-Arbeiten, um nicht den Beginn ihrer wissenschaftlichen Laufbahn mit Schwierigkeiten, die ich zu bewältigen hatte, zu erschweren. Außerdem hatte ich bisher nur mit international anerkannten Experimentatoren zusammengearbeitet. Ich konnte mir kein einziges falsches Experiment leisten!

So wandte ich mich wieder der Theorie zu.

Mit der thermodynamischen Fluktuationstheorie der Ionenkanäle hatte ich mich in der Physik habilitiert. Den Biologen aber erschien sie spekulativ (so die Begründung der Ablehnung eines neuerlichen Antrags bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft 1984). Wie könnte ich jemals die Biologen, deren Experimente ich so sehr benötigte, für die Physik der Membranschichten gewinnen?

Das Gebiet der Nervenerregung ist sehr alt, die Grundzüge der klassischen Modelle seit Anfang dieses Jahrhundert formuliert, andersartige Befunde werden kaum beachtet, die Vorstellung von Grenzschichten und ihren Zuständen ist den Begriffen von Kanälen und Ionentransport fremd. Dies schien mir eine hinreichende Erklärung, hier noch viel Geduld zu brauchen.

Anders dagegen bei einer anderen Funktion der Membranen: die sogenannte Kopplung freier Energie. Peter Mitchell hatte erst vor wenigen Jahren für eine Theorie den Nobelpreis erhalten, welche ebenfalls den Protonen eine wesentliche Rolle zusprach: der chemiosmotischen Kopplung.

Ich zeigte, daß diese ein Spezialfall meiner Theorie sei, und daß die Lipidmembran, welche Mitchell nicht berücksichtigt hatte, die physikalische Grundlage der Chemiosmose sei:

die Membranentropie, deren zweite Differentiale (Suszeptibilitäten) schon die Fluktuationen erklärten, diese Entropie selbst koppelt ja freie Energie, ist protonisch, wie die Zustandsdiagramme zeigen, und, wie ich nachwies, erklärt die Energiekopplung in Mitochondrien ebenso wie an Sinnesrezeptoren in Übereinstimmung mit der Mitchell-Williamschen Theorie.

Es bestätigte sich, daß meine Theorie auf den Tagungen dieses Forschungsgebietes mit großem Interesse zur Kenntnis genommen wurde. Protonen, in der Nervenerregung ein Novum, gehörten hier zu den etablierten Begriffen. Der berühmte Albert Lehninger von der Johns-Hopkins-University in Baltimore lud mich 1984 ein, für ein Jahr in die USA zu kommen. Marten Wikström aus Helsinki lud mich ein, für die Biochimica et Biophysica Acta einen ausführlichen Review zu schreiben. Ich brauchte, so schien es, nur das Gebiet der Nervenerregung zu verlassen, und schon wird meine Theorie anerkannt.

Inzwischen hatte ich aber eine Entdeckung gemacht, die für mich erste Priorität hatte: meine einheitliche Membrantheorie.

Entropie	S	Chemiosmose
Kräfte	$d S/dn_i$	Nervenimpulse
Fluktuationen	$d^2 S/dn_i dn_j$	Ionenkanäle

Ermutigt durch Robert Graham in Essen, hatte ich außer den Eigenschaften der Entropie und der Fluktuationen der Membran die zu einer vollständigen Theorie gehörigen Kräfte untersucht.

Ich fand die wesentlichen Eigenschaften der Nervenimpulse:

Ausbreitungsgeschwindigkeit, Form, geschlossene Stromkreise, Temperaturabnahme und Zunahme gemeinsam mit der elektrischen Polarisierung . . .

Das war ja mein Ziel gewesen! Nur der schnelleren Anerkennung wegen würde ich die Nervenerregung nicht zu einem Zeitpunkt verlassen, wo ich gerade den Schlüssel zu ihrem Verständnis in der Hand habe:

die reversiblen Kräfte in der Membranschicht.

Zudem schreckten mich die unübersichtlichen Experimente zur Chemiosmose, die für mich nicht sicher zu beurteilen waren.

Um meine nun sehr weitgehende Theorie dem Experiment zu stellen, mußte ich aber die Theoretische Physik in Essen verlassen. Auch in Göttingen hatte ich keine finanziellen Mittel. Endlich wurde wenigstens mein dritter Minerva-Antrag bewilligt. Ich ging ab März 1984 für zweieinhalb Jahre nach Israel.

In dieser Zeit

- bestätigte ich die Fluktuationstheorie nochmals und sehr viel weitgehender mit Ayus Corcia experimentell; alle Lipide, alle üblichen Meßverfahren, alle thermodynamischen Variablen bestätigten die vorausgesagte Kontrolle der Ionenkanäle;
- erweiterte ich sehr wesentlich die Theorie der reversiblen Kräfte; von Helmut Brand lernte ich die jüngsten Methoden der Hydrodynamik und erklärte erstmals die mechanoelektrische Kopplung, welche beim Nervenimpuls auftritt;
- schrieb ich drei grundlegende, detaillierte Artikel über die Ionenkanäle durch Fluktuationen, die Kräfte der Aktionspotentiale, und die Kopplung freier Energie durch die Membranentropie.

Die Theorie der Ionenkanäle reichte ich bei Albert Lehninger ein, die Theorie des Nervenimpulses schickte ich an das Biophysical Journal, und den eingeladenen Review-Artikel über die Energiekopplung an die Biochimica et Biophysica Acta.

Die Korrespondenz, welche die kommenden Jahre andauern sollte, und welche diese Arbeiten weithin bekannt machte, zeigte:

- Fehler wurden keiner der Arbeiten nachgewiesen;
- kompetente Befürworter drängten stets auf Veröffentlichung;
- ich löste mit jeder dieser Arbeiten erhebliche Kontroversen beim Herausgeber aus.

Keiner der Herausgeber konnte sich aber dazu durchringen, ohne Konsens der Gutachter diese offensichtlich nicht unbedeutenden Arbeiten in seinem Journal bekanntzumachen. Um meine Rechte zu sichern, habe ich sie schließlich selbst als nunmehr fünfbändige Membrantheorie herausgegeben.

Meinen Argumenten, das zeigte die Korrespondenz zweifelsfrei, hielten die ablehnenden Gutachter nicht stand. Sie wollten auch keine Argumente, sondern eine andere Theorie. Die aber konnten ihnen weder ich noch die Beobachtungen bieten.

Was sollte ich tun?

Einen Lehrstuhl erhält man mit Veröffentlichungen, diese aber nur mit einer anderen Erklärung der Nervenenerregung als der, die als einzige die Beobachtungen erklärte.

Ich kehrte mit vollen Händen aus Israel zurück, aber bekam nichts dafür. Eine neuerliche Stelle an der Universität Essen und mein Arbeitsplatz am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie zeigten mir aber: kann sich auch niemand gegen die Gesetze der öffentlichen Meinung wehren, die über die Nervenenerregung besteht, so soll doch der Fortschritt nicht völlig unterbunden werden.

Es regte sich schlechtes Gewissen, zumal die Korrespondenz den Mangel an Argumenten durch Mangel an gutem Stil auszugleichen suchte. Einer der Herausgeber, Thomas Thompson, schlug mir vor, ein Symposium über diese Fragen zu veranstalten.

Daraus ist eine regelmäßige Reihe erstrangiger, internationaler Symposien geworden, welche mein Arbeitsgebiet anerkannt und dokumentiert haben.

Dagegen wurden die neuerlichen Anträge auf Drittmittel 1987 wieder von den Gutachtern der Deutschen Forschungsgemeinschaft abgelehnt. Das Max-Planck-Institut sei für so grundlegende Weichenstellungen zuständig. Dort forderte man Publikationen in ersten Journalen. Diese forderten eine andere Theorie. Der Kreis war geschlossen.

Inzwischen hatte meine Arbeit ein Detail in der Erklärung der Membran-Phänomene erreicht, daß sie sich keinem Vorurteil mehr beugen konnte. Ich war vom Mut der Herausgeber abhängig geworden, und der war nicht groß. Immer wieder wurde ich auf Konferenzen zu Artikeln eingeladen, da die öffentliche Diskussion die Überlegenheit meiner Argumente unter Beweis stellte, veröffentlicht wurden sie aber unter fadenscheinigen Gründen dann doch nicht.

In dieser ausweglosen Lage wollte ich nicht nur warten auf die unvermeidliche Einsicht in das Primat der Beobachtungen in der Naturwissenschaft. Ich suchte eine attraktivere Verpackung als Thermodynamik, Hydrodynamik und Fluktuationen.

Das Musik-Analogon, welches ich auf einer Bunsentagung über Membranen 1988 erstmals vortrug, wurde in der Biologie schnell erfolgreich:

Proteine als Musikinstrumente, die Lipidmembran aber als Träger der physikalischen Gesetze. "Musik ist in der Luft, so wie die Nervenerregung in der zweidimensionalen Lipiddoppelschicht".

Plötzlich war meine Theorie attraktiv, ästhetisch, anerkannte die Proteine, über welche die meisten Kollegen arbeiteten. Es war dieselbe Theorie!

Beim ersten Hermann-Träuble-Symposium 1987 über "Structure and Dynamics of Phospholipid Bilayers" und beim zweiten, 1988, über "Ion Channels in Phospholipid Bilayers", hatte sich meine Theorie so gründlich durchgesetzt, daß ich nun wirklich das Arbeitsgebiet wechseln konnte.

Das Musik-Analogon schloß die Erklärung der Härchenzelle ein, die mir vor Jahren mißlang: das Härchen koppelt drei- in zweidimensionalen Schall der Membran. Nun war ich doch bei der Theorie des Hörens angelangt.

Hören findet ja im Nervensystem statt. Die Physik der Vorgänge beim Hören endete aber bislang an der Basilarmembran, weil eben die Nervenerregung unerklärt blieb. Konnte ich den Helmholtz-Schroederschen Ansatz weiterführen?

Mir kam eine für die folgenden Jahre wegweisende Idee: Musiktheorie aus der Theorie des Nervensystems zu deduzieren! Dies ist ein so ungewöhnlicher Ansatz zur Cortex-Funktion, die stets visuell gesucht wurde, daß ich vielleicht noch einmal eine neue Theorie aufstellen werde.

Meine Ehefrau hatte gerade in Musikwissenschaften promoviert, war Assistentin an der Freien Universität in Berlin, unterstützte meine Idee sehr, und ich hatte Zugang zu den Bibliotheken, Konferenzen und Instituten dieses neuen Gebietes.

Die Naturwissenschaften hatten die Musiktheorie nur akustisch erfaßt. Helmholtz, Bekesy, Schroeder hatten die Vorgänge bis zur Basilarmembran des Ohrs physikalisch, die für das Hören dann aber entscheidenden Vorgänge im Nervensystem nur noch psychophysisch beschreiben können. Carl Dahlhaus und andere hervorragende Musiktheoretiker bedauerten dies tief.

Meine Membrantheorie gab mir die Hoffnung, diesem neuen Ziel näher zu kommen. Meine Erklärung der Härchenzelle (zweidimensionale Hydroakustik) hatte ich bereits 1988 experimentell an einem völlig neu mit Wolfgang Hanke entwickelten Meßgerät nachgeprüft.

Da Membran-Doppelschichten einer Simulation der Wirkung der Härchen unzugänglich waren, benutzten wir eine "halbe" Membran: monomolekulare Schichten an der Luft-Wasser-Grenzfläche. Bequem ließ sich hier der zweidimensionale Oberflächendruck auslenken und die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Erregung messen (m/sec).

Ein völliges Novum war aber, daß wir diese hydroakustische Erregung durch Zusammenführen der beiden horizontalen Monoschichten zu einer vertikalen Doppelschicht im wäßrigen Medium direkt und elektrisch mit den bekannten Membraneigenschaften vergleichen konnten.

Was ich an dem Prototyp dieser Geräte (ein zweites stand bei Hanke in Jülich, ein Vorläufer bei Fromherz in Ulm) am Göttinger Max-Planck-Institut den zuständigen Abteilungsleitern und den sehr interessierten Begutachtern des Instituts 1988 vorführen konnte (die große Mehrheit besuchte mein kleines Labor):

- elektrische Membranimpulse von physiologischer Dauer (Millisekunden);
- ihre deterministische Auslösung durch Störung des Oberflächendrucks;
- die konservative Propagation der Impulse entlang der Luft-Monoschicht-Wasser-Grenzfläche, also völlig ohne Ionenkanäle.

Ich hatte nicht nur die Härchenzelle simuliert, sondern nachgewiesen, daß die Impulse durch die Kräfte vorangetrieben werden, während die Fluktuationen die Ionenkanäle öffnen.

Das Experiment erforderte keinerlei physikalische Theorie, um zweifelsfrei zu erkennen, daß der Grundgedanke meiner Membrantheorie richtig ist. Die alten Modelle können ja weder die Funktion der Härchenzelle noch die Impulspropagation erklären. Ich fühlte mich für mein Beharrungsvermögen und meinen Einsatz mehr als belohnt.

An eine Veröffentlichung war nach Lage der Korrespondenz noch nicht zu denken. Ich ließ mich davon aber nun nicht mehr aufhalten.

Beim zweiten Hermann-Träuble-Symposium über Ionenkanäle standen noch die Fluktuationen im Vordergrund, beim Dritten, 1989, nun aber die Kräfte.

Der wohlbegründete Titel, "Membranes and Musics", verwirrte die Gutachter der Volkswagenstiftung so sehr, daß ich wieder einmal völlig ohne Förderung arbeiten mußte. Hundert begeisterte Zuschriften aber, darunter von fünf Nobelpreisträgern, und ein hervorragender Verlauf des Symposiums unter Beteiligung erstrangiger Musikwissenschaftler entschädigten mich nicht nur:

Ichiji Tasaki von den National Institutes of Health in Bethesda, USA, bestätigte Einzelheiten meiner Theorie des Nervenimpulses: Bruch der Parität bei Erregung (das Axon rotiert!) sowie nichtlineare Dynamik und Verletzung des Superpositions-Prinzips bei Kollision (zwei Aktionspotentiale löschen sich dabei aus). Hans Peter Zenner aus Tübingen berichtete, daß die Härchenzelle auch ohne jegliches Membranpotential dieselbe mechanoelektrische Kopplung zeigt, unvereinbar mit der alten und klar im Einklang mit meiner Theorie.

Die Studenten meiner Vorlesung bedrängten mich immer mehr, trotz meiner Warnung bei mir zu arbeiten. Auch Direktoren des Max-Planck-Instituts rieten mir zu. Inzwischen liegt die erste, experimentelle Diplomarbeit vor, zu den Fluktuationen und Impulsen in reinen Lipidmembranen (Jürgen Maack). Eine andere, theoretische Arbeit zur optischen Chiralität der geordneten Schichten steht vor dem Abschluß (Christian Schader). Ich habe nun Arbeitsplätze in zwei Abteilungen des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie ausgehandelt.

Da mir weder meine Position (wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Essen) noch meine finanziellen Möglichkeiten (keine Mittel für einen experimentellen Mitarbeiter) die nun anstehende, systematische Reihe von Experimenten zur Physik der Nervenerregung in größerem Umfang erlaubten, nutzte ich die Zeit und nahm mein neues Ziel in Angriff: die Theorie der Membran-Netzwerke des Cortex mit Anwendung auf die Theorie der Musik.

Mein wissenschaftlicher Werdegang ist keineswegs abgeschlossen. Die Musiktheorie des Descartes führt die zahlentheoretische Darstellung der Zeit ein, und zwar aus dem psychophysischen Gesetz der Assoziation. Eine tiefere Begründung seiner Prämissen suchte nicht nur Descartes im zentralen Nervensystem ("Traite de l'Homme et de la Formation du Foetus"), sondern, bereits in seiner Dissertation, Hermann von Helmholtz.

Ich hatte viele Jahre den besten Experimentatoren der Neurobiologie zugehört (in Manfred Eigens Winterseminaren), mein Ziel einer meßbaren Theorie des Nervensystems nie aus den Augen verloren, und inzwischen eine eigene Membrantheorie etabliert, welche klar einen neuen Ansatz forderte. Ich war über vierzig Jahre alt und fühlte mich weder zu jung noch zu alt, um nun die größte Herausforderung meines wissenschaftlichen Lebens anzunehmen: die Theorie des Cortex.

Die Reversibilität des Nervenimpulses und ganz allgemein die Strenge der Symmetrie-Argumente ermutigten mich. Die völlig überraschende, aber experimentell hervorragend etablierte Symmetrie der Cortices (gegen Translation und Rotation in den Rindenschichten) wählte ich nicht nur als Nebenbedingung, sondern als entscheidenden Ausgangspunkt.

Ich begründete eine völlig neue Hypothese zum Hören der musikalischen Zeit, forderte Symmetrie zur bekannten Abbildung der Tonhöhe, und fand erstaunliche Bestätigung in der Musik, in der theoretischen Literatur wie in den Kompositionen, sowie in neurophysiologischen Beobachtungen und in meiner eigenen Hör-Erfahrung: Zeit gehorcht also cortikaler Topologie?

Im visuellen Cortex entspricht die gefundene Symmetrie zwischen Rhythmus und Harmonie der Euklidischen Symmetrie, der Prämisse paritätischer Räume.

Zu meiner größten Freude fühlte ich mich nicht nur der Funktion des Cortex, sondern auch den physiologischen Grundlagen der Prämissen in der theoretischen Physik auf der Spur.

Ich zweifelte, mir mit diesen Fragen zuviel vorzunehmen. Immer wieder unterbrach ich diese Untersuchungen, wandte mich der Korrespondenz mit meinen Gutachtern bei den Journalen zu, den Experimenten an unserem neuen Langmuir-Mueller-Trog, Problemen der Membrantheorie (Ursprung biologischer Chiralität an geordneten Schichten; Lösung des Maxwell'schen Paradoxons durch die Theorie asymmetrischer Membranen; Dynamik der Dielektrizität und Kapazität bei der Nervenregung).

Meine Studenten kamen aber in großer Zahl zu meiner "Musiktheorie für Physiker", dieses Semester fünfzig, und die Neurobiologen, die sich oft genug über meine Ansichten geärgert hatten, hörten alle (in der Göttinger Tagung 1990) meinem Thema "Musik und Nervenregung" zu, überrascht, aber nicht mehr feindselig.

Keinesfalls aber wollte ich die Membrantheorie liegenlassen. Die Cortex-Theorie sollte nicht Alternative werden, sondern, aus meiner Sicht, die Krönung der Membran-Funktionen.

Symmetrien aber, so erfolgreich ihre Analyse, umgingen die Frage, wie denn Membranen die Cortex-Funktionen bestimmen. Erst 1990 fand ich, unter dem Einfluß von Tasakis Kollisions-Experimenten, eine mich so überzeugende Verbindung, daß ich der Membrantheorie, der Cortexphysik, und dem Hören auch in Zukunft meine Arbeitskraft widmen werde:

das Kollisions-Argument löst das Hebbsche Paradoxon!

Assoziationen führen unweigerlich zu Kollisionen im Membran-Netzwerk. Die nichtlineare Dynamik der Membrantheorie fordert am Ort der Kollision Modifikation der Umgebung (z.B. genetische Expression). Der Ort der Kollision ist aber fast nie eine Synapse. Dennoch sind die Synapsen Voraussetzung für Kollision und, wie Hebb voraussah, für Modifikation.

Das entscheidende Experiment ist aber noch nicht gemacht: Modifikation infolge Kollision! Oder sollte die Instabilität der Synapse des elektrischen Organs durch die periodischen Reize, die ich 1977 beschrieben habe, von Kollisionen rühren?

Heute haben wir genauere Methoden: Kollision an Monoschichten, oder Experimente in den USA, zu denen mich Tasaki mehrfach eingeladen hat. In Paris habe ich bei Ladislav Tauc und Maurice Israel das Kollisions-Argument berichtet und auf der Tagung über "Synaptogenesis" im Dezember 1990 großes Aufsehen erregt. Israel Silman vom Weizmann Institut kam kürzlich nach Göttingen, um demnächst mit seiner Acetylcholinesterase in unserem neuen Trog die Erregung auszulösen, nun mit Impulspropagation. Eine Kollision von Impulsen sollte die Katalyse umkehren!

Zu Justin Teissie von Centre National de Recherche Scientifique in Toulouse, dem ersten Fachmann für Protonen-Propagation entlang Monoschichten, unterhalte ich vorzügliche Kontakte (er trug schon mehrfach bei uns in Göttingen vor).

Noch aber habe ich weder die Position noch die Mitarbeiter. Ich war auch sehr zurückhaltend mit Bewerbungen. Könnte eine Berufungs-Kommission die Aufgabe übernehmen, welcher die Gutachter der Fachzeitschriften und die Herausgeber nicht gewachsen waren? Durfte ich, ohne Drittmittel in der Hand, die Physik der Nervenregung dem Fachbereich einer Universität überhaupt antragen? Müßte ich nicht abwarten, bis andernorts der Zeitpunkt für die notwendige Weichenstellung gekommen schien?

44

Denn dann, das war klar, würde meine Freude an der Lehre, das Interesse der Studenten der Physik, ja sogar der Theoretischen Physiker (Vorbild und sehr ermutigender Gesprächspartner ist mir hier Friedrich Hund) die Forschung an einer Universität mit großer Befriedigung erfüllen.

Die Universität Göttingen hat nicht nur eine große Vergangenheit. Mir persönlich hat der Fachbereich Physik schon 1982 bewiesen, daß er den Mut hat, seinen Namen mit meiner jungen und kontroversen Membrantheorie zu verbinden, als mir die Universität Bochum Laborverbot erteilte. In Essen hat mein Arbeitsgebiet schon deshalb keine Zukunft, weil die vielen angesprochenen Disziplinen dort gar nicht vorhanden sind.

In Göttingen habe ich dank des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie, der Theoretischen und der Angewandten Physik, der großen Bibliotheken, des musikwissenschaftlichen Seminars und sehr fruchtbarer persönlicher und wissenschaftlicher Freundschaften Arbeitsbedingungen erreicht, ohne die ich mein Ziel schon frühzeitig aufgegeben hätte. Hier habe ich die reale Aussicht auf die Etablierung der Physik der Nervenerregung, nicht nur der Impulse und Kanäle, sondern der Prinzipien des Cortex.

Die drei etablierten, ausnahmslos in den Cortices bestätigten Prinzipien

- assoziativen Lernens,
- lateralen Differenzierens, und
- Abbildens durch verschiedene Topologien

folgen in der Tat streng aus dem Kollisions-Argument, und zwar in völliger Übereinstimmung mit allen mir in meinem langen Studium des Cortex bekannt gewordenen Beobachtungen.

Ich habe allen Grund, die Zweifel der Fachgutachter historisch zu erklären, die Anerkennung meines Arbeitsgebiets in der Biologie zu erwarten, vielleicht wie schon bei meiner Habilitation als Folge einer Berufung in den Fachbereich Physik. Denn die Grundgesetze der Biologie gehorchen der Physik, die Nervenerregung ist ein Gebiet der Angewandten Physik, ihre Grundlagen werden wie die des Hörens im Fachbereich Physik entschieden.

Meine Berufung auf die Nachfolge von Manfred Schroeder eröffnete mir hervorragende Arbeitsbedingungen. Das Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie würde meine Arbeit nach Kräften unterstützen, mit leichterem Herzen als bisher. Den Gutachtern der Biophysik, und ganz allgemein den Biologen, würde eine Berufung meines Arbeitsgebiets in den Fachbereich Physik die unerfüllbare Pflicht abnehmen, meine zutreffende Erklärung der Nervenerregung einfach anzuerkennen.

Eine Kontroverse kann nicht gefördert werden, der erste Lehrstuhl auf dem neuen, zukunftsweisenden Gebiet kann aber, ist er erst eingerichtet, mit großer Sympathie der Fachwelt rechnen.

Konrad Kaufmann

Göttingen, den 30. Januar 1991

Einstein's Physics for Life Science

Konrad Kaufmann

This is to document the discovery of

- 1) synaptic transmission by acetylcholine to be caused by catalysis of acetylcholine
- 2) membrane excitation by acetylcholine to be caused by the catalytic protons
- 3) membrane channel fluctuations to be caused by the phospholipid bilayer
- ④ specific ion channels in protein molecules to be falsified interpretations of observations
- 5) physical entropy, forces, and fluctuations in the excitable hydration layer to unify:
- 6) sensory receptors and free energy coupling in membrane function by entropy

- 64
- 7) the nervous impulse and signalling and free energy coupling along membranes by forces
 - 8) electrical noise and chemical reaction noise at membrane and enzyme layer by the fluctuations
 - 9) the unified origin of receptors, signals, and channel-like noise to be analogous to music theory
 - 10) hearing in the inner ear to be due to the entropy coupling in the bilayer by active receptors
 - 11) symmetries in music to be caused by symmetries in cerebral cortex function
 - 12) three first principles of cortex to be caused exactly by the physical symmetry in the forces
 - 13) the five peripheral senses of human cortex to optimise the entropy coupling Darwinian
 - 14) single molecules to obey no cartoons but in reality the same law of entropy, forces, fluctuations
 - 15) single enzyme molecules to fluctuate channel-like as membranes due to the same law
 - 16) specific catalysis to originate by optimal fluctuations caused by entropy after adsorption
 - 17) catalytic reaction rates to be caused analogously to diffusion by these fluctuations

My Theory:

I assume that no perpetuum mobile ~~be~~ possible.
 This assumption be valid in the living as
 it is in the non-living world of physics.
 I express with Einstein this impossibility in
 terms of Boltzmann's entropy S . It by
 consequence is conserved

$$\oint dS = 0$$

in circular phenomena whatever be their
 observables n_i . In other words, the entropy
 is an analytical function

$$S = S(n_i).$$

I follow Einstein drawing three of the conclusions:
 in the living there exist as in the non-living
 this entropy S , its forces $\frac{\partial S}{\partial n_i}$, and the
 fluctuations $\frac{\partial^2 S}{\partial n_i \partial n_j}$ due to the impossibility
 of any ~~perpetuum~~ mobile, that is, due to
 the Second Law of thermodynamics.

∫ apply these consequences to the living.

∫ do so by proving on this assumption the prediction:

This physics originates the phenomena of life at biological interfaces; abbreviated as "2D".

∫ imagine as "2D" excitable hydration layers of two extended spatial dimensions but thin thickness. This image is not required, nor is the assumption of space required before the observables n_i would introduce so. Still, the "2D" imagination helps the intuition. The consequences of the Second Law of thermodynamics can be imagined at biological interfaces, analogous to 3D or 4D.

The unification by Einstein's principle of remote observables n_i and of very different interfaces ∫ thus obtain by one law of entropy $S = S(n_i)$. ∫ also obtain the historical separation between the living and the non-living as long as Einstein's principle is not used. ∫ finally obtain the separation of the vital electrical and chemical or catalytic observables.

The history of Life Sciences is characterised by the absence of Einstein's principle. Although the rôle of Boltzmann's entropy S was recognised, its crucial property $S = S(n_i)$ which unifies biological interfaces was not; even though pioneers like Berzelius, Helmholtz, Berstein, or Onsager were foreseeing this physical origin, or as Eyring and Wigner using quantum theory that earlier was based on entropy properties by Einstein; such as uncertainty on $\frac{\partial^2 S}{\partial n_i \partial n_j}$.

Contemporary Life Sciences do characterise by their focus on the separate observables n_i , but missing to see the fundamental law $S = S(n_i)$ that unifies molecular, catalytic, membrane, nerve, synaptic, and cellular interfaces even in the cortex of brain.

68

The methods of observations divide into the observables n_i . It is impossible to see the physical foundation of the living anymore. Within the living, entirely separated n_i -based theories arose for catalysis, nerve excitation, or brain function, all of which do contain true, and false or even paradox, properties.

My theory attributes most fundamental paradoxes in contemporary life sciences to the lacking reference to $S = S(n_i)$. In Einstein's physics, this reference is the only assurance to obey the Second Law of thermodynamics. In this sense, I falsify such theories as pre-physical life science. This holds for the Hodgkin - Huxley - mathematics describing the nervous impulse, the interpretation of Nernst-Salkmann - channel fluctuations by MacKinnon - channels, or Unwin - channels, and most cartoon images of molecular biology.

In the field of catalysis, Boltzmann's "3D" 69
entropy was however considered. Here it
is, however, as in the recent field of
single molecules, the lack to identify "2D",
whose entropy is $S = S(n_i)$, which lack
causes the impasse. Therefore, paradoxes
and mysteries are the rule, even in
this field where the Second Law has
always been acknowledged in "3D".

I omit to explain all the paradoxes that
arise, which disappear once the proper
entropy $S = S(n_i)$, the forces $\frac{\partial S}{\partial n_i}$,
and in the first place the fluctuations
 $\frac{\partial^2 S}{\partial n_i \partial n_j}$ are considered; whether paradoxes
of the observed n_i of single
molecules, catalytic reaction coord-
inates, or of electrical recordings.
But I do explain my theory:

70

$S = S(n_i)$ exists in all biological interfaces. It does not matter, and these $S(n_i)$ therefore unify, catalytic and non-catalytic interfaces, nervous and non-nervous membranes, synaptic or non-synaptic cellular assemblies, cellular or cooperative cortex membrane networks. From single molecule spectroscopy till cerebral cortex magnetic resonance imaging, the impossibility of any perpetual mobile does unify the theory as follows by the laws of entropy.

I tell my theory twice: once in the words of entropy, forces, and fluctuations, and also in terms of music. Since, there is a musical analogy due to the fact that entropy, forces, and fluctuations are the foundation of musical acoustics as well.

Music is in the air, alike life is in the hydration layers, excitable at euryemes, nerve, or brain cortices.

In the air, entropy is excited by instruments, forces propagate the music, and the fluctuations in the air, if strong, do create thermal noise. The instrument excites some n_i and thus the entropy $S(n_i)$.

The excitation δS creates the forces $\frac{\delta S}{\delta n_i}$ which propagate the excitation.

As long as the fluctuations $\frac{\delta^2 S}{\delta n_i \delta n_j}$, and the thus apparent dissipation, say by diffusion, do not equilibrate it, as long will the excitation δS be conserved.

As in musical sound, there is then this fundamental law of conservation of excitation entropy $\oint \delta S = 0$.

In life, or "2D", as varied as these living aqueous interfaces may be, the Second Law is the cause of the same consequences. These consequences are not separable, by methods of observation, from the common law of entropy, and this is seen once choosing the Einstein principle to construct biophysics from $S = S(n_i)$.

Single molecules ^{are} ~~+~~ imagined as "2D" aqueous interfaces, whether of DNA or proteins, whether at membranes or at ionic solutions, ^{and} may not in many cases possess "2D" enough to allow for propagating along the excitation entropy. Then the thermal noise is all of the more.

The instruments are noisy! That was over-looked.

That changes if any δn_i is controlled by force.

Whether by adsorption or any other n_i varied, $S(n_i)$ is varied and thus $\frac{\partial^2 S}{\partial n_i \partial n_j}$

$$\delta S = \sum_i \frac{\partial S}{\partial n_i} \delta n_i + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j \frac{\partial^2 S}{\partial n_i \partial n_j} \delta n_i \delta n_j$$

The instruments turn more, or less, noisy while coupling entropy, or free energy:

$$\int \frac{\partial^2 S}{\partial n_i \partial n_j} < 0 \quad \text{more noise}$$
$$\int \frac{\partial^2 S}{\partial n_i \partial n_j} > 0 \quad \text{less noise}$$

From Boltzmann's foundation of the entropy $S(n_i)$ on probability $W(n_i)$

$$S(n_i) = k \log W(n_i)$$

it follows for not too large fluctuations

$$\langle \delta n_i \delta n_j \rangle = -k \left(\frac{\partial^2 S}{\partial n_i \partial n_j} \right)^{-1}$$

and it is this ^{reversible fluctuation of} second moment $\langle \delta n_i \delta n_j \rangle$ that causes averages to dissipate ^{irreversibly}. Brownian movement in 3D due to this consequence of the Second Law arises. Its average only appears dissipative, and is observed as diffusion, in this unified way, in any field of the Life Science, too.

In "2D", the same happens. 74

It however appears mysterious, or "living", when observed from "3D", and no physical law can be found to explain what is seen.

The break-through is the identification of "whose entropy" is the cause.

Catalysis is mysterious. No law hitherto tells "why" it happens. All theories tell "that" it happens. This "that" is stated in terms like Arrhenius' "activation energy" or Eyring's "transition state", but $S = S(n_i)$ is missing and nobody knows "why" transition states of low activation energy do arise in the first place. Why can more or less catalysis be rapid and simultaneously specific?

The observable n_i at the 2D interface⁷⁵ is now the reaction coordinate ξ . ξ fluctuates, too. In 3D, it fluctuates differently from 2D, because here it is the proper entropy which causes what follows. And as diffusion is the average observation of n_i fluctuating in space and time, so is reaction rate the average observation of ξ fluctuating at the interface. Any reactive absorbant therefore behaves entirely different at the interface, creating a mystery for the observer in 3D. Depending on $\frac{\partial^2 S}{\partial \xi \partial \xi}$, fluctuations are weaker or stronger than in the bulk 3D, and the observer will call the average result inert adsorption, or active, vital catalysis.

In all cases where the interface upon adsorption fluctuates in ξ much stronger than the bulk would do, the result would have to be called "catalysis", the interface the "catalyst", and the reactive adsorbent the "substrate".

Just as in 3D aqueous catalysis increases with the fluctuations, such as by "boiling" or by acidifying to the reaction's pK, my theory of catalysis renders this mysterious phenomenon the inevitable consequence of the law of proper entropy, whenever the 2D interface fluctuates strongly in ξ upon adsorption. The boiling-water - analogue of cooking in 3D may also help imagination. It is the fluctuations there, too, which ~~increase~~ cause the reaction rates.

This is the true origin of catalysis after my theory.

77

I omit the proof that this is the first theory of catalysis which identifies the physical law, and that this law solves the persistent paradox of simultaneity of specificity and high rate, inevitable when a "critical state" is induced by the reactive adsorbant. And that single molecule spectroscopy of catalyses has not found any other compatible interpretation than mine.

That enzymes can be Darwinian optimised, and that interfaces can be catalytical quite generally, is no mystery anymore, since it is the entropy $S = S(n_i)$ whose analytical properties do exist generally and do evolve in life. My theory is the only one existing that moreover answers the question: why do single molecules fluctuate like ion channels? Because of the analyticity of $S(n_i)$.

78

Entropy, forces, and fluctuations in
my theory of catalysis unify activation,
delocalisation, and catalysis. It is
inevitable, given the Second Law.

In the MUSIC analogue, engines are
noisy instruments, and only at extended
LD develop signalling, coupling free
energy to remote sites.

The transition state of former theories
in my theory is a state of the interface,
and not a quantum state. Bethe's
was right, even before entropy laws were
discovered. But neither Fischer, Kyring
nor Boyer or Walsh, Kaldane or Fesha
had access to Einstein's principle as
origin of catalysis in life.

For the same reason, the unified founda-
tion of catalysis and nerve excitation was to

79

This inevitable consequence of entropy is not amenable to visual pictures. It cannot be drawn on a paper and has little chance to be "plausible" to human minds. This explains their usual neglect and suspicion that noise meets. Although evident and, after Einstein, to be assured first in theory, ~~it~~ ^{entropy} is at best second in Life Sciences, added by Boltzmann factors to else entirely different, static and non-fluctuating images of molecules, membranes, brain networks.

Here is the psychological reason why the break-through in Life Sciences is so difficult to accept. It is the same reason why, in the non-living the acceptance of Einstein's theories is not by plausibility, but by force of the facts.

In 2D the surprise is even greater of the inevitable consequences of the fact that no perpetual mobile is possible. 80

Entropy coupling now is at an interface. It may be quite independent from 3D environments, because 2D does possess proper entropy. From 3D view - points of any observers in the bulk volume, inevitable consequences appear mysterious.

Diffusion in 2D is as awkward as electrical noise, and optical fluctuations in spectroscopy at interfaces reveal entropy consequences for single molecules that nobody understands.

Following Einstein, however, that 2D entropy has consequences that Berzelius predicted as unimaginable motions at catalytic surfaces. How does my theory identify then the physical origin of catalysis?



Excitation

Propagation

Noise by

$$S(n_i)$$

$$\frac{\partial S}{\partial n_i}$$

$$\frac{\partial^2 S}{\partial n_i \partial n_j}$$

entropy

forces

fluctuations

unify in all excitable hydration layers

substrate binding signalling reaction fluctuation

with

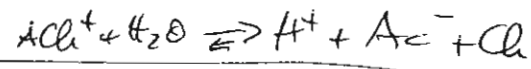
receptor activation nerve impulses channel noise

seen by catalysis assays as

adsorption delocalisation catalysis

but seen by electrical recordings as

excitation impulse propagation electrical noise

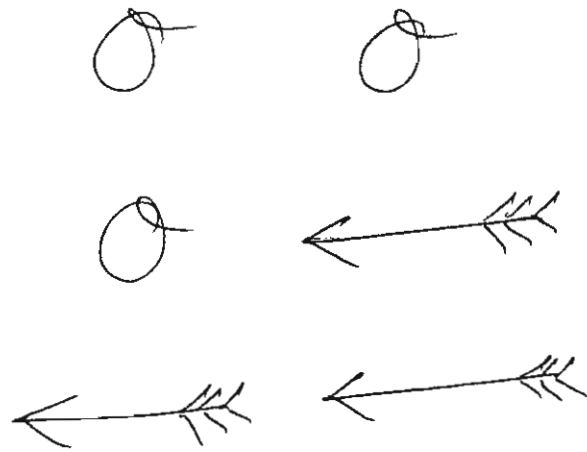


Synapses directly or catalytically propagate excitation entropy across.

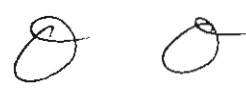
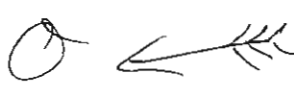
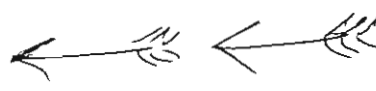
Ensemble forces conserve excitation entropy as in sound. "2D" music in branched layers conserve excitation entropy.

If this conservation law in layers is broken, entropy modifies the environment as long until, and as far until, and only until this conservation law is restored.

Three and only three principles are the exact consequence for all propagating signals, save those that superimpose without breaking the law of conservation - even in the brain.



The entropy conservation law for arbitrary layer excitations by Einstein forces is restored if, and only if, and only as far as, any two signals, called "aspects" of arbitrary excitations of any whatever complex catalytic and cortical 2D network have restored either

ignorance		called "Not"
attention		called "Or"
association		called "And"

Whatever name is given, Einstein's physics exactly by inescapable symmetry originates three and only three principles.

My theory has proven free of any paradox so far. I omit any detail. As alternative, I offer the superior way of proof:

I make the most general claim, thus inviting you most generally to propose any whatever specific contradiction. Any one such contradiction would falsify my theory. Absence of any so far possible contradiction, to this physics of the brain, I claim.

In terms of Music, noisy instruments
 for catalysis just as for electrical
 noise, whenever they play Music
 on whatever key ^{m_i} to excite whatever
 complex layers by Einstein forces,
 will in part be conserved, or "memor-
 ized", in part break the conservation
 law, or "learn", by exactly
 three principles only that simul-
 taneously apply to the aspects of
 any object of "thought". Few will
 find the conservation law restored.
 The others continue the game.
 Three and only three principles result.

Whatever n_i , or "sense", & make use of, whatever Darwinian optimisation the sensory receptors, or enzymes, have achieved, whether active hairs for optimising mechanical n_i of 2D sense, whether retinal for optimising optical mode coupling into 2D, whether optimised hydrolases for optimal protonic 2D coupling of excitation entropy into $S(n_i)$:

Not Or And

in my theory of brain function exactly follow ubiquitously.

My theory were easily falsified if
it were false :

you choose the level of contest.

I challenge any philosopher, or
philosophy, by three principles
a priori. Whatever culture,
whatever language, arts, science,
any one contradiction would
falsify my theory.

I challenge any neuroscientist.
Any neuroanatomy, neurophysiology,
neurochemistry, any magnetic
resonance imaging or psychophysics,
any property of memory or creativity,
of sensation or illusion, dreams or
realities of other than these three
First Principles would falsify my theory.

I omit the resulting theory of music, of time, of space, of colour, arts and illusion, I omit the resulting origin of logic, of paradoxes, of language, mathematics, of wit and of the pleasure in philosophising. You may name the field where your curiosity has been raised, your mind intrigued, your doubts...

I do not at all claim a theory of everything. But I do claim that my theory is free of contradiction.

It is then the Physics of the Brain.

"It is then the

89

„Naturwissenschaft des Geistes“.

The observable First Principles create

And - Axes

Or - Squares

Not - Topologies

in the cerebral cortices.

These Principles of my First Philosophy
in turn create: The Human Creations
in Philosophy, in Arts, in Science
are predicted to ubiquitously be
free of any contradiction to the
principles, and any contradiction
were crucial. They are to even create

by And - the "Beauty"

by Or - the "Truth"

by Not - the "Good"

Any one of these claims, as documented in my teaching experience, has been the subject of first grade interdisciplinary "Ringvorlesungen" and "Studium Generale" in Göttingen. I am able to, and interested in, creating such discussions in Stockholm with any specialist on any of these subjects, because I realise the interest here in understanding the human brain, and the competence to judge such claims as mine.

I close this "tour du monde" of my theory by closing the circle: Einstein's principle being created in agreement with his theory of brain

All of Einstein's theories are assuring, in the creation of physics, the impossibility of any perpetuum. Relativity and entropy, both, the principles of Einstein's two approaches to the laws of the "reality" of the non-living, assure this impossibility, both in the approach to energy, or mass, in time and space without probabilities, and in the approach to the reality of probabilities, or entropy. Whatever of these two kinds of "reality", the view-point of the observer, required for observation, is eliminated systematically, for the law of "reality" does not change by observation. Nor does that of brai

2.1 Scientific Production

92

Here I enclose

- the motivation with comment of the selection of 10 scientific papers. The selection includes break-throughs rejected by first journal's referees;
- all of my original papers that constitute the break-through of my theory were either published by intervention of a Nobel laureate or rejected by the peer review system in respected international journals;
- my summary of all original papers in chronological order does not limit itself to those accepted;

- No summary of other than scientific works is given beyond the curriculum.
- Other scientific qualifications may be judged as missing, e.g., participation in international scientific conferences as an invited speaker or moderator, say, Gordon conferences, ceased after in the early 1980's my lectures and invited papers had made clear what has happened. So my scientific merits are limited to discoveries too fundamental to qualify by these standards.
- Citation of my work, as may be testified, did risk similar rejection of those who accept my theory.

Summary of all original papers. ⁹⁴

all of my papers are original. Theoretical papers I authored alone, experimental data I obtained in collaboration as the papers indicate. One coauthor had been openly forced to withdraw, against his will, co-authorship. Others have been going through difficult times with me. Some gave up, but not one for reasons related to Science.

My summary is on all papers, and does state all co-authors no matter whether they finally gave up. To be brief, I list their contribution first, and then summarize my scientific papers.

In chronological order, the summary proceeds by the subjects of research:

Lasers (1968 - 1976)

Acetylcholine (1977 - 1985)

Lipid Membrane (1980 - 1989)

and also summarises unpublished papers or manuscripts on

Brain Theory (1989 - 1998)

Optical Patch Clamp (1996 - 1999)

Catalysis (1999 -)

Co-authors and collaborators were Wolfgang Weidlich and God Marowsky on Lasers, Israel Silman and Wolfgang Haake on Acetylcholine, Helmut Brand, Wolfgang Haake, and Ayus Corcia on Lipid Membrane.

The theory was always mine, but important improvements contributed Robert Graham and Helmut Brand.

Brief experimental collaboration was with Winchil Vaz on Lipid Membrane and with Rubem Guedes on Brain Theory, confirming what it predicted for Spreading Depression. And with Maurice Israël and Yves Dunant on Acetylcholine. The crucial collaboration, however, for my theory of catalysis, and the final breakthrough by Optical Patch Clamp, was from Rudolf Rigler.

Without repeating this, I summarise

Schriftenverzeichnis

Stand Januar 1991

Ich bin alleiniger oder erster Autor aller Arbeiten bis auf Nr.6,9,14,46.

1. Eigenschaften des räumlich inhomogenen Lasers.
Diplom-Arbeit. Universität Stuttgart 1968.
2. mit W.Weidlich: Mode interaction in a spatially inhomogeneous laser.
Z. Phys. 2 1 7 , 113-127 (1968).
3. Eigen-modes in a spatially inhomogeneous laser.
Z. Phys. 2 2 5 , 237-247 (1968).
4. Theorie selbsterregter Laser-Pulse in aktiven und passiven,
dissipativen Medien. Dissertation. Universität Stuttgart 1973.
5. mit G. Marowsky: Order transition at the threshold for self-excited
laser pulses. Appl. Phys. 1 1 , 47-53 (1976).
6. mit G. Marowsky: Influence of spatial hole burning on the output
power of a cw ring laser. IEEE Quantum Electronics
1 2 , 207-209 (1976). Erster Autor: G. Marowsky.

7. On the kinetics of acetylcholine at the synapse.
Naturwissenschaften 6 4 , 371-376 (1977).
8. Fast kinetics of acetylcholine at synaptic membranes.
Int. J. Quant. Chem. 1 2 , Suppl. II, 169-178 (1977).
9. mit W. Vaz und A. Nicksch: Use of energy transfer to assay the
association of proteins with lipid
membranes. Analyt. Biochem. 8 3 , 385-393
(1977). Erster Autor: W. Vaz.
10. Kinetic theory for synaptic modification.
Proc. Int. Union of Physiological Sciences 1 3 , 373. Paris 1977.
11. Thermodynamic instability, oscillations, and modification of nerve
synapses. In: Stochastic processes in nonequilibrium systems.
Eds. J. Garrido, P. Seglar, and J. Shepherd. Lecture Notes in
Physics 8 4 , 345. Springer Berlin 1978.

12. Theses on the kinetics of free acetylcholine at nerve membranes. In: Molecular Mechanisms of Biological Recognition. Ed. M. Balaban. Elsevier / North Holland 1979, pp. 373-376.
13. Acetylcholinesterase, receptor site, and the effect of eserine on cholinergic membranes. Proc. of the meeting of the International Society of Neurochemistry. Jerusalem 1979, p. 410.
14. mit H. W. Strube: On the kinetic nature of synaptic adaptation observed at the eighth nerve. 1979. Unveröffentlicht. Erster Autor: H.W.Strube.
15. Inseparability of acetylcholinesterase and nerve excitation. Neurochem. Int. 2 , 111-112 (1980).
16. mit I. Silman: Interaction of Electric Eel acetylcholinesterase with natural and synthetic lipids. Neurochem. Int. 2 , 205-207 (1980).
17. Acetylcholinesterase und die physikalischen Grundlagen der Nervenerregung. R. Walter. Göttingen 1980. 124 S.
18. mit I. Silman: The induction of ion channels through excitable membranes by acetylcholinesterase. Naturwissenschaften 67 , 608-610 (1980).
19. Proton-induced ion channels through lipid bilayer membranes. 1981. Unveröffentlicht.
20. Protonenkontrolle des Ionentransports durch biologische Membranen. Habilitationsschrift. Göttingen 1982. 80 S.
21. Active transport through lipid bilayer membranes by asymmetric surface hydrolysis. In: Biological structures and coupled flows. Eds. A.Oplatka and M.Balaban. Academic Press, New York 1983, 105-106.
22. mit I. Silman: Ion channels are induced by protons in planar lipid bilayer membranes containing synthetic lecithins. In: Biological structures and coupled flows. Eds. A. Oplatka and M. Balaban. Academic Press, New York 1983, pp. 107-111.
23. Induction of ion channels through lipid bilayers by enzymatic activity of acetylcholinesterase and ATPase. Symposium on: New perspectives on membranes dynamics. Strasbourg 1983, p. 190.
24. mit I. Silman: Proton-induced ion channels through lipid bilayer membranes. Naturwissenschaften 70 , 147-149 (1983).
25. mit I. Silman: The induction by protons of ion channels through lipid bilayer membranes. Biophys. Chem. 18 , 89-99 (1983).
26. On the protonic control by hydrolases of ion transport through channels in phospholipid bilayers of membranes. 1984. Unveröffentlicht.
27. Lipid mechanism of membrane transport and its enzymatic control. Proc. IIIrd IUPAB Bioenergetics Conference. Ed. G. Schäfer. Cambridge University Press 1984.
28. On the role of protons in nerve excitation. 1984. Unveröffentlicht.

- 29. Protonenmechanismus synaptischer Desensitisierung. In: Vergleichende Neurobiologie des Verhaltens. Eds. F. Huber und N. Elsner. Thieme-Verlag Stuttgart 1984.
- 30. Chemiosmotic mechanism of acetylcholine-induced ion transport. Hoppe-Seyler's Biol. Chem. 366, 137-138 (1985).
- 31. Protonic control of ion transport through lipid bilayer membranes. A mechanism for acetylcholine-induced ion channels. Funkt. Biol. Med. 4, 215-222 (1985).
- 32. Lipid mechanism and acetylcholinesterase function. In: Molecular Basis of Nerve Activity. Eds. J.-P. Changeux et al. Walter de Gruyter, Berlin 1985, pp. 765-778.
- 33. Lipid membrane theory. 1985. Unveröffentlicht.
- 34. mit W. Hanke und A. Corcia: Ion channel fluctuations in pure lipid bilayer membranes. Control by voltage. 1986. To be published. 54 p. Vgl. Nr. 39.
- 35. mit H. Brand: Action potentials and electromechanical coupling in the macroscopic chiral phospholipid bilayer. 1986. To be published. 75 p. Vgl. Nr. 39.
- 36. On the role of the phospholipid bilayer in free energy coupling. 1987. To be published. 122 p. Vgl. Nr. 39.
- 37. Einheitliche Membranthermodynamik für Ionenkanäle und Aktionspotentiale. In: New Frontiers in Brain Research. Eds. N. Elsner and O. Creutzfeldt. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1987. p. 260.
- 38. Thermodynamic responses of lipid bilayer membranes to protein activities. 1988. To be published.
- 39. Action potentials and mechano-electrical coupling in lipid bilayers. In: Sense Organs. Eds. N. Elsner and F. Barth. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1988. p. 5.
- 40. Musik und Nervenerregung. 1989. Vortrag.
- 41. Zweitaufgabe bzw. Erstauflage der Arbeiten Nr. 17, 20, 34, 35, 36 als Band I - V der Membrantheorie. Caruaru 1989.

I. Acetylcholinesterase	124 S.
+	
II. H Transport	80 S.
III. Ion Channels	57 p.
IV. Action Potentials	75 p.
V. Role of Lipid Membrane	122 p.

42. Descartes' music theory and Ramon y Cajal's cortex symmetry.
In: Brain - Perception - Cognition. Eds. N.Elsner and G.Roth.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1990. p.3.
43. Symmetrie zwischen Subjekt and Objekt vom Standpunkt der Gesetze
der Nervenerregung. 1990. Vortrag.
44. Protonic action potentials. In: New Methods in Nonequilibrium
Biothermokinetics. H.Westerhoff, Amsterdam 1990.
45. mit W. Hanke: Monolayer control of bilayer ion channels. In:
ECOF European Conference on Organic Films.
H.Möhwald. Mainz 1990.
46. mit W. Hanke: Physical control of ion channel fluctuations by
monolayer surface pressure. Prepared for submission
to Nature. Erster Autor: W.Hanke.
47. Collision of nerve impulses in synaptogenesis. In: Synaptogenesis and
Differentiation of Synaptic Areas. Centre National de Recherche
Scientifique, Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire.
Gif-sur-Yvette, 1990. p. 39.
48. Synaptogenese vom Standpunkt der Gesetze der Nervenerregung.
In: Synapse - Transmission - Modulation. Eds. N.Elsner and H.Penzlin.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1991. In press.
49. Physik und Nervenerregung. In: Synapse - Modulation - Transmission.
Eds. N.Elsner and H.Penzlin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York
1991. In press.

In Vorbereitung:

- On the origin of chirality.
- The function of the hair cell of the inner ear.
- Solution of Maxwell's paradoxon by membrane asymmetry.
- mit H. Brand: Temperature decrease and increase during the nerve
action potential.
- mit C. Schrader: Optical rotation and density changes during the
nerve action potential.
- mit W. Hanke: Propagation of electrical excitation along monolayers
and bilayers.
- mit J.Maack und W.Hanke: Electric current fluctuations and impulses
in synthetic phospholipid bilayers.
- Musiktheorie für Physiker.

- 1962 bis 1967 jährliche Vorbereitungskurse auf das Abitur in Mathematik und Physik an zwei Gymnasien in Stuttgart-Bad Cannstatt.
- 1964 bis 1971 jährliche Vorbereitungskurse auf die Vorprüfung in Technischer Mechanik, Experimentalphysik, Funktionentheorie. Kurse an der Universität Stuttgart, 1969-1972 auch an der Technischen Universität München, einmalig auch an der Faculté des Sciences, Université de Paris (1971).
- 1967 bis 1972 Betreuung der Übungen zu den Vorlesungen in Theoretischer Physik (Elektrodynamik, Quantentheorie) in Stuttgart.
- 1971 Vorbereitungskursus auf die Diplom-Prüfung in Theoretischer Physik an der Universität Stuttgart.
- 1977 bis 1989 insgesamt fünf Dozenturen zwischen ein und drei Monaten am Departamento de Biofisica der Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasilien, mit zwei- bis vierstündiger Vorlesungsverpflichtung.
- 1980 bis 1991 Vorlesungen, Praktika und Seminare an den Universitäten Essen und Göttingen, gewöhnlich zwei- oder vierstündig, gelegentlich mit wissenschaftlichen Exkursionen, Leitung des großen Mediziner-Praktikums in Essen, interdisziplinärer Ring-Vorlesung am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie.

V e r z e i c h n i s m e i n e r V o r l e s u n g e n

An der Universität Göttingen

SS 1980	Statistische Membrankinetik	V1
	Physikalisch-chemische Probleme	
	der Nervenerregung	S1
WS 80/81	Statistische Membrankinetik II	V1
SS 81	Statistische Membrankinetik III	V1
WS 81/82	Protonen-Theorie der Nervenerregung	V2
SS 82	Kritische Phänomene und Membranen	V2
SS 83	Membranpraktikum	Blockveranstaltung
WS 83/84	Probleme der Biophysik	V2
SS 84	Membrantheorie	Blockveranstaltung
WS 84/85	Membrantheorie	V2
SS 85	Schallwellen in Membranen	Blockveranstaltung
WS 85/86	Thermodynamik biologischer	
	Transportvorgänge	Blockveranstaltung
SS 86	Membrantheorie	Blockveranstaltung
WS 86/87	Flüssige Kristalle und Membranen	V1
SS 87	Einführung in die Theorie	
	biologischer Membranen	V2
WS 87/88	Flüssige Kristalle und Membranen	V2
SS 88	Physikalische Grundlagen der Nervenerregung	
	mit Beispielen zur Wahrnehmung der Musik	V1
WS 88/89	Symmetrien der Nervenerregung durch Musik	V1
SS 89	Einführung in die Membrantheorie	V2
	Praktikum zur Membrantheorie	Blockveranstaltung
WS 89/90	Musiktheorie für Physiker	V2
	Membranen und Sinneswahrnehmung	S2
SS 90	Membrantheorie	V2
	Literaturseminar	Blockveranstaltung
	Wissenschaftliche Exkursion zur Humboldt-Universität	
WS 90/91	Musiktheorie für Physiker	V2
	Literaturseminar	S2
	Wissenschaftliche Exkursion zur Humboldt-Universität	

An der Universität Essen lese ich darüber hinaus die Einführung in die Theoretische Physik mit Übungen

H e r m a n n - T r ä u b l e - S y m p o s i u m o n

S t r u c t u r e a n d D y n a m i c s

o f

P h o s p h o l i p i d B i l a y e r s

7th. - 8th. September, 1987

at the

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

D-3400 Göttingen, F.R.G.

Organised by Konrad Kaufmann, Thomas Thompson, and Winchil Vaz

Sponsored by:

Stiftung Volkswagenwerk

International Union of Pure and Applied Biophysics

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

S u n d a y , 6th. September 1987:

103

Social Hour beginning about 18.00 Hrs.

M o n d a y , 7th. September 1987:

9.00 Hrs.	Alfred Blume	Thermodynamics
10.00 Hrs.	Thomas E. Thompson	Phase Structure in Bilayers
11.00 Hrs.	Joachim Seelig	Order and Electrostatics
12.00 Hrs.	Derek Marsh	Boundaries & Long Range Correlations
13.00 Hrs.		Lunch Break
14.00 Hrs.	Manfred Kahlweit	Micellar Phases
15.00 Hrs.	Peter Fromherz	Monolayers - Bilayers - Vesicles
16.00 Hrs.	Gregor Cevc	Membrane Surfaces
17.00 Hrs.	Adrian Parsegian	Hydration Forces
ca. 19.00 Hrs.		Dinner

T u e s d a y , 8th September 1987:

9.00 Hrs.	Gerhard Schwarz	Physical Chemistry
10.00 Hrs.	Evan Evans	Membrane Mechanics
11.00 Hrs.	Winchil L.C. Vaz	Translational Diffusion in Bilayers
12.00 Hrs.	Fritz Jähnig	Protein-Lipid Dynamics
13.00 Hrs.		Lunch Break
14.00 Hrs.	Wolfgang Helfrich	Fluctuations in Smectic Phases
15.00 Hrs.	Konrad Kaufmann	Functions in Biological Membranes
16.00 Hrs.	Justin Teissie	Proton Conduction at Interfaces
17.00 Hrs.	Hansgeorg Schindler	Ion Channels in Membranes
ca. 19.00 Hrs.		Dinner

On the occasion of the

104

Hermann - Träuble - Symposium

we are pleased to invite you to a small

C O N C E R T

M o n d a y 7 . 9 . 20 h c.t.

Großer Seminarraum

MPI für biophysikalische Chemie

Program: Chamber Music by Viviani, Scarlatti

Piano Music by Beethoven, Gershwin

Arnold Steinhauer, tp, Svea Steinhauer

fl, Heinz Winkler, ob, Wolfram Venus,

vc, Konny Kaufmann, p.

E X C U R S I O N

W e d n e s d a y 9 . 9 . G ö t t i n g e n

9 h Altes Rathaus, 10.30 Gauß Sternwarte,

guided by Prof. Voigt, 12 h Johannis Kirchturm

view of Downtown, 13 h Rathskeller a la carte

14.30 exhibit. 250 years University Göttingen

guided by Prof. Wellenreuther, and

16 h Universitäts-Bibliothek Prinzenstraße:

Newton, Galvani, Volta, Berthollet, v. Helmholtz

Bernard, Nernst (Monographs)

Gauß, Planck, Hilbert (Handschriften-Abteilung)

F r e e E n t r a n c e .

ION CHANNELS IN PHOSPHOLIPID BILAYERS

105

Second Hermann-Träuble-Symposium
 Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
 Göttingen, F.R.Germany, September 18 - 21, 1988

Organised by Konrad Kaufmann, Thomas Thompson, and Winchil Vaz

SUNDAY 18.9.1988 19 - 24 h Kleiner Seminarraum
 Welcome Reception

MONDAY 19.9.1988 9 - 19 h Großer Seminarraum

L I Q U I D C R Y S T A L S

9	Vittorio Luzzati	Paris	France	Cubic Lipid Phases
10	Helmut Brand	Essen	FRG	Hydrodynamic Excitations
11	Graham Shipley	Boston	USA	Phase Transitions
12	Reinhard Lipowsky	Jülich	FRG	Renormalised Interactions
13	Helmuth Möhwald	Mainz	FRG	Monolayer Surfaces

B I L A Y E R D E F E C T S

15	Evan Evans	Vancouver	Canada	Elastic Excitations
16	Peter Rand	Catherines	Canada	Dehydration Transitions
17	Horst Vogel	Basel	Switzerland	Polypeptides & Lipids
18	Peter Fromherz	Ulm	FRG	Spatiotemporal Patterns

TUESDAY 20.9.1988 9 - 19 h Großer Seminarraum

I O N C H A N N E L S

9	Valeri Antonov	Moscow	USSR	Pure Phospholipids
10	Kenichi Yoshikawa	Nagoya	Japan	Oscillations & Fluctuations
11	Wolfgang Hanke	Osnabrück	FRG	Channel Phenomenology
12	Frederick Sachs	Buffalo	USA	Mechanotransduction

M E C H A N O E L E C T R I C A L C O U P L I N G

15	Ichiji Tasaki	Bethesda	USA	Mechanical & Thermal Responses
16	Franco Conti	Camogli	Italy	Hydrostatic Pressure Effects
17	Watt Webb	Ithaca	USA	Spontaneous Fluctuations

K U L T U R E L L E S P R O G R A M M

106

Montag, 19. September bis Freitag, 23. September 1988 9 - 19 Uhr

Ausstellung

WALTER NERNST

und zwei Jahrhunderte Membrantheorie

Otto-Hahn-Bibliothek am Faßberg
Eröffnung Sonntag, 18. September, 21 Uhr

Theo Köppen und Hans Sachse Großer Seminarraum täglich 14-15 Uhr

ÖLBILDER UND AQUARELLE

Montag, 19. September 1988 21 Uhr

H A U S M U S I K

Bettina Lange-Malecki	Flöte	Heinz Winkler	Oboe
Björn Lindemann	Oboe	Arnold Steinhauer	Trompete
John Yin	Cello	Konny Kaufmann	Keyboard
	Piano		Piano

spielen Kompositionen von

Giovanni Bonaventura Viviani	Sonäte für Trompete und Orgel
Johann Sebastian Bach	Sonate G-Moll für Flöte und Basso continuo
Georg Philipp Telemann	Konzert D-Dur für Clarino, zwei Oboen und B.c.
Frederic Chopin	Etude Opus 10 Nr.3 E-Dur Etude Opus 10 Nr.1 C-Dur
Antonio Carlos Jobim et alii	Brasilianische Impressionen

Dienstag, 20. September 21 Uhr

?

Mittwoch, 21. September 1988 9 - 13 Uhr

E X K U R S I O N

9 Uhr Universitätsbibliothek. Monographien von Galileo Galilei, Isaac Newton, Aloysius Galvani, Alessandro Volta, Walther Nernst.
10 Uhr Altes Rathaus. Gemälde aus der Deutschen Demokratischen Republik
11 Uhr St. Johannis. An der Orgel: Christof Biebricher. Turmbesteigung.
12 Uhr Sternwarte mit Gauß-Weber Telegraph. Spaziergang über den Wall.
13 Uhr Deutsches Theater. Mittagessen im Bistro. Botanischer Garten.

MM MM
 MMMM MMMM A
 MM MM MM MM EEEE M M BBBBB RRRRR AAA N N EEEE SSSSS
 MM M MM E MM MM B B R R AA AA NN N E S
 MM MM EEE M M M BBBBB RRRRB AA AA N N N EEE SSSSS
 MM MM E M M B B R R AAAAAAAAAA N NN E S
 MM MM EEEE M M BBBBB R R AA AA N N EEEE SSSSS

107

Third Hermann-Träuble-Symposium Max-Planck-Institut

SUNDAY 24.9.1989 19 - 24 h Kleiner Seminarraum
 Welcome Reception

MONDAY 25.9.1989 9 - 19 h Großer Seminarraum

9 Gian Battista Antonii Ricercar für Violoncello Frieder Eggers

S Y M M E T R I E S

Konrad Kaufmann Essen FRG Introduction
 10 Alfred Blume Kaiserslautern FRG Thermodynamics
 11 Meir Shinitzky Rehovot IL Membranes and Chirality
 12 Harald Pleiner Essen FRG Chiral Couplings

13.30 Lunch in the Kantine

14 Theo Köppen, Hans Sachse und Ursula Lüthje Großer
 ölbilder, Aquarelle und Photographie Seminarraum

M O L E C U L A R L A Y E R S

15 Justin Teissie Toulouse F Propagating Excitations
 16 Thomas Bayerl München FRG Neutron Reflection
 17 Roland Glaser Berlin GDR Phase Transitions

18 Musics and Science E x h i b i t i o n Otto Hahn Bibliothek

Writings of Joannis Kepler, Renati des Cartes, Leonhard Euler,
 Hermann von Helmholtz

19.49 Bus trip down-town, dinner at Restaurant Peking

TUESDAY 26.9.1989 9 - 13 h Großer Seminarraum

N E R V E E X C I T A T I O N

9 Valeri Antonov Moscow USSR Phospholipid Ion Channels
 10 Wolfgang Hanke Jülich FRG Monolayer-Bilayer Coupling
 11 Peter Fromherz Ulm FRG Bilayer Fluorescence
 12 Ichiji Tasaki Bethesda USA Nerve Excitation

13.30 Lunch Otto Hahn Bibliothek Coffee

&&&&	MMM	MMM							
& &	MM MM	MM MM							
& &	MM	MM MM	MM	U	U	SSSSS	II	CCCCC	SSSSS
&	MM	M	MM	U	U	S	II	C	S
& & &	MM		MM	U	U	SSSSS	II	C	SSSSS
& & &	MM		MM	U	U	S	II	C	S
&&& &	MM		MM	UUUUUU		SSSSS	II	CCCCC	SSSSS
&									

für biophysikalische Chemie

Göttingen, September 24 - 27, 1989

TUESDAY 26.9.1989 15 - 20 h Großer Seminarraum

S E N S O R Y R E C E P T O R S

- 15 Douglas Kell Aberystwith GB Dynamic Electric Fields
- 16 Rainer Uhl Seattle USA Two-Dimensional Receptors
- 17 Rudolf Steinbrecht Seewiesen FRG Thermoreceptor Membranes
- 18 Hans-Peter Zenner Tübingen FRG Inner Ear & Mechanoreceptor
- 19 George Gershwin Rhapsody in Blue
- Antonio Carlos Jobim Bossa Nova for piano
- 20 Abendessen im Klosterkrug Nikolausberg

WEDNESDAY 27.9.1989 9-19 Großer Seminarraum

M E M B R A N E N E T W O R K S

- 9 Konrad Kaufmann Essen FRG Musics and Nerve Excitation
- 10 Ichiji Tasaki Bethesda USA Collision of Action Potentials
- 11 Martins-Ferreira Rio de Janeiro Brasil Depression and Spreading

13.30 Lunch at the Kantine

M U S I C S T H E O R Y

- 15 Carl Philipp Emmanuel Bach Hamburger Sonate für Flöte und Continuo
Bettina Lange-Malecki u. Konny Kaufmann
- Franz Födermayr Wien A Science in Musics
- 16 Hans Peter Reinecke Berlin FRG Musical Consciousness
- 17 Artur Simon Berlin FRG Rhythms in Africa
- 18 Wolf Singer* Frankfurt FRG Oscillations in the Brain
- 19 Mario Soumpasis Athens GR Ancient Scales

20 Buffet Kleiner Seminarraum

H Ö R P H Y S I O L O G I E

vom 15. bis zum 19. Jahrhundert

Ausstellung aus Anlaß des III. Hermann Träuble Symposiums über

M e m b r a n e n u n d M u s i k

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
Göttingen 25. September bis 10. Oktober 1989

G Ö T T I N G E R U N I V E R S I T Ä T S B I B L I O T H E K

Eingang Prinzenstraße

- 9 **Ausstellung**
Einsicht in Werke von Andreas Vesalius, Julius Casserius, Thomas Willis, Johann Gottfried Zinn, Guichard Joseph Du Verney, Alfonso Corti, William Hyde Wollaston, Jean Marie Gaspard,

Michael Stifel, Athanasius Kircher, Christian Huygens, Ernst Florens Chladni, Ernst Heinrich und Wilhelm Weber, Hermann von Helmholtz, Hugo Riemann
- 10 **Handschriften-Abteilung**
Werke von Claudius Ptolemaius, Joannis Kepler, Rene Descartes, Leonhard Euler, Carl Friedrich Gauß, Bernhard Riemann
- 11 **Orgelnachspiel in der Johanniskirche** Christof Biebricher
- 13 **Mittagessen** Spaziergang durch den Botanischen Garten

E E E	N	N	D D D
E	N N	N	D D
E E	N N	N	D D
E	N	N N	D D
E E E	N	N	D D D

of the Hermann-Träuble-Symposium on M E M B R A N E S a n d M U S I C S

.....
Verantwortlich für die wissenschaftliche Planung und Durchführung:

Konrad Kaufmann
Fachbereich Physik
Universität Essen

F O U R T H

110

H E R M A N N T R Ä U B L E S Y M P O S I U M

```

M           M
MM          MM
MMM         MMM
MMMM        MMMM
MM MM      MM MM
MM MM MM  MM
MM  MMM  MM  EEEE  M  M  BBBBB  RRRR      A      N  N  EEEE  SSSS
MM   M   MM  E   MM MM  B  B  R  R      AA AA      NN  N  E   S
MM          MM  EEE  M  M  M  BBBBB  RRR      AA  AA      N  N  N  EEE  SSSS
MM          MM  E   M  M  B  B  R  R      AA AAA AA  N  NN  E   S
MM          MM  EEEE  M  M  BBBBB  R  R  AA  A  AA  N  N  EEEE  SSSS
    
```

A N D

```

SSSSSSSSS
SS
SS
SS
SSSSSSSSS  A
          YY  YY  N  N      AAA      PPPP  SSSS  EEEE  SSSS
          SS  YY  YY  NN  N      AA AA      P  P  S      E      S
          SS  YYYY  N  N  N      AA  AA      PPPP  SSSS  EEE  SSSS
          SS  YY  N  NN  AA  AAA  AA  P      S      E      S
SSSSSSSSS  YY  N  N  AA  A  AA  P      SSSS  EEEE  SSSS
    
```

Göttingen, October 1 - 2, 1990

Großer Seminarraum

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

S c i e n t i f i c P r o g r a m

AAA

Monday, 1.10.1990

MONOLAYERS

9 - 9.30	Ram Mohan	IN	Fluctuating Interfaces and Membranes
10 - 10.30	Gerd Marowsky	FRG	Nonlinear Optics at Interfaces
11 - 11.30	Wolfgang Budach	FRG	Monolayer Excitations
12 - 12.30	Justin Teissie	F	Laminar Proton Conduction and Membrane Heterogeneity
13			Lunch in the Kantine

BILAYERS

15 - 15.30	Wolfgang Hanke	FRG	Monolayer Control of Bilayer Excitation
16 - 16.30	Jürgen Maack	FRG	Ion Channels at Lipid Phase Transition
17 - 17.30	Wamberto Varanda	BRAS	Ion Channels in Protein-Lipid Bilayers
18 - 18.30	Dietmar Pörschke	FRG	Electric Field Effects on Macromolecules and Membranes
19.49	Bus leave for		Dinner at Iduna Peking

Tuesday, 2.10.1990

NERVE EXCITATION

9 - 9.30	Birgit Albowitz	FRG	Optical Recordings of Neuronal Activity
10 - 10.30	Konrad Kaufmann	FRG	Membrane Theory
11 - 12	Ichiji Tasaki	USA	Nerve Action Potential
13			Lunch in the Kantine

SYNAPSE

15 - 15.30	Hans Albert Kolb	FRG	Structure and Function of Gap Junctions
16 - 16.30	Ichiji Tasaki	USA	Spreading Depression
17 - 17.30	Israel Silman	IL	Synaptic Acetylcholinesterase
18.49	Bus leave for		Dinner at Iduna Peking
21	Christof Biebricher and Frieder Eggers		Organ and Violoncello at the Johanniskirche

Wednesday, 3.10.1990

Excursion to Weimar

C u l t u r a l P r o g r a m

112

Sunday, 30.9.1990	18 - 21 h	Social hour Kleiner Seminarraum
Monday, 1.10.1990	13 - 15 h	Vernissage Fotografien Horst Bethmann "Göttinger Einblicke" Ulla Lüthje "Handwerker" Großer Seminarraum
	19 h	Scientific Book Exhibition "Nerve Excitation" Descartes, Volta, Helmholtz, Bernstein, Hodgkin, Tasaki Otto-Hahn-Bibliothek
Tuesday, 2.10.1990	14 c.t.	Bettina Lange-Malecki, flute Music of Johann Sebastian Bach Großer Seminarraum
	21 h	Christof Biebricher, organ Frieder Eggers, violoncello at the downtown Johanniskirche
Wednesday, 3.10.1990	11 h	Beethoven Matinee downtown Baurat-Gerber-Str. 7
	12 h	leave for Weimar

How to See Membrane Molecules at Function:
Opto-Electrical Autocorrelations at Molecular and Single Channel Resolution.

Konrad Kaufmann, Wolfgang Hanke, Hansjörg Eibl, Sybille Rex, and Rudolf Rigler

Abstract.

We present the first simultaneous observation of electrophysiological membrane currents and optical fluorescence correlation spectroscopy at the single molecular and the single channel level.

Horizontal lipid bilayers were reconstituted on a teflon boundary from dioleoylphosphatidylcholine and diphytanoylphosphatidylcholine. Lipid fluctuations as well as the fluctuations of incorporated polypeptides were directly detected, using a few molecules per focus area of rhodamine which was covalently bound to either dioleoylphosphatidylethanolamine or melittin. Simultaneously, membrane current fluctuations and channel formation were observed below pA and msec resolution. Independent of the lipid used, both in the presence or absence of the polypeptides alamethicin or melittin, which in the familiar way influenced channel behaviour, the following was seen.

The lipid fluctuations determined all molecular fluctuations observed. These lipid fluctuations had at least one characteristic time scale, once a two-dimensional bimolecular layer is formed. This fluorescence autocorrelation time scale was slower by order of magnitude than the lipid fluctuations seen in a three-dimensional non-bilayer decane droplet. The polypeptides studied followed the statistical motions of the lipid bilayer. These polypeptides also influenced the apparent lipid fluctuations. Simultaneous with these molecular fluctuations, the fluctuating opening and closing of single channel currents was detected. Both in the synthetic lipid bilayers, and in the presence of polypeptide molecules, the channels behaved in the expected voltage-dependent fashion. All experiments were carried out in either bidistilled H₂O, in 100 mM KCl unbuffered, or in Ringer buffered at pH 7.4.

Two-dimensional thermodynamic fluctuation theory for molecular layers predicts these observations. We were however unable to reconcile the observed electro-optical membrane fluctuations with isolated molecular interpretations

of channel fluctuations. Notably, the lipid fluctuations were ubiquitous, inseparable, and of a magnitude controlling polypeptide fluctuations. This suggests the thermodynamic interpretation of membrane fluctuations instead isolated molecular channels. Direct proof of this suggestion is provided when observing the electro-optical fluctuations in synthetic lipid bilayers in the absence of polypeptides.

It is predicted that large channel pores will be directly detectable optically, too, in synthetic lipid bilayers as well as in polypeptide-lipid bilayers, and that Förster fluorescence energy transfer should identify the way of interaction with the lipid bilayer when single channels are induced by polypeptides and protein molecules.

The novel method is experimentally characterised by a minimised membrane system: aqueous droplet - bilayer - droplet on a horizontal teflon boundary, e.g. 30 μm thin; and by the four-fold use of the immersion objective:

1. in the formation of the horizontal bilayer membrane, e.g. from supposed monolayers on the surface of the upper droplet into which the objective is immersed;
2. in the electrical detection of the functional properties of the bilayer, by current measured against the probing electrode in the lower droplet;
3. in providing optimal electrical insulation during the experiment, i.e., creating a Faraday cage; and
4. in its original purpose, the optical observation of molecular fluorescence within below 200 nm radius area of the bilayer.

Thus, fluorescence correlation spectroscopy is achieved during electrophysiological recording, and single or few identified molecules can be seen fluctuating during electrical function. Simultaneously, by direct visual inspection or photodetector current autocorrelation, and by trans-membrane current measurement, thus, membrane molecules are for the first time seen at molecular kinetic function.

Fig. 1 is the design of the technique. Fig. 2 is a photograph of a bimolecular layer during simultaneous electrical and optical detection. Fig. 3 presents

results:

3a. These observations were controls. They were not simultaneous, using the established separated techniques of electrical current recording and fluorescence correlation spectroscopy. One can see here the channel currents in a synthetic lipid bilayer, and the molecular lipid-rhodamine fluorescence, including the fluctuation autocorrelation of the photocurrent. About six molecules of rhodamine-dioleoylphosphatidylethanolamine are seen fluctuating in a synthetic dioleoylphosphatidylcholine decane bilayer within the laser focus area. The previous capacitance measurement confirmed electrically a bilayer of 35 pF, or ca. 80 μm diameter, but not simultaneous to the optical measurement. Applied electrostatic membrane potential was 1 V. In the optical measurement, apart from the asymmetry of the membrane, a contact potential was present between the metal of the objective immersed into Ringer buffered at pH 7.4.

3b. A scan along and across the curved membrane, of synthetic lipid as in Fig. 3a, shows the increase of the autocorrelation time by an order of magnitude in the symmetry center where the layer is thinnest, i.e., possibly a bilayer. This small thin area is in this case surrounded by a thick boundary layer, characterised by a faster time scale. The orthogonal scan in and out of the layer confirmed that the layer thickness in the center was below optical resolution, thus allowing to scan by such a membrane the laser focus along its optical axis. Fig. 3b is to approve the statistical significance of the local fluctuation magnitude, and to control the homogeneous thermal equilibrium assumption made in the theory.

3c. The channel currents induced by alamethicin in the familiar way are seen here for the first time together with the simultaneous observation of the molecular lipid fluctuations, in the same phospholipid bilayer as in 3a, i.e., dioleoylphosphatidylcholine. This observation was a control in bidistilled water, i.e., in the presence of both metal and electrode contact potentials. The apparent increase in time scale, due to addition of alamethicin, toward the pure bilayer time scale in 3a may have various contributions which have not been distinguished, including formation of bilayer area, bilayer conformation, and change in layer curvature. Laser focus was controlled by maximising photon count rate. Inserted in the Figure are similar observations, now in 100 mM KCl unbuffered, with alamethicin in a synthetic diphytanoylphosphatidylcholine bilayer which, despite of the methyl side groups, is seen to be strongly fluctuating.

3d. The molecular polypeptide fluctuations are seen here at electrical function.

In this case, melittin and rhodamin-labelled melittin were added to a bilayer membrane of the same phosphatidylcholine as in Fig. 3a. Also shown are the channel currents simultaneously observed. This membrane thus contains dioleoyl-phosphatidylcholine, melittin, rhodamine-melittin, and decane in 100 mM KCl unbuffered. Note the fluctuations of clusters of more than x rhodamine-melittin molecules in this Figure, and their fluctuations with the thermodynamic behaviour of the lipid bilayer which is seen in Fig. 3a and b.

The interpretation of the simultaneous electrical and optical observations starts from statistical thermodynamics in the extremely useful form given by Albert Einstein. This theory is assumed to hold in equilibrium for two-dimensionally macroscopic systems, too, i.e., surfaces and membranes. No fit parameters are introduced. Contact potentials arise from asymmetries of the interfaces in the system even in thermodynamic equilibrium.

Predictions follow from the diagrams of state where the respective forces, or first entropy derivatives, are known in dependence on the extensive variables, which in two-dimensional systems are proportional to the area. Thus, for example, Langmuir-Blodgett diagrams of monomolecular layers predict considerable fluctuations of all lipid variables in any state. Ergodicity, or equivalence of temporal and statistical ensembles in equilibrium, predicts the simultaneous appearance of both electrical and optical fluctuations during measurements in time. This prediction by necessity includes the opening and closing of channel defects across the bilayer lattice, with certain probability, in the course of the thermodynamic fluctuations.

These fluctuations, however, when seen from the view-point of the objective, appear as Brownian motion, since the photodetector then in the first place sees the movement of labelled molecules or clusters in and out of the laser focus. While, when seen from the view-point of electrodes, the same fundamental thermodynamic fluctuations appear as fluctuations of capacitance, of membrane potential, or of eventual channel defect currents across the membrane.

For example, the results of scanning an ensemble of loci, put in focus as seen in Figs. 3b, control the assumption of equilibrium. Despite good agreement, this assumption may only be approximately valid in an ergodic time interval, because of the eventual presence of slower relaxation times in the lipid bilayers. Within this limit, however, and assuming the validity of the thermodynamic fluctuation theory for two macroscopic dimensions, i.e., for the

hydrated bilayer membrane interface itself, our results Figs. 3 conform to the theory. The absolute magnitude of time scales is not part of thermodynamic principles and is not explained. This is equivalent to the arising of a phenomenological two-dimensional diffusion constant of no a priori physical foundation.

Looking in this way at membranes seen during function for the first time at the molecular and single channel level; we conclude:

Synthetic lipid bilayers present considerable fluctuation strengths. This is seen in all experiments and is predicted from thermodynamic diagrams of state. E.g., isothermal compressibilities predict that the area and thickness of the molecular layers, ion surface binding, or interfacial electrode potential as well as translational positions and the as yet unresolved rotational molecular positions by necessity fluctuate simultaneously. The true positional fluctuations in the microscopic phase space then appear as Brownian motion at the laser focus area of the bilayer.

These fluctuations are inseparable for ergodicity reasons. That is, without constraints, there is no way to prevent one in the presence of the other variable from fluctuating simultaneously. This can be seen in all results. These predictions can also be made quantitative starting from the diagrams. They are however limited

1. by the validity of the systems' comparison, e.g. comparing monolayer diagrams of state and bilayer membrane measurements;
2. by the validity of the thermodynamic equilibrium assumption.

Although critical points have not yet been proven in biological membrane function, they are very educative: At a true critical point, all fluctuations simultaneously diverge by necessity, and time scales slow down to infinity.

In any state, these fluctuations in lipid translational and rotational motion, in membrane capacitance, membrane potentials, and currents, are simultaneous, i.e. inseparable, in any one given equilibrium state, not only in synthetic lipid bilayers but also in lipid-protein membranes. In both cases, therefore, the appearance of channel defects becomes unavoidable. It is however noteworthy that channel probability largely varies with thermodynamic fluctuation strength and with apparent defect activation energies.

Seen from the view-point of fluorescence correlation spectroscopy, these

fluctuations appear as dissipative diffusion, their true origin though being the reversible equilibrium fluctuations in all variables of any macroscopic observable. These molecular, conformational, and hydrodynamic fluctuations are now rendered visible, and their apparent reversible nature demonstrates the physical reason why channel defects open and close. The physical basis is seen during the channel fluctuations on the molecular level.

Probabilities depend in equilibrium on isothermal susceptibilities. These are the second partial entropy derivatives, quantitated by the slopes in the respective diagrams of state. Defect probability also depends on the apparent activation energy of the specific microscopic defect, as this is the case in any solid or liquid-crystalline equilibrium lattice. Therefore, polypeptides as in Figs. 3c-d influence the appearance of channels, even dramatically, by either of these two factors. In some experiments, therefore, channels seem synonymous to the incorporated polypeptides. Such observations are nevertheless compatible with the request of thermodynamic theory. This implies that such channels are by necessity present in the absence of polypeptides, too. That is seen not only in Fig. 3a, but in all lipid bilayers we investigated. These pure lipid channel fluctuations would be controversial to isolated molecular channel interpretations but approve the underlying physical principles of bilayers during membrane channel function.

The view-point of an electrode implies that, once highly conductive aqueous pores result, stepwise opening and closing of large electric currents dominates what is seen by the electrodes. These currents can result from membrane-crossing ions which cannot contribute to the fluorescence directly. Therefore, these aqueous currents do not directly cross-correlate to the observed molecular fluctuations of the membrane components. As can be seen in all Figures, optical fluctuations do not cross-correlate to membrane channel currents. One may have over-looked however cross-correlation, since, first, the laser focus is smaller than the membrane, second, current is an ambiguous observable. Monolayer diagrams predict the appearance of couplings between electric potentials and capacitance and the optical absorption, fluorescence, and polarisation in the static equilibrium. Little is known, however, on the dynamic cross-correlations of fluctuations. The off-diagonal elements of the Jacobian entropy matrix, if known, should answer this question, since the partial second entropy derivatives to either of the cross-correlating variables determines in the linear range of fluctuations their second moments in any molecular dynamic equilibrium situation.

Trivial cross-correlations are to be observed, too. Once very large conductances arise due to pores which approach or increase the size of the

laser focus locally, negative cross-correlation of channel current to photodetector current is predicted. The extreme case would be called a "broken" membrane, although opening and closing has been observed of such very large pores reversibly. In a few cases, this trivial cross-correlation has already been observed (not shown).

Biological membrane channels are much smaller. The magnitude and the lifetime of the channels observed in Figs. 3 compare well with those observed in biological functions. For the first time, insight into the molecular fluctuations during such channel activity has now been achieved. By membrane fluorescence correlations on the level of single molecules, in Fig. 3d, clusters of melittin of estimated from very few, below 10, till including above 100 labelled melittin molecules and more are seen fluctuating in the laser focus. These would e.g. be predicted from the chiral structures seen in monolayers. In Fig. 3a similar observations can be made in the absence of polypeptide, that is, due only to cooperative lipid-lipid-decan-water-ion amphiphilic interactions in the strongly fluctuating synthetic bilayer membrane. Lipid phase transitions are known already to give rise to chiral structures of considerable size. Even in the absence of phase transitions, large molecular clusters of any composition, if they arise, are subject to the fundamental thermodynamic fluctuations which, then, show much slower Brownian appearance, or motion, known for larger particles and due to the smaller appearance of the thermodynamic fluctuations in observations, e.g. because of larger mass or experimental average over a larger number of degrees of freedom.

Whatever then the structure and the fluctuations of these molecular clusters of melittin may be, only seen averaged in the optical autocorrelations in Fig. 3d, there is no way to explain these polypeptide fluctuations in the absence of the inseparable fluctuations of the lipid bilayer, seen averaged in Figs. 3a,b,c. These lipid fluctuations appear to cause all observed fluctuations of the polypeptides and of the channel currents. The reason is simple. In brief: the lipids control the membrane fluctuations since they are ubiquitous, amphiphilic, and small. By formation of layers, they transform the rather incompressible three-dimensional molecules into highly susceptible two-dimensional liquid-crystalline lattices which, even at constant volume, strongly fluctuate in area and thickness simultaneously. Thereby, phospholipid layers provide a physical basis to control biological membrane transport, in particular of its most crucial elements: water and protons.

Nevertheless, polypeptides do form channels, as seen in the electrical record, although not autonomously, as seen in the optical record in Figs. 3c and 3d. Autonomous are only the channels formed by the lipid bilayer in Fig. 3a. Note

nevertheless the high membrane potential applied in this special case.

It seems tempting to directly decide by this novel insight into membranes a long standing theoretical controversy:

Do 'channel proteins' function by an autonomous molecular mechanism? Or rather by locally making use of the physical laws of the bilayer? Is it the two-dimensional, macroscopic nature of molecular layers which explains those striking electrical observations in biological channel formation, which remained mysterious to any three-dimensional physics?

Due to the expectation of most researchers in the field, it may appear too early to decide finally this question on the basis of so few experiments available after our novel insight. It should also be recalled that the term "channel" is synonymously being used at present for currents and for molecules, thereby making almost impossible to formulate doubt and experimentally meaningful statements about channels and molecular fluctuations.

Unaware of that situation, however, membranes seen at function confirm the physical laws for entropy and fluctuations, and local bilayer lattice defects, rather than material causation of channels by isolated molecules. But this is not to be regarded a final result as yet, and it is not the most important result either.

Looking forward on the basis of the insight made possible, the true answer to fundamental questions on biological excitation can now be seen, even by eye, and by help of one or the other of the obvious applications which the presented technique offers whom ever is curious to know.

132

Development of an Experimental Apparatus for Simultaneous Observation of Optical and Electrical Signals from Single Ion Channels

Toru Ide ^{A)}, Yuko Takeuchi ^{A)} and Toshio Yanagida ^{A,B)}

^{A)} Single Molecule Processes Project
ICORP, JST, Senba-Higashi 2-4-14
Mino, Osaka 562-0035; Japan

^{B)} Department of Physiology
Osaka University Medical School
Suito, Osaka 565-0871, Japan

Correspondence

Ide, Toru

Single Molecule Processes Project
ICORP, JST

Senba-Higashi 2-4-14, Mino

Osaka, 562-0035, Japan

phone +81-727-28-7003

fax +81-727-28-7033

e-mail ide@yanagida.jst.go.jp

Submitted 01 Dec 2001

accepted 02 Feb 2002

published 09 Feb 2002

keywords: single molecule, single channel recording, planar bilayer, imaging, fluorescence microscope

Abstract

We have developed an experimental apparatus for the simultaneous measurement of optical and electrical properties of single ion channels. The microscope designed for single-molecule detection was combined with the artificial

bilayer single-channel recording system. The artificial membranes were formed horizontally in an aqueous environment or on a thin agarose layer. Single molecules in the bilayer were observed under an epi-fluorescence or an objective-type total internal reflection fluorescence microscope. Minute currents across the bilayers were measured by a patch clamp amplifier under voltage clamped conditions. The apparatus developed in this study was sensitive enough to detect the optical signals from single-fluorophores in the bilayer simultaneously with the single-channel current recording. Using this apparatus, the following results were obtained: (i) Brownian motion of single-lipid molecules in the bilayer was observed. (ii) Cy3-alamethicin molecules were incorporated into the bilayer and the fluorescence image was recorded simultaneously with the channel current recording at the single-channel level. (iii) The liposome fusion process to the bilayer could be observed at the single molecule level. (iv) Various types of channels could be incorporated into the bilayers on agarose. The properties of the channels were identical to those determined in the bilayer formed in an aqueous environment.

Introduction

Ion-channel proteins are membrane-spanning proteins which appear to have a pseudosymmetric structure. Ions are thought to move across the membrane down the electrochemical potential gradient through the minute channel in the center of the protein. The ionic current through the channel can be easily observed at the single protein level by single-channel recording methods, such as the planar bilayer method and the patch clamp method. These techniques have been applied to a great variety of channel proteins, revealing their kinetics and pharmacological properties

My competence to deal with
 Science and Philosophy
 is documented together with
 my own contributions:

"Die ersten Prinzipien"
 Introduction to the planned
 monography on Brain Theory

"Göttinger Studien Generale"
 with the programmes established by
 myself of first grade round
 tables and lectures with penetrating
 discussions in my responsibility

"Everybody Believes that Ion Channels
 Are Lipid Fluctuations"

reporting one of the Symposia I organised

D I E K U N S T D E R W I S S E N S C H A F T

144

Sommersemester 1993

Ringvorlesung Dienstags 18 Uhr c.t.

Universität Göttingen und Max-Planck-Institut am Faßberg
Hörsaal des Dritten Physikalischen Instituts Bürgerstraße 42

- 20.4. Aristoteles und Kant
Lesung über Ethik, Poetik und Physik
- 27.4. Konrad Kaufmann Wieso klingen Zahlen gut?
- 4.5. Werner Creutzfeldt Aufgaben der Ethikkommission
einer medizinischen Fakultät
- " W a s i s t g u t ? "
- ein Gespräch am Runden Tisch mit
Werner Creutzfeldt Konrad Kaufmann
Eduard Lohse Günther Patzig Hans-Ludwig Schreiber
- 11.5. Walther Henn Kann ein Kraftwerk schön sein?
- " W a s i s t s c h ö n ? "
- ein Gespräch am Runden Tisch mit
Wilfried Barner Wojtek Bolimowski Jochen Brandi
Konrad Cramer Walther Henn Konrad Kaufmann Klaus Mollenhauer
- 18.5. In memoriam Otto Creutzfeldt
Hörsaal MPI am Faßberg Org. B. Albowitz et al.
Bert Sakmann Erregung und Hemmung kortikaler Neurone
untersucht mit der Patch-Clamp-Methode
- 25.5. Manfred Schroeder Die Wissenschaft in der Kunst:
Computer-Graphik & Computer-Musik
- 1.6. Friedrich Hund "Max Planck & Georgia Augusta" 9.30 h Wohnstift
11 h Max-Planck-Institut am Faßberg 15 h Gaußsche Sternwarte
17 h Musikwissenschaftliches Seminar Instrumentensammlung
18 h Orgelkonzert Christoph Biebricher Johanniskirche
- 8.6. Ernst Florey Die Bedeutung der antiken Philosophie
für die Entwicklung der Hirnforschung
- 15.6. Dietmar Möbius Ordnung und Erregung in zwei Dimensionen
- 22.6. Wolfgang Hanke Ausbreitung von Erregungsvorgängen in
zentralnervösem Gewebe
- "Was reizt Nervenzellen?"
Ein Gespräch mit Jutta Engel Rubem Guedes
Wolfgang Hanke Konrad Kaufmann Reiner Kree Stefan Müller
- 29.6. Jens Frahm Neue Einblicke in das menschliche Gehirn:
Möglichkeiten der magnetischen Kern-Resonanz
- 6.7. Konrad Kaufmann Neurobiologische Ursachen
Aristotelischer Prinzipien
- 13.7. " W a s i s t w a h r ? "
- Eingeladen zu diesem abschließenden Runden Tisch sind
- Konrad Cramer Konrad Kaufmann Reiner Kree Eduard Lohse
Paul Lorenzen (Lesung) Günther Patzig



Studium Generale

Hörer aller Fachrichtungen sind ab dem ersten Semester sehr herzlich willkommen

Forum für Natur- und Geisteswissenschaftler

- | | | |
|--------------------|---|-----------------------------|
| 12.10.93 | Kümmert Euch nicht um Sokrates
Lesung: Platon über Sokrates in der Übersetzung von Josef Pieper mit Konrad Kaufmann und Henning Rosenau
17.45 Uhr Empfang im Foyer der Aula 18.15 Lesung & Forum
19.45 Möglichkeit zu weiterer Diskussion in der Taberna am Wilhelmsplatz | Eberhard Müller-Elmou |
| 19.10.93 | Zeichen, Bild und Wirklichkeit | Sir Ernst Gombrich, London |
| 26.10.93 | Bewußtsein und Materie. Descartes und die Folgen | Konrad Cramer |
| 02.11.93 | Die Entstehung des Weltbildes der Physik
Ein Gespräch am Runden Tisch mit Hubert Goenner Gerd Graßhoff Friedrich Hund Lorenz Krüger Manfred Schroeder und Jürgen Teichmann | |
| 09.11.93 | Kann die Physik das Leben erklären?
Jutta Engel Hans-Joachim Fritz Herbert Jäckle u.V. Reiner Kroo Günther von Kiedrowski Bernd-Olaf Klüppers und Axel Zeeck | |
| 16.11.93 | Cerebrale Grundlagen der menschlichen Freiheit | Hans Kornhuber |
| 23.11.93 | Musik in Afrika | Artur Simon |
| 30.11.93 | Musik, Sprache und Wissenschaft in China
Rudolf Brandl Erhard Rosner Helwig Schmidt-Glitzner N. N. | |
| 07.12.93 | Volker Banfield spielt György Ligeti
Zum Gespräch sind Volker Banfield N. N. Konrad Kaufmann N. N. Manfred Schroeder und Martin Staehelin eingeladen | |
| 14.12.93 | Ungelöste Probleme | Gerhard Vollmer |
| 04.01.94 | Geometrie und Zahlen | Manfred Schroeder |
| 11.01.94 | Was heißt: die Quantentheorie verstehen?
Zum Vortrag ist Carl Friedrich von Weizsäcker eingeladen
Zu einer anschließenden Diskussion über Kosmologie und Quantentheorie erwarten wir des weiteren Hubert Goenner Thomas Görnitz Gerhard Hegefeldt Rudolf Kippenhahn Erhard Scheibe und Manfred Schroeder | |
| 18.01.94 | Theodizee
Gesprächsleitung: Bischof i.R. Eduard Lohse | Dietz Lange |
| 25.01.94 | Was ist Gerechtigkeit?
Gesprächsleitung: Günther Patzig | Ralf Dreier |
| 01.02.94 | Hirntod
mit einem anschließenden Runden Tisch unter Beteiligung von Hilmar Burchardi Klaus Felgenhauer Konrad Kaufmann Eduard Lohse Günther Patzig und Hans-Ludwig Schreiber | Heinz Angstwurm |
| Mi 02.02.94 18 Uhr | The Nature of Nerve Activity | Ichiji Tasaki, Bethesda USA |
| 08.02.94 | Die Funktion der Hirnrinde - Wende der Philosophie? | Konrad Kaufmann |
| | Vernunft und Leidenschaft | Julian Nida-Rümelin |

Antrittsvorlesung außer der Reihe nach Ankündigung des Fachbereichs

Zeit: Dienstags 18.00 Uhr c.t.

Ort: Aula am Wilhelmsplatz

Verantwortlich: Konrad Kaufmann

Sommersemester 1994



Studium Generale



"Das Entstehen der Welt"

Forum für Natur- und Geisteswissenschaftler

Eingeladen sind die Hörer aller Fakultäten

-
- Di 12.04. **Hat es den Urknall wirklich gegeben?** Rudolf Kippenhahn
- Sa 16.04. 14.30 - 18 h **Die Erfindung der Natur**
Eine Exkursion zur Paul-Klee-Ausstellung in das Sprengel-Museum
- Di 19.04. **Musterbildung bei der Entstehung eines Lebewesens** Michael Hoch
Michael Kessel
- Di 26.04. **Wie entsteht Musik?**
Ein Gespräch mit den Komponisten und Pianisten Ernst Anken Volker Banfield Konrad Kaufmann Heinz-Klaus Metzger Rainer Riehn Dieter Schnebel
- Do 28.04. 18 h c.t. **Älteste und jüngste Orgelmusik** Gerd Zacher spielt in der Marienkirche
-
- Di 03.05. Ort: Drittes Physikalisches Institut Bürgerstraße 42-44 **Was die Physik nicht erklären kann**
Zum Vortrag ist Friedrich Hund herzlich eingeladen
- Di 10.05. Ort: Drittes Physikalisches Institut **Maxwells Paradoxon und die Nervenerregung -
von der alten zur neuen Theorie** Konrad Kaufmann
- Di 17.05. Ort: Drittes Physikalisches Institut ?
- Di 24.05. 10 - 18 h **Entdeckungen**
Eine Exkursion in die Arbeiten von Manfred Eigen Peter Gruss Erwin Neher Fritz Schäfer am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
-
- Mi 25.05. 08.30 - 22 h **Sehen und Einsehen**
Kunst-Exkursion zur Museumsinsel in Berlin
- Di 31.05. Ort: Drittes Physikalisches Institut **Unentscheidbarkeit** Tino Gramß
- Di 07.06. **Ist eine Naturwissenschaft des Geistes möglich?**
Jens Frahm Angela Friederici Konrad Kaufmann Ernst Pöppel Günther Patzig Helmuth Steinmetz Wolf Singer (eingeladen)
diskutieren über die Möglichkeiten neuer Meßmethoden am menschlichen Gehirn. Des weiteren eingeladen ist David Hubel (USA).
- So 12.06. 07.30 - 18 h **Weimar** Eine Exkursion
-
- Di 14.06. **Die Kunst der Katalyse - die Maschinerie eines Enzyms** Israel Silman (Rehovot)
- Di 21.06. **Licht in das Leben eines einzelnen Moleküls** Rudolf Rigler (Stockholm)
Zum Gespräch am Runden Tisch sind Manfred Eigen Gerhard Hunsmann Rudolf Rigler Reiner Thomssen eingeladen
-
- Di 28.06. **Recht und praktische Vernunft**
Ein Gespräch mit Okko Behrends Konrad Cramer Uwe Diederichsen Ralf Dreier Günther Patzig Wolfgang Sellert
- Di 05.07. **Bewußtsein und die Kontrolle des Gehirns** Herzlich eingeladen ist Sir John Eccles

Regelmäßige Zeit : Dienstags 18 Uhr c.t.

Eintritt frei

Verantwortlich: Konrad Kaufmann

Regelmäßiger Ort: Aula am Wilhelmsplatz

Öffentlich

Zusätzliche Termine sind in Vorbereitung. Information und Anmeldung zu den Exkursionen in den Vorlesungen. Möglichkeit zu weiterer Diskussion in der Nachsitzung

PSYCHO PHYSIK

DIE ERSTEN PRINZIPIEN DER HÖHEREN NERVENERREGUNG

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie & Georg-August-Universität Göttingen
 Hörsaal des Dritten Physikalischen Instituts Bürgerstraße 42-44
 Verantwortlich: Konrad Kaufmann

Montags 19.15-20.45 h Wintersemester 1994/95

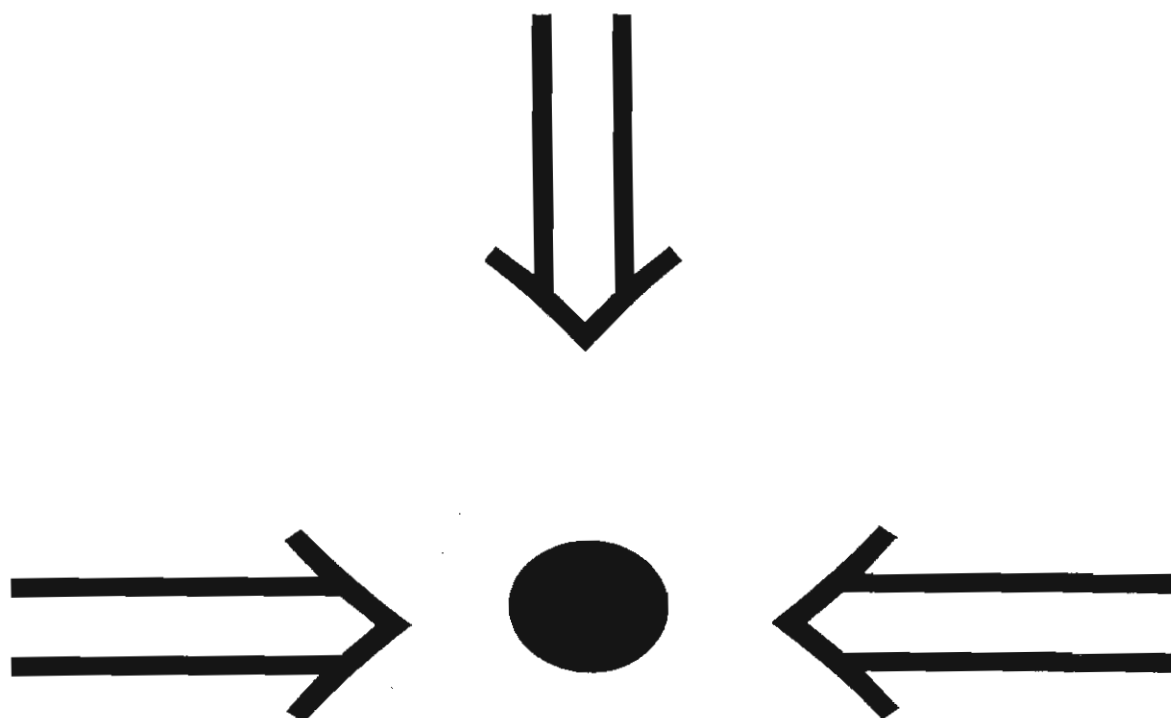
Termin		Besprochene Autoren
17.X.1994	Die Funktion der Hirnrinde	Ramon y Cajal, Popper und Eccles, Marr
24.X.	Die Täuschungen der Sinne	Helmholtz, Hubel Schroeder, Gombrich
	Theorie des Witzes	Freud, Lorient Valentin
31.X.	Farbenlehre	Newton, Goethe
07.XI.	Psychophysik des Sehens	Helmholtz, Lands, Hubel Helmholtz, Winkelmann
	Sehen und Hören	Gombrich Kant, Helmholtz Creutzfeldt
14.XI.	Physiologische Musiktheorie	Helmholtz Kaufmann
21.XI.	Wieso klingen Zahlen gut?	Aristoxenos
	Über die musikalische Zeit	Rameau, Riemann Platon, Einstein
28.XI.	Paradoxien des Zeitbegriffs	Mozart, Beethoven Maxwell, Szilard
05.XII.	Prinzipien der Sprache	Einstein, Prigogine Aristoteles
12.XII.	Wie entsteht Logik?	Chomsky, Patzig Aristoteles
19.XII.	Erinnern und Vergessen	Kant, Russell Mozart
Di 20.XII.	Über das Schöne, das Wahre und das Gute	Piaget Platon
* * * * *		
09.I.1995	Die physiologischen Prämissen des Weltbildes der Physik	Aristoteles
	Die tiefere Bedeutung der Naturkonstanten	Descartes, Newton Heisenberg, Einstein
n.V.	Die Maße des Rechtsempfindens	Landau, Hund Platon, Aristoteles
n.V.	Wie entsteht Religiosität?	Kant, Wieacker
n.V.	Wieso ist Etwas und nicht Nichts?	Leibniz, Gadamer
30.I.	Bewußtseinstheorie - Monismus und Dualismus	Descartes
06.II.1995	Die Funktion der Hirnrinde - Wende der Philosophie	Hegel, Eccles

Vorlesung für Hörer aller Fakultäten

148

Physics for Life

Lunch Lectures at Jöns Jacob's Restaurant



February 7-11

2000

12 h c.t.

Mon	7	Einstein	Entropy, Relativity, and Physical Law
Tue	8	Boltzmann	Entropy, Water, and Biological Excitations
Wed	9	Berzelius	Molecules, Electro-Chemistry, and Catalysis
Thu*	10	Biology	Nerve, Synapse, and Acetylcholinesterase
Fri	11	Σ	What would Life be without Entropy?

à la carte - *round tables - Jöns Jacob's - Karolinska Institutet - Berzelius Väg
Responsible: Konrad Kaufmann MPI Göttingen ∞ 728 6815 Medicinsk Fysik

Old and New Theories in Dispute

149

From: Konrad Kaufmann <konny@mango.mef.ki.se>
Date: Tue Aug 27, 2002 09:21:08 AM Europe/Paris
Subject:

Science and Philosophy

Five Lectures on
Einstein's Prediction and the First Principles of Physics.
Their Implications on Modern Biology

August 28 through September 03, 2002

Scheeles väg 2 Mötesrum 2 Seminar Floor 3 MBB Karolinska Institutet

Wednesday Einstein's Prediction 08/28 16 h

Thursday The surprising reality of Single Molecules 08/29 16 h

Friday New Theory solving Old Paradoxes of Nerve, Synapse & Cortex 08/30 16 h

Round Table Sunday 09/01 11 h *

Monday Three First Principles a priori 09/02 16 h

Tuesday The Principles of Brain in Human Philosophy, Arts & Physics 09/03 16 h

Wednesday Theory of Music ** 09/04 16 h

:

* on Af Chapman Skeppsholmen

** Concert at the Lunch Room of the Neurovetenskap Scheeles väg 3

These Lectures are introductory and continued on an advanced level later in autumn 2002.

Die ersten Prinzipien

Vom Entstehen der Philosophie,
der Kunst und der Wissenschaft
im menschlichen Nervensystem.

Konrad Kaufmann

Umschlagklappe

Erstmals in der Geschichte steht der Einblick in das menschliche Gehirn am Anfang der Philosophie. Die Entdeckung einer fundamentalen physikalischen Symmetrie hat dies ermöglicht: die Symmetrie der Gesetze der Nervenimpulse gegen Umkehr der Zeitachse. Die Folge ist ein neuer Satz von der Erhaltung der Nervenerregung. Dieser Satz erzeugt exakt drei und nur drei Prinzipien der höheren Nervenfunktion. Diese Prinzipien "Und, Oder, Nicht" erklären die einheitlichen Bauprinzipien des Nervensystems: Axone, Synapsen, Abbildungen. Sie verknüpfen, unterscheiden, beziehungsweise ignorieren. So ordnen sie die Vielfalt der Nervenerregung und die unterschiedlichen Aspekte der Gegenstände des Gedächtnisses und der Wahrnehmung.

Von vorn und ohne alle Prämissen, aus diesem evidenten Einblick in das menschliche Gehirn, folgt die neue, meßbare Philosophie. Evidenzen sind einzige Voraussetzung *a priori*. Es folgen exakt die ersten Prinzipien. Sie enthalten die Prinzipien klassischer Philosophie. Es folgen auch einige Widerlegungen klassischer Positionen, beispielsweise zum Zeitbegriff.

Von großer Bedeutung ist die Widersprüchlichkeit der drei Prinzipien. Zwar sind sie exakt deduziert, doch verwickeln sich diese Prinzipien in immer neue Widersprüche, einmal ignorierend, einmal unterscheidend, einmal verknüpfend. So erklären die drei Prinzipien das Entstehen der Logik und

erstmal auch ihrer Widersprüche, beispielsweise den Gödelschen Satz.

Die Früchte sind eine einheitliche Erklärung der Phänomene des menschlichen Geistes. Das Entstehen des Witzes, der Täuschungen, der Farben, der Geometrie, des Sehens und der Kunsttheorie, der Zahlen, des Hörens und der Theorie der Musik, der Logik und der Sprache, des sogenannten Schönen, Wahren und Guten, sowie der Prämissen des Weltbildes der Physik.

Die Theorie der Musik gibt dabei Anlaß zum Entstehen von Zeitbegriffen. Die bekannten Paradoxien des Zeitbegriffes der Physik sind erklärt. Der Versuch der Vollendung der Prinzipien führt zu Konsequenzen, welche das Entstehen von Religiosität begründen.

Das Entstandene, ob Religion, Musik oder Physik, kann aber nie abgeschlossen sein.

Denn die Prinzipien sind kreativ. Sie ignorieren, zweifeln, glauben zu wissen. Sie erklären das Entstehen, nicht das Entstandene. Sie erzeugen die Paradoxien, nicht ihre Lösungen. So werden sich dem Menschen wie bisher die metaphysischen Fragen aufdrängen, die er nicht beantworten kann. Genau das aber kann er von nun an erklären.

Eine kopernikanische Wende der Philosophie also: durch Einblick in die inneren Vorgänge im Organ der Seele des Menschen sind die Anfangsgründe der Philosophie naturwissenschaftlich identifiziert. Zum einen ist die Nervenerregung damit auf physikalischer Grundlage erklärt, zum andern erklären die resultierenden Prinzipien der höheren Nervenerregung die Natur des Menschen, seiner Philosophie und Künste, insbesondere aber die Natur der

Wissenschaft, auch der Physik, deren Symmetrien dieser Psycho Physik zugrundeliegen.

Die Symmetrie gegen Zeitumkehr erklärt die beobachteten Eigenschaften des Nervenimpulses. Sie erklärt die Wirkungsweise der Rezeptoren und der synaptischen Erregungsübertragung.

“Einbahnstraßen“ der Nervenimpulse entstehen; diese sichern die Symmetrie und ihren physikalischen Erhaltungssatz der Nervenenergie. Diese “kollisionsfreie“ Erregung wird durch die drei und nur drei Prinzipien erfüllt. Das gleichrichtende “Und“ assoziiert das Verschiedene, das unterscheidende “Oder“ richtet die Aufmerksamkeit, das bedeutendste der Prinzipien in der Praxis ist aber das “Nicht“.

Der Mensch ignoriert fast alles.

Kollision-----><-----

Und ----->----->
 <-----<-----

Oder 0 <-----
 -----> 0

Nicht 0 0

Diese drei Prinzipien erklären den Bau von Und-Axonen mit erregenden Synapsen, von inhibitorischen Oder-

Übersicht

Ich möchte dem Leser das Vergnügen und die Strenge der Beweisführung der Ersten Prinzipien mitteilen, die Breite und die Tiefe der neuen Einsicht, ihre Anwendungen in den Natur- und Geisteswissenschaften, ihre Bestätigung in den Schöpfungen der menschlichen Kultur, ihre theoretische Begründung durch die Gesetze der Physik, und ihr experimenteller Nachweis am Bau und an der Funktionsweise des menschlichen Gehirns.

Die Lösung fundamentaler Paradoxien der heutigen Physik durch den auf diesem Wege begründeten Zeitbegriff ist das jüngste Ergebnis dieser Theorie der Nervenfunktion. Wieso nicht nur darüber sprechen? Fördert es das Vergnügen und den Beweisweg, demselben Leser zuzumuten, die Ursache Aristotelischer Prinzipien, ein anderes Ergebnis von eigener Tragweite, aus meßbaren Prinzipien *a priori* zu deduzieren? Oder muß die Erklärung der Nervenimpulse, der Nervensynapse und der Sinnesrezeptoren durch die Gesetze der Physik dazu wirklich erst nachvollzogen werden?

Die ersten Prinzipien scheinen, gerade da sie allgemeine Gültigkeit beanspruchen, sich jeder vernünftigen Darstellung zu entziehen. Denn entweder mangelt die Mitteilung der Strenge des Beweises, oder des Vergnügens des Philosophierens aus ersten Prinzipien.

Ich habe aus diesen Überlegungen eine Form der Darstellung gewählt, die jede Lesart ermöglicht. Und ich habe dabei der Natur einer Gehirntheorie Rechnung

getragen, die auf Gesetzen der Physik gründet, die so die Philosophie von vorn und ohne Prämissen begründet, und am Ende als Ergebnis evidenter Prinzipien der Gehirnrinden ihre Voraussetzung rechtfertigt: bei der Erklärung des Entstehens des Weltbildes der Physik.

- A. Physik
- B. Gehirn
- C. Schöpfungen

Die Voraussetzungsfreiheit dieser Ersten Philosophie, die alleine auf unbezweifelbare Evidenz beim Einblick in das menschliche Gehirn gründet, dieses Vergnügen möchte ich keinem Leser vorenthalten. Es soll am Anfang stehen. Daher habe ich die Form eines Zyklus ^{A.B.C.} gewählt, erst in aller Kürze, dann in Wiederholungen von zunehmender Ausführlichkeit ^{A.1.,A.2. ... C.3., oder A.1.1.,A.1.2. ... C.3.3.}, je nach Vorlieben des Lesers auch zum Nachschlagen gedacht.

A.B.C., B.C.A., oder C.A.B. ist derselbe Zyklus in der Lesart für Physiker, Gehirnforscher, Geisteswissenschaftler, beginnend mit deren verschiedenen Voraussetzungen, die sich am Ende stets selbst begründen: Die Prämissen der Physik^A finden sich am Ende der Schöpfungen^C wieder, die Nervenfunktion als Voraussetzung der Gehirnthorie^B am Ende der Physik^A, die Voraussetzung aber der Schöpfungen des menschlichen Geistes^C, die Ersten Prinzipien, sind am Ende der Gehirnthorie^B theoretisch wie experimentell bewiesen.

Ich wollte so erreichen, daß sich der

Leser nicht erst durch alles quälen muß, um die Geschlossenheit der Prinzipien zu erkennen.

Aussichtslos wäre ja, auch den wohlwollendsten Leser durch alle Schöpfungen des menschlichen Geistes, oder auch nur durch alle Bereiche der Physik oder durch alle Gehirnfunktionen mit demselben Vergnügen und derselben Sicherheit zu führen. Ich konnte ja nicht einmal selbst als Autor alle Anwendungen der neuen Gehirnthorie und alle Wege des Beweises mit gleicher Kompetenz beschreiben.

Die Konsequenzen der Prinzipien, soweit sie mir zugänglich waren, kann man in den detaillierteren Versionen des Zyklus^{ABC} einfach nachschlagen. Musiktheorie beispielsweise^{C.2.1.} oder den Beweis der Prinzipien^{B.2.1.} oder die Physik des Nervenimpulses^{A.3.1.2.} findet man direkt, und in zunehmendem Detail. Zum Beispiel die Rolle der Einzelkanäle für die Nervenimpulse^{A.2.} erst unter ^{A.3.1.3.}, denn sie sind nicht die Ursache der Impulse sondern Konsequenz der Fluktuationen^{A.3.}; oder die Beinahe-Entdeckung der Physik der Ausbreitung der Impulse^{A.2.} durch Hermann von Helmholtz nun unter ^{A.2.1.2.2.}, denn er war mit der Analogie zum Schall auf dem richtigen Weg, nur in der falschen räumlichen Dimension statt der der molekularen Flächen.

Ist Ihre Vorliebe aber zuerst die resultierende Theorie der Musik? Beginnen Sie bei der Schöpfung^C, wie sie unter Voraussetzung der Ersten Prinzipien philosophisch erklärt wird. Vielleicht reizvoller für den Künstler

wie den Physiker, findet man ohne Umwege das Entstehen der Zeit in der Musik^{C.2.1.1.1.}, übrigens mit der ersten physiologischen Beweisführung für die sehr tiefen, zutreffenden Aussagen des René Descartes.

Sie interessieren sich dagegen eher für die Hirnrinden, wie diese das Hören und das Gedächtnis auch der Melodien besorgen? Dann lassen Sie sich vor aller Musiktheorie durch das Gehirn^B führen, um alleine unter Voraussetzung des physikalischen Satzes von der Erhaltung der Entropie erregter Nervenmembranen^{A.3.} das wie sich zeigt kreative Gedächtnis zu deduzieren^{B.1.2.}, die Kreativität der Funktion der Hirnrinde, den Grund für ihre überraschende Einheitlichkeit. Im Falle der auditorischen^{B.3.1.} Kreativität der Prinzipien ergibt sich dann die Musiktheorie, als Anwendung, nicht nur auf die Ersten Prinzipien europäischer^{C.2.1.}, sondern, soweit ich dazu imstande war, der Musik Indiens^{C.1.2.2.} und anderer Kulturen. Die Rolle der Zahlen und der Variation^{C.2.1.3.} erklärt sich dabei wie das Entstehen der Geometrie der Zahlen und ihrer Paradoxien in der Mathematik und der Zähl-Zeit der Physik^{C.3.3.2.}

Oder ist der strenge Beweis dieses Satzes von der Erhaltung der Entropie der Nervenimpulse Ihnen das Bedeutendste, weil dieser die Prinzipien verursacht? Dann beginnen Sie wie ich es tun würde: mit dem ersten der drei Bücher über die zugrundeliegende Physik^{A.}

Wollen Sie schließlich die Gründe dafür wissen, wie es nach den ersten Prinzipien zu dieser Physik kommt, dann finden Sie diese mit dem Entstehen des Weltbildes der Physik in der menschlichen Schöpfung^{C.3}.

In dieser Weise hoffe ich, sowohl das Vergnügen an den Prinzipien wie die Strenge der Beweisführung dem Leser mitzuteilen.

Einige Essays über besonders reizvolle Anwendungen ergänzen in Prosa den immer wiederkehrenden Zyklus, in immer mehr Anwendungen und kritischen Proben der Prinzipien, die keineswegs abgeschlossen sind und wohl auch nie sein werden.

Ein unvollendetes Nachschlagewerk, nicht alphabetisch, sondern nach Ersten Prinzipien geordnet; nicht definierend, sondern erklärend, nicht erschöpfend, sondern zu immer tieferen Begründungen des menschlichen Denkens und vielen ungemein reizvollen Anwendungen herausfordernd.

Im Bewußtsein meiner Unzulänglichkeit stelle ich nach langer, erfolgloser Suche, Widersprüche auf irgendeinem Gebiete zu entdecken, diese mich jedenfalls überwältigende Evidenz für die Neue Theorie der Nervenerregung der Kritik jeden Lesers, dem das Verstehen des Menschen, seines Denkens und seiner Wissenschaft die Mühe der Erforschung der eigentlichen Grundlagen wert ist.

Inhaltsangabe

Die ersten Prinzipien werden in Buch

A. aus der Physik der Nervenerregung gefolgert,

B. an den Prinzipien der Gehirnrinden bewiesen, und

C. am Entstehen der Schöpfungen des Menschen sichtbar gemacht.

Das dritte Buch über die Schöpfungen^C sollte die erfreulichste Lektüre sein.

Das Entstehen der Philosophie^{C.1.}, der Kunst^{C.2.} und der Physik^{C.3.}, die ursprünglich dem Beweis zugrundegelegen hatte^{A.3.}, gibt Antwort auf Fragen, denen sich der denkende Mensch nicht entziehen kann.

Das erste Buch^A ist an Physiker gerichtet, das Buch^B an Gehirnforscher, das Buch^C an Menschenkenner und Philosophen.

Das zweite Buch^B enthält die Evidenz für die ersten Prinzipien, direkt beobachtbar an der Funktion des Gehirns. Diese Prinzipien werden aus dem physikalischen Erhaltungssatz in Nervensystemen^{B.1.} exakt hergeleitet^{B.2.} und an der Hirnrinde experimentell bewiesen^{B.3.}

Das erste Buch Physik wird dem das entscheidende sein, dem Naturwissenschaft die sicherste Begründung der Prinzipien wäre, welche dem Entstehen der menschlichen

Schöpfung zugrundeliegen.

So beginne ich das dritte Buch dann ohne Beweis der Prinzipien und ohne naturwissenschaftliche Präzision, sondern mit dem Versuch der einheitlichen Darstellung der einflußreichsten Philosophien der Menschheit^{C.1.}, deren Einheit durch die Ersten und daher universellen Prinzipien begründet wird.

Es mag an der Sicht eines europäischen Physikers liegen, daß von diesen drei untrennbaren Prinzipien eines, das verbindende, als die besonders bedeutende Grundlage der Philosophie China's erscheint^{C.1.1.}, daß ein anderes der drei Prinzipien, das unterscheidende, als besonders charakteristisch für die abendländische Philosophie^{C.1.3.}, die indische Philosophie aber als die der physiologisch ausgewogensten Gleichberechtigung derselben drei Prinzipien erscheint^{C.1.2.}.

Die Universalität aber der drei Prinzipien *a priori* scheint mir über jeden Zweifel erhaben.

Die ältesten Philosophien gründen demnach alle auf drei und nur drei Prinzipien, welche dem menschlichen Denken vorgegeben sind. Nur die dem jeweiligen Beobachter dieser Kulturen subjektiv auffallende Wichtung des einzelnen der drei Prinzipien mag sich unterscheiden.

In der weitestgehenden Formulierung müssen diese Prinzipien allem zugrundeliegen, das jemals Gegenstand menschlichen Nachdenkens sein kann.

Diese Ersten Prinzipien mögen viele Namen haben. Besser als das umgangssprachliche Und, Oder, Nicht, eignet sich in der Philosophie die Benennung durch Nachahmung, Widerspruch, Ignoranz, griechisch ΜΙΜΗΣΙΣ, ENANTION, ΜΗ ΟΝ. Diese erklären insbesondere die Ursache erster Prinzipien, ΑΡΧΑΣ, der Metaphysik und Analytik des Aristoteles. Sie fügen sich zwanglos in die Voraussetzungen der "Meditations métaphysiques" des Descartes und der Transzendentalen Analytik des Immanuel Kant. Jeder dieser Autoren hat bereits den Versuch einer tieferen Begründung unternommen, die einer Gehirntheorie sehr nahe kommt: in Aristoteles' ΠΕΡΙ ΨΥΧΗΣ über die Seele, in Descartes' Traité de l'Homme über die naturwissenschaftliche Gehirn-Anatomie, in Kant's Kritik der reinen Vernunft über die aus dem menschlichen Denkvermögen herrührenden Prinzipien *a priori*.

In der Schöpfung der Künste^{C.2.} sind die angemesseneren Benennungen derselben Ersten Prinzipien die Begriffe des Schönen, des Wahren und des Guten. So kann das Entstehen der Musik^{C.2.1.}, die Kunst des Gehörsinnes, ebenso wie der Künste der andere Sinne^{C.2.2.} und der wegen ihrer Bedeutung für das menschliche Denken und Verstehen besonders herausgehobenen Kunst der Sprache^{C.2.3.} völlig einheitlich auf diese drei und nur drei in den Hirnrinden nachweisbare Prinzipien zurückgeführt werden:

das Schöne als Vollendung der ΜΙΜΗΣΙΣ,
 das Wahre als Vollendung der Suche

eines ENANTION und das Gute als MH ON der Ignoranz bis auf das des rechten MaBes; ohne daß aber solche Nachahmung, Gegensatzlosigkeit und Ignoranz des Nicht-Guten für sich alleine als Prinzip verwirklicht werden kann. Die Untrennbarkeit der Ersten Prinzipien in der Anwendung wird nämlich bewiesen.

Diese tiefe Verbindung von "schön, wahr und gut" wird gerade bei den Künsten sinnfällig werden.

Auf anderen Anwendungsgebieten, beispielsweise in der Logik, trifft diese Verbindung ebenfalls zu, führt dort aber aufgrund ganz anderer Erwartungen, etwa der Widerspruchsfreiheit, zu Paradoxien. Beispielsweise verantwortet dieses ENANTION als unvermeidliches Prinzip in der Logik das Gödelsche Paradoxon, bei Descartes den Zweifel, in der Physik die Paradoxie des Zeitbegriffs, der auch das Einstein-Podolski-Rosen-Paradoxon und die Paradoxie der Urknall-Theorie verantwortet. In der Musik aber ist dieses Prinzip der Grund für die Variation, die den wahren Musiker auszeichnet.

So entstehen diese den Menschen auszeichnenden Schöpfungen des Geistes nach universellen, exakt deduzierten, aber in der Anwendung paradoxen Prinzipien *a priori*.

Daher begründen zum Schluß^{C.3} dieselben Prinzipien

das Entstehen des Weltbildes der Physik

und auch seiner Paradoxien.

So begründen die Prinzipien ihre Voraussetzung, die Physik^A, weisen aber schöpferisch über diese hinaus auf die Paradoxien der Physik und, auf diesem Wege, auf die neue Deutung der Physik mit gerechtfertigtem Begriff der Zeit^{C.3.3.2.} und ohne dessen bisherige Paradoxien^{C.3.3.3.}

Die Anwendung der Gehirnthorie nämlich auf das Sehen erklärt das Entstehen der Axiome der Geometrie^{C.3.1.} und so das Entstehen der Geometrisierung als physiologisch verursachtes Ziel der Physik, der dieser nachgeordneten und paradoxen Rolle der Zahlen, also auch der Zeit und des Messens *a posteriori* in der Theoretischen Physik^{C.3.2.}

Die Unbegründbarkeit der Zahl π und anderer universeller Konstanten, etwa der Sommerfeld'schen Feinstruktur-Konstanten, findet hier ihre Rechtfertigung, ebenso wie bis auf den Zeitbegriff die Position Albert Einsteins zur Quantentheorie, zum Realitätsbegriff, und zur nachgeordneten Bedeutung des Messens.

Die überraschende Leistung der völlig einheitlichen Prinzipien ist dabei, das Entstehen von fundamentalen Paradoxien der Physik zu erklären. Für den Physiker ist wohl kein schöneres Ergebnis für sein Fach denkbar als dieses.

Wie jüngste Experimente zur Zählung von aus einzelnen Molekülen emittierten Lichtquanten zu beweisen scheinen, hat die neue Theorie des Entstehens der Zeit *a posteriori* möglicherweise das

berühmteste Paradoxon der Physik unseres ausgehenden Jahrhunderts gelöst:

Quantentheorie und Relativitätstheorie mangelt die Rechtfertigung der Uhr *a posteriori*, wie hier gefordert, im Rahmen der physiologisch gerechtfertigten Geometrisierung. Der von Albert Einstein erhobene Einwand gegen den Realitätsbegriff der Quantentheorie trifft physiologisch zu. Die Lösung des Einstein-Podolski-Rosen Paradoxons wurde nur deshalb bisher nicht gefunden, weil stets irrtümlich die Zeit *a priori* vorausgesetzt wurde, obwohl diese wie alle Zahlen nach den Ersten Prinzipien *a posteriori* und zu rechtfertigen ist.

Gödel's Paradoxon gegen die allgemeine Relativitätstheorie verschwindet interessanterweise ebenfalls: die Reise in die Vergangenheit aufgrund der nicht wirklich kovariant möglichen Behandlung der Rotation in der Relativitätstheorie. Nach den Prinzipien des Entstehens der Geometrie und der Zahlen sind Rotationen dem Raumbegriff fremd, auch wenn sie darin dargestellt werden können. Rotationen eignen sich dagegen als Uhren, da sie zählbar sind.

Die Lösung beider Paradoxien durch eine einzige Physik der Gehirnfunktion zeigt, daß Physik den Begriff Schönheit verdient wie die Kunst, und nach denselben Gesetzen, die Ernst Gombrich's Ausdruck "the beholder's eye" unübertrefflich charakterisiert.

Das Maxwell'sche Paradoxon aber, das

noch heute die unrealisierbaren Vorstellungen beherrscht über Kanäle, die den Zweiten Hauptsatz der Thermodynamik verletzen, dieses Paradoxon ist in der neuen Theorie überflüssig: die Nervenerregung ist Folge des Zweiten Hauptsatzes und der so begründeten Entropie in Membranen.

Die Entdeckung der Ersten Prinzipien der Gehirnfunktion als Konsequenz der physikalischen Gesetze der Nervenerregung sollte keinen unberührt lassen, dem das Verstehen des menschlichen Denkens der ursprüngliche Grund war, sich um die Erklärung der Nerven zu kümmern.

Dennoch wird auch diese Entdeckung keinen überzeugen können, dem die Maxwell'schen Ionen-Kanäle und die molekularen Geheimnisse der Rezeptoren wichtiger geworden sind. Mag diesem Glauben das Prinzip der Ignoranz helfen, sich mit der davon sehr verschiedenen Realität abzufinden, wo dem zweifelnden Prinzip keine Chance gelassen wird durch die apodiktische Namensgebung Natrium-Kanäle, Kalium-Kanäle, Protein-Kanäle, durch die doch nicht ein Mensch diese Ionen hat fließen sehen.

Wir wollen uns auch ohne die Anerkennung dieser Schule zufriedengeben. Der Physik der Nervenerregung ist nämlich, wie es doch allen Anschein hat, das Verstehen der Ersten Prinzipien des menschlichen Denkens gelungen, während die alte Theorie ohne Einsicht geblieben ist.

Eine neue Theorie überzeugt manchen eher durch einen subjektiven Bericht ihrer Entdeckung als die objektivierbare Logik ihrer endgültigen Formulierung.

Dafür gibt es gute Gründe. Auch der beste Beweis könnte ja, wie im Gödel'schen Paradoxon von der Unbeweisbarkeit mathematischer Sätze, ein entscheidendes Argument übersehen haben oder noch gar nicht kennen. Der Zweifel bleibt - dies fordert sogar eines der drei Ersten Prinzipien.

Dieser Zweifel rechtfertigt das Bedürfnis, über die logische Beweisführung hinaus subjektiv nachzuvollziehen, auch welchem Wege der Autor diese behaupteten Prinzipien fand. Ich will auch offenlegen, was mich sofort daran bestochen hat:

die Schönheit des exakten Symmetrie-Arguments, die Lösung eines entscheidenden Paradoxons, und der neue Erhaltungssatz der Entropie der erregten Nervenmembranen.

Die drei Prinzipien waren das exakte, aber überraschende Ergebnis der Lösung eines Paradoxons, des Kollisions-Paradoxons.

Der Erhaltungssatz der Entropie der Membran-Erregung hatte nämlich die Beobachtungen des Nervenimpulses erklärt, bis auf diese Kollisionen. Die waren irreversibel, vollständig gedämpft, die Ausbreitung aber der Nervenimpulse war ganz ähnlich dem Schall in drei Dimensionen nahezu ungedämpft, die Theorie also reversibel.

Diese reversible Erklärung hatte solche analytische Tiefe und einfache Schönheit, vereinigte so ungemein viele verschiedene Beobachtungen und vermied die in ihrer mysteriösen Komplexität ästhetisch abstoßende - und physikalisch unrealisierbare wie bereits Albert Einstein schrieb - Vorstellung von

Kanälen welche Ionen sortieren, daß ich trotz des unverständenen Aspektes der Kollision an dieser einheitlichen Membrantheorie festzuhalten suchte.

Der Erhaltungssatz hatte die höchste Symmetrie der Physik: die Reversibilität gegen die Umkehr der Zeitachse. Er war völlig frei von anpaßbaren Parametern und gründete auf der vollendeten physikalischen Theorie der Thermodynamik.

Daß diese Wesenszüge der neuen Membrantheorie von Albert Einstein in seinen ersten Arbeiten vorausgesagt worden waren, was ich ursprünglich überhaupt nicht wußte, trug weiter zu meinem Widerstand bei, wegen dieses einen Paradoxons die ganze Theorie zu verwerfen.

Im Gegenteil blieb ich bei der Reversibilität, der Erhaltung der Membran-Entropie als ansonsten gesicherter Grundlage und zog die Konsequenzen:

das Nervensystem verletzt bei Kollision die Symmetrie!

Damit war ich auf dem Wege der Lösung. Denn die Physik kennt viele Beispiele gebrochener Symmetrie. Die Erhaltung-Sätze für solche Symmetrie-brechenden Anregungen ergeben sich, indem die ursprünglich zugrundeliegende Symmetrie wiederhergestellt wird. Der Trägheitssatz der Mechanik etwa ergibt sich, indem die Homogenität des Raumes, die von einem Körper verletzt ist, wiederhergestellt wird.

Das war der wegweisende Gedanke, den gebrochenen Erhaltungssatz der Nervenerregung wiederherzustellen.

Es zeigte sich in aller Allgemeinheit, daß dies im cerebralen Cortex der Fall ist. Kollisionen werden durch den Bau des Gehirns soweit beobachtbar vermieden. Die Symmetrie der Reversibilität ist dadurch wiederhergestellt. Das bedeutet ein Gedächtnis, das die Symmetrie wiederherstellt, also wegen der Reversibilität auch abrufbar ist - was man von eigentlich keiner neurobiologischen Gedächtnistheorie wirklich sagen könnte.

Die Symmetrie aber ist nur durch exakt drei Prinzipien zu erreichen. Diese sind die unausweichliche Folge. Alle Möglichkeiten kollisionsfreier Erregung sind darauf zurückführbar, nichtlineare Impulse gleichzurichten - sprich Und -, andernfalls einen

der beiden aus dem Spiel zu nehmen - sprich Oder - , am besten sogar gleich beide - Nicht -, wie es das Gehirn in der Tat durch die paradoxe Gleichrichtung der Impulse in Axonen, durch die überwiegende Hemmung der Übertragung an den Synapse und durch die topologischen Abbildungen verwirklicht, welche zur Folge haben, daß so weit wie möglich ein Reiz in den Arealen der Hirnrinden ignoriert wird.

Natürlich war klar, daß möglicherweise noch andere als diese physikalischen Prinzipien am Werk sind, zumal die Art und Weise ganz offen bleibt, wie mit Hilfe der Biochemie diese Prinzipien beim Bau des Gehirns verwirklicht werden könnten. Die Sicherheit aber der Deduktion der Prinzipien und die Übereinstimmung mit der Wirklichkeit im Nervensystem ließ mir keine andere Wahl, als die reversible Membrantheorie und die daraus folgenden Prinzipien *a priori* zur Grundlage zu setzen und, da sie ganz allgemein zuzutreffen schien, nach den Grenzen ihrer Gültigkeit zu suchen.

φ

Statt Grenzen der Gültigkeit zeigte sich im Gegenteil, daß Grenzen auf Gebieten fielen, die bislang die erste Grundlage der Philosophie und Wissenschaft mit Paradoxien belasteten:

Paradoxien der Logik, der Physik, der Gehirntheorien, und der ersten Begründung der Philosophie.

Vielleicht ist nicht ohne Interesse, daß mein Weg zu allen diesen Ergebnissen von Anfang an durch Paradoxien charakterisiert war, die ich zu lösen trachtete. Es war dann deren Lösung, die die überraschenden Ergebnisse von immer breiterer Anwendung erzeugte.

Daß ich mich als Physiker der unlösbar scheinenden Aufgabe verschrieb, das menschliche Gehirn zu verstehen, ist nicht so ungewöhnlich. Dazu verführte der Ehrgeiz viele. Es ist die Bedeutung der Paradoxien, die meinen Lösungsweg charakterisierte.

φ

Rückblickend beginne ich mit der jeden denkenden Menschen verwirrenden Paradoxie:

daß der Mensch sein Denken schon deshalb nicht verstehen könne, da dieses Denken selbst Prämisse des Verstehens ist.

Anfangs ignorierte ich diese voraussehbare Hermeneutik. Tautologien physikalischer Begriffe, in Gehirntheorien eingesetzt, werden nie ihre eigene Voraussetzung, die Physik, erklären? Also nie wirkliche Gehirntheorie sein, da diese schon deshalb eine neue Mathematik braucht, weil sie ja das Entstehen der Mathematik und der Theoretischen Physik in ihrer mathematischen Form zu erklären hat.

Descartes war mir ein Beispiel, daß dieser Zirkel durchbrochen werden kann. Ich zweifle, also bin ich: eine solche Wende muß auch in der Gehirntheorie möglich sein.

Heute kann ich sagen, daß die Ersten Prinzipien dieses Paradoxon gelöst haben - dadurch, daß sie einerseits aus der Physik deduziert sind, andererseits aber *a priori* vor aller Physik die Gesetze des Gehirns beobachtbar bestimmen. Nicht die physikalischen Vorgänge im Gehirn also solche, sondern die Prinzipien, da dann zum Entstehen der Physik führen, diese lösen das Paradoxon. Der Mensch kann durch Denken sein Denken verstehen, wenn er die Physik zuhilfe nimmt und sein Gehirn beobachtet.

Ich denke, also kann ich das Denken verstehen, denn ich denke widersprüchlich, also kreativ, weit über das obige Paradoxon hinaus.

Die Prinzipien reichen weit über ihre Voraussetzung, die Physik der Nervenerregung, hinaus. Daß sie aus dem Zirkel der Prämissen ausbrechen, das zeigt sich besonders klar daran, daß die Prinzipien zur Lösung fundamentaler Paradoxien der Physik taugen.

Die drei Prinzipien bilden keinen hermeneutischen Zirkel, sie sind *a priori* und voraussetzungs frei.

Unabhängig rechtfertigen sie als speziellen Fall auch die Form der Thermodynamik, beweisen die Vollkommenheit derjenigen Theorie, die als Prämisse erregbarer Flächen am Anfang dieser Entwicklung stand.

Als ich begann, prägte alle Gehirntheorien, und die meisten noch heute, eine Paradoxie:

die sogenannte Hebb-Synapse.

Diese nicht real existierende, sondern theoretisch geforderte mathematische Form einer Synapse erzwingt den Pawlow'schen erlernten bedingten Reflex, ein gesichertes Gesetz das zum Gedächtnis beiträgt. Diese Synapse aber gibt es nicht, und wird eine reale Synapse so genannt, so ist sie doch experimentell von anderer Natur. Auch zeigt sich, daß die tatsächlichen Gedächtnisleistungen des Gehirns unvergleichlich tiefer und vielfältiger sind als diese Gehirntheorien.

Der Grund ist wie sich später zeigte, daß die Hebb-Synapse die Realisierung eines, aber nur eines der drei Ersten Prinzipien ist und zudem dieses einer einzigen Synapse aufzwingt, das "Und" genannte, das der Assoziation dient. Die beiden anderen Prinzipien sind quantitativ noch bedeutender für das Gedächtnis, da sie die Aufmerksamkeit zu lenken und die Ignoranz zu lehren verstehen. Sie sind entscheidende Voraussetzung für die Bedeutung, die Aussage, die die verknüpfende Assoziation dann erst besitzt.

Dieses einzige durch die Hebb-Synapse berücksichtigte Prinzip ist keineswegs in einer Synapse lokalisiert, sondern durch den Bau von Axonen charakterisiert - wenn auch wie sich zeigt Synapsen notwendige Voraussetzung der Funktion des Gehirns und des Entstehens der drei Gedächtnis-Prinzipien sind, da die charakteristischen Kollisionen und damit diese Auslösung der Gedächtnisprozesse für spezifische Gedächtnis-Inhalte ohne Synapsen nicht möglich ist, und damit auch nicht die Vollendung dieses Gedächtnisses durch die Wiederherstellung der Symmetrie der Reversibilität.

In den Axonen beispielsweise trägt jeder Impuls, gleich von welchem Reiz er rührt, assoziativ gleichartige Information.

Doch von alledem wußte ich damals nichts; klar war allein, daß die Hebb-Synapse durch David Marr ihre tiefste theoretische Rechtfertigung und durch John

Eccles ihre bis heute gültige experimentelle Widerlegung gefunden hat.

Ich wandte mich aufgrund der offensichtlichen Bedeutung eines Verstehens der Synapse der synaptischen Erregungs-Übertragung zu, und wie alle, die es damit ernst meinten, der am besten dafür geeigneten, in Muskeln und elektrischen Organen bequem zugänglichen und im Gehirn am weitesten verbreiteten Erregungs-Übertragung durch Acetylcholin.

φ

In dieser cholinergen Synapse tat sich ein anderes Paradoxon auf, das zu der ersten wegweisenden Entdeckung zugunsten der neuen Theorie führen sollte:

das Nachmansohn'sche Paradoxon der schnellen Acetylcholinesterase.

Die Übertragung der elektrisch gemessenen Erregung ist nämlich viel langsamer als die enzymatische Hydrolyse des Acetylcholins, diese zwanzigmal schneller als die synaptische Übertragung. Für jeden, der wie ich nicht lernen mußte, daß die Rezeptor-Theorie die umgekehrte Reihenfolge als bewiesen behauptet, für den war überhaupt nicht daran zu denken, die Katalyse des Acetylcholins könnte der letzte Schritt der Vorgänge bei der Übertragung sein - wie kann sie warten und erst nach einem langsamen, bis heute mysteriös gebliebenen vorangegangenen Rezeptor-Mechanismus das Acetylcholin hydrolysieren?

Klar war: Die Hydrolyse durch Acetylcholinesterase ist die zeitlich voraufgehende Ursache der synaptischen Erregungsübertragung.

Das Paradoxon bestand eigentlich gar nicht in der schnellen Hydrolyse, in der jeden kinetischen Wettbewerb mit anderen Rezeptoren gewinnenden Acetylcholinesterase, sondern darin, daß trotzdem die führenden Vertreter dieses großen Forschungsgebietes zu der entgegengesetzten Ansicht gekommen waren. Sie sind übrigens dieser physikalisch mysteriösen Rezeptor-Theorie treu geblieben, unter Ignoranz der über jeden Zweifel erhabenen theoretischen und experimentellen Bestätigung der kausalen Rolle der Acetylcholinesterase bei der Erregungs-Übertragung durch Acetylcholin.

Ungeachtet des Widerstands der Menschen gegen die Evidenz aber brachte die Lösung dieses Nachmansohn'schen Paradoxons den gesuchten Mechanismus der Wirkung des Acetylcholins zutage, und er ist seit seiner Entdeckung vor zwei Jahrzehnten der einzige geblieben:

die Membranen werden katalytisch protoniert. So werden diese Flächen in ihrer Ordnung erregt. Diese Erregung sieht die Elektrode.

An die erregbaren Flächen der Lipid-Membran hatte man zuvor nicht gedacht. Ihre Physik zeigt alle diese elektrischen Phänomene, aber ihre Chemie ist zu einfach, um in diesen Molekülen die alte molekulare Hypothese der Kanäle und Rezeptoren auch nur zu vermuten. Daher suchte man nicht in den Lipiden, sondern in den Proteinen, nicht in den Flächen, sondern in den Sequenzen der Amino-Säuren der Eiweiße.

Dies ist der Grund, weshalb der Mechanismus des Acetylcholins weder in einem Rezeptor-Protein noch in dem hydrolysierenden Enzym gefunden worden war, weshalb Nachmansohn's Entdeckung der Eigenschaften der Acetylcholinesterase doch nicht den Mechanismus brachte, und auch nicht die fruchtlose Suche in den mit Toxinen erst von der Esterase getrennten Rezeptor-Proteinen. Den Mechanismus fand man erst in der zuvor nie ernsthaft berücksichtigten Lipid-Doppelschicht-Membran.

Der experimentelle Nachweis meiner Esterase-Theorie brachte die entscheidende Wende:

die Physik erregbarer Flächen ist die Grundlage der Funktion der Nerven.

Der Schritt von der Physik zur Erklärung der Nervenerregung war vollzogen. Er war dadurch möglich geworden, daß die Paradoxien der bisherigen Auffassung zur Kenntnis genommen wurden und die Argumente zugunsten der gegensätzlichen Überzeugung auf ihre Widersprüche untersucht wurden, anstatt sich einfach der historischen Überzeugung der Mehrheit der Forscher anzuschließen:

der historische Gesichtspunkt der Elektroden, der die Flächen nicht als Ursache erkennen konnte, und der den Irrtum einer molekularen Ursache der elektrischen Ströme durch die molekulare Schicht der Membran vorbereitete;

der pharmakologische Gesichtspunkt, daß Liganden, welche an Membranmoleküle binden und zugleich die elektrische Erregung beeinflussen, daher erlaubten, die für die Erregung verantwortlichen Moleküle zu isolieren - trotz der willkürlichen Selektion der Pharmaka, trotz der Widersprüche in der Wirkung, trotz der fehlenden Kontrollen ihrer Wirkung auf die Lipid-Membran;

nicht zuletzt die Furcht vieler junger Wissenschaftler vor den Konsequenzen einer ganz offensichtlich fundamentalen Änderung in der Lehrmeinung, auch vor ganz persönlichen Nachteilen bei ihrer Begutachtung durch die Fachwelt.

Der Ärger, den die Widerlegung der bisherigen Theorie mir brachte, hätte jeden, der die Argumente für die neue Theorie nicht vollständig durchdacht hatte, der nicht zugleich die vielen Gründe zugunsten der alten Theorie kannte und in ihrer Widersprüchlichkeit offenlegen konnte, von der neuen Theorie abgehalten. Das Resultat aber hat alle diese subjektiven Nachteile aufgewogen:

das einheitliche Verstehen der Membranfunktionen unter alleiniger Prämisse der Gültigkeit der reversiblen Thermodynamik in Membranen, und die Deduktion der Ersten Prinzipien aus der fundamentalen Symmetrie dieser Gesetze gegen die Umkehr der Zeitachse.

φ

Der Lösung des Nachmansohn'schen Paradoxons folgte die Lösung des Maxwell'schen Paradoxons.

Um nämlich ohne die Physik erregbarer Flächen die elektrische Erregung der Nerven wenigstens mathematisch beschreiben zu können, war man seit langem gezwungen, Kanäle so spezifischer Eigenschaften in der Membran zu vermuten, wie sie seit Maxwell's Gedankenexperiment die Physiker beunruhigte: ein "being", oder nach Lord Kelvin ein "demon" in Membranen, der Moleküle oder Ionen beim Öffnen der Kanäle sortieren könnte?

Dieses Maxwell'sche Paradoxon verletzt den Zweiten Hauptsatz der Thermodynamik.

Auch hier war die Physik der Flächen vergessen worden. Es zeigte sich bei der genauen Betrachtung der von Einstein vorausgesagten Unrealisierbarkeit

solcher Kanäle und der Bedeutung der reversiblen Kräfte, daß diese spezifischen Kanäle für die Nervenimpulse überflüssig waren, die reversiblen thermodynamischen Kräfte in den Membran-Flächen aber die tatsächlichen Beobachtungen widerspruchsfrei erklärten.

Es war nach diesem Ergebnis kein Wunder mehr, daß Natrium-Kanäle und Kalium-Kanäle nie wirklich gesehen wurden, und daß die vielen, die sie mit Überzeugung suchten, trotz eines unvergleichlichen Forschungsaufwandes längst ganz andere Dinge mit demselben Namen belegen mußten als Ionen sortierende Kanäle, um den Glauben an die Existenz solcher Ionen-Kanäle zu rechtfertigen:

die elektrischen Ströme in Ampère - die keineswegs von den durch Isotopenflüsse meßbaren wahren Ionenströmen rühren;

die Umkehrpotentiale in Volt - die von Grenzschichtpotentialen und nicht von Kanälen rühren; diese wahre Ursache der Beobachtungen der Elektroden war undenkbar geworden; das Denken in Molekülen machte diese Forscher und ihre Sprache blind für die Grenzschicht-Physik der Nervenregung;

die die Flächen erregenden Proteine - die keineswegs Ionen-sortierende Kanäle sind, sondern die Erregung der umgebenden Membranflächen verursachen. Daß die Elektrode diese Flächen und nicht die Protein-Moleküle sieht, dieser Gedanke war durch die Sprachregelung eliminiert worden: Kanäle waren eben *per definitionem* Proteine und auch Einzelkanäle die fluktuieren waren Kanäle und eben auch die nicht fluktuierenden, Ionen-abhängigen, aber nicht von Ionen getragenen Ströme des Nervenimpulses.

Die Verletzung der ersten Prämisse Aristotelischer Logik, daß ein Ding nicht gleich seinem Gegenteil sein kann, also nicht zugleich Strom und nicht-Strom, Sequenz und nicht-Sequenz, Fluktuation und nicht-Fluktuation, diese Verletzung der Logik ist vor allem verantwortlich dafür, daß die Naturwissenschaft der Nerven in diese Lage kommen konnte.

Die Aminosäure-Sequenz dieser Proteine, dank einer großartigen Entwicklung der Meßtechnik ein sehr fruchtbares Gebiet molekularer Analyse, ist selbstverständlich unfähig, die fundamentale Verwechslung von molekularen Eigenschaften mit

solchen molekularer Flächen zu korrigieren.

Die diskreten Leitfähigkeitssprünge - die fluktuieren und Einzelkanäle genannt werden - sind selbstverständlich unfähig, die nicht fluktuierenden, sondern stets deterministischen Nervenimpulse zu erklären. Einzelkanäle fluktuieren in ihrer Dauer und ohne irgendwelche Protein-Sequenzen aufgrund der Gültigkeit des zweiten Hauptsatzes der Thermodynamik bereits in synthetischen Lipidmembranen, diskret wegen ihrer flüssig-kristallinen Struktur.

Kein Wunder also, daß auch die genauesten Mutations-Experimente nichts daran ändern, daß die Elektroden die Erregung der Flächen und nicht die mutierten Moleküle sehen und keine andere Lösung gefunden werden kann als die, daß Proteine die Erregung der Flächen und nicht autonome Ionen-Kanäle bewirken, verändert durch Mutation oder die Bedingungen, unter denen auch Mutationen auftreten.

Die Thermodynamik der Flächen löste diese Paradoxien: die Entropie wird durch molekulare Rezeptoren wie etwa die Esterase erniedrigt, die reversiblen Kräfte besorgen die Ausbreitung als Nervenimpuls, die thermodynamischen Fluktuationen erklären das statistische Auftreten der Einzelkanäle in flüssig-kristallinen Lipidmembranen, und den Einfluß der Proteine.

φ

In fünf Büchern beschrieb ich die Membranfunktion, die Lösung des Maxwell'schen Paradoxons, die Erklärung der tatsächlich beobachteten Kanäle durch die reversiblen Fluktuationen, der tatsächlich beobachteten Nervenimpulse durch die reversiblen Kräfte; die Erklärung der Gesetze der Sinnesrezeptoren durch die mittels Proteine voraussagbar optimierte Kopplung der Reize in die Entropie der Flächen der Rezeptormembran: durch Härchen wie das Aktin die Mechano-Rezeption, durch Protonierung wie mittels Hydrolasen die Chemo-Rezeptoren hydrophiler Agonisten, durch Polarisierung mittels Elektroden und ohne Proteine alle diese Membranen, durch kleine Membran-lösliche Moleküle auch ohne spezielle Proteine wie bei den Anaesthetika und Geruchsstoffen, oder durch die optisch schnellen Schwingungen, Moden genannt, welche durch

Proteine optimiert werden, welche mit ihren Farbspezifischen Elektronen-Übergängen in das flüssigkristalline molekulare Gitter der Lipid-Membran eingreifen. Bereits ohne diese Proteine sind solche Kopplungen in Lipidflächen physikalisch vorhanden. Sie werden durch die Proteine nur optimiert.

Das Paradoxon der präbiotischen Photosynthese ohne Proteine war damit lösbar geworden. Seine Lösung kann dank neuer Fluoreszenz-Methoden an einzelnen Molekülen heute genau überprüft werden. Das Entstehen des Photo-Zyklus ist eine der Anwendungen der Physik^{A.2.1.2.3} und hier erstmals beschrieben im Zusammenhang mit der Rolle erregbarer Flächen beim Ursprung des Lebens^{A.2.1.3}.

φ

Das Hill'sche Temperatur-Paradoxon sei das letzte dieser Übersicht. Es beweist direkt die Gültigkeit der für das folgende entscheidenden Symmetrie:

die Reversibilität der Gesetze der Nervenregung gegen die Umkehr der Zeitachse. Dies hatte Julius Bernstein mit Tschermak erstmals beobachtet und bereits reversibel interpretiert. A.V. Hill zeigte dann im Detail mit Abbott und Howarth die unvermeidliche **Abnahme** nach anfänglicher **Zunahme der Temperatur** im Verlauf des Nervenimpulses. Selbst Alan Hodgkin, der erste Autor der Natrium- und Kalium-Kanäle, wies sogleich darauf hin, daß diese Beobachtung ein Umdenken bezüglich der Ionen sortierenden Kanäle erfordert.

φ

Die anderen Paradoxien gegen die gängige Erklärung der Nervenregung führe ich hier nicht aus; viele davon sind von Ichiji Tasaki zusammengestellt und von ihm zu einem großen Teil auch entdeckt worden. Keine dieser Paradoxien ist im Widerspruch zu der neuen Theorie der Flächen, sondern im Gegenteil notwendige Folge, beispielsweise:

daß Nervenimpulse auch ganz ohne Natrium- und Kalium-Ionen auftreten, daß Nervenimpulse auch alle nicht-elektrischen Eigenschaften der Membran erregen, daß die mechanische Auslenkung der Membran untrennbar von der elektrischen Erregung ist und alle elektrischen Modelle grundsätzlich versagen, daß die optischen Observablen und alle eingebauten Farbstoffe, daß selbst deren chirale

Drehung untrennbarer Teil des Nervenimpulses ist.

Dies alles ist aus Symmetrien der erregten Flächen thermodynamisch zu fordern wie auch experimentell nachgewiesen.

Die alte Theorie hat nicht mehr als den Begriff "voltage-sensitive dyes" zu entgegnen, oder mechanischer Epi-Phänomene. Die Liste der mit der bisherigen Auffassung physikalisch unvereinbaren Beobachtungen ist keineswegs beendet.

Die Auswirkung dieser Beobachtungen auf die Vertreter der alten, molekularen Lehrmeinung von Maxwell'schen Ionen-sortierenden Kanälen war, diese Realität der Nervenerregung

- zu ignorieren,
- durch Sprachregelung auszuschließen,
- experimentell nicht zu erforschen.

Dieses Verfahren ermöglicht jeder schlüssig widerlegten Theorie, für immer im Denken dieser Menschen als gültig fortzubestehen.

φ

Mögen diese Beispiele genügen um zu zeigen, daß Paradoxien fundamentaler Natur zu neuen Einsichten führen, aber nur, indem sie gelöst werden.

Dies möge die Forscher, die es wirklich wissen wollen, ermutigen, den alten Theorien mit Ehrfurcht, aber ohne Furcht, ihren Paradoxien mit schonungsloser Offenlegung und mit neuen Lösungen zu begegnen, ihren Vertretern aber mit den Argumenten der naturwissenschaftlichen Beobachtung den Weg zur Lösung der Paradoxien ihrer Überzeugung zu weisen.

Denn es gibt keine tiefere Befriedigung des denkenden Menschen als das Verstehen. Denn das Verstehen ist es, das die Symmetrie der Ersten Prinzipien vollendet durch die Schönheit und Wahrheit einer guten Theorie.

179

PSYCHO PHYSIK

DIE ERSTEN PRINZIPIEN DER HÖHEREN NERVENERREGUNG

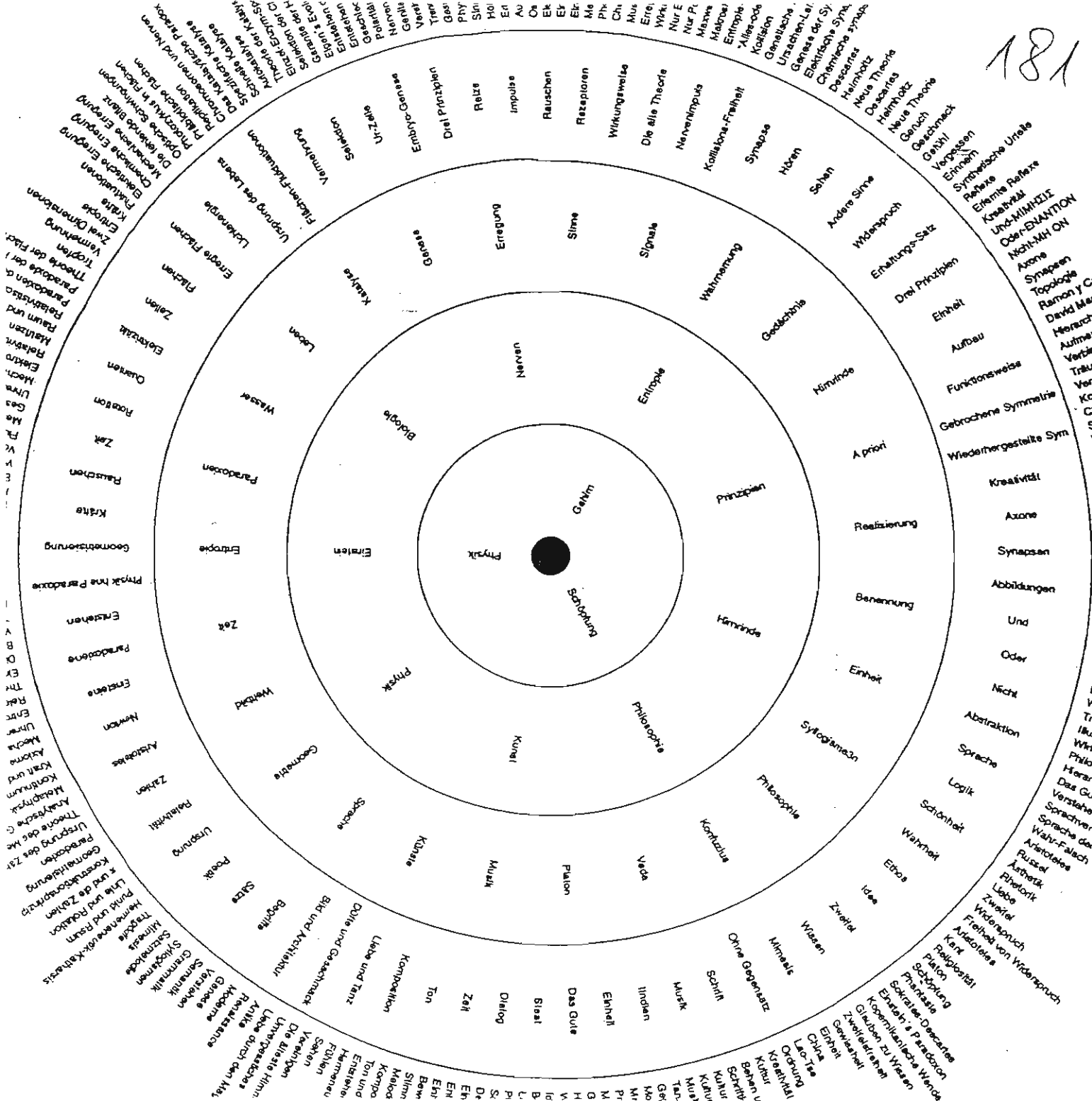
Essay		Besprochene Autoren
A.	Die Funktion der Hirnrinde	Ramon y Cajal, Popper und Eccles, Marr
B.	Die Täuschungen der Sinne	Helmholtz, Hubel Schroeder, Gombrich
C.	Theorie des Witzes	Freud, Lorient Valentin
D.	Farbenlehre	Newton, Goethe
E.	Psychophysik des Sehens	Helmholtz, Land, Hubel Helmholtz, Winckelmann
F.	Sehen und Hören	Gombrich Kant, Helmholtz
G.	Physiologische Musiktheorie	Creutzfeldt Helmholtz Kaufmann
H.	Wieso klingen Zahlen gut?	Aristoxenos
I.	Über die musikalische Zeit	Rameau, Riemann Platon, Einstein
J.	Paradoxien des Zeitbegriffs	Mozart, Beethoven Maxwell, Szilard
K.	Prinzipien der Sprache	Einstein, Prigogine Aristoteles
L.	Wie entsteht Logik?	Chomsky, Patzig Aristoteles
M.	Erinnern und Vergessen	Kant, Russell Mozart
N.	Über das Schöne, das Wahre und das Gute	Piaget Platon
* * * * *		
O.	Die physiologischen Prämissen des Weltbildes der Physik	Aristoteles Descartes, Newton
P.	Die tiefere Bedeutung der Naturkonstanten	Heisenberg, Einstein Landau, Hund
Q.	Die Maße des Rechtsempfindens	Platon, Aristoteles
R.	Wie entsteht Religiosität?	Kant, Wieacker
S.	Wieso ist Etwas und nicht Nichts?	Leibniz, Gadamer
T.	Bewußtseinstheorie - Monismus und Dualismus	Descartes Hegel, Eccles
U.	Die Funktion der Hirnrinde - Wende der Philosophie	

Vorlesung für Hörer aller Fakultäten

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie & Georg-August-Universität Göttingen
 Hörsaal des Dritten Physikalischen Instituts Bürgerstraße 42-44
 Vorlesung vom Wintersemester 1994/95

Aussagen meiner Psychophysik

- A. Die Funktion der Hirnrinde kommt durch drei und nur drei meßbare Prinzipien zustande.
 - B. Die Täuschungen der Sinne rühren von der Widersprüchlichkeit dieser Prinzipien.
 - C. Der Witz macht diese Widersprüchlichkeit offensichtlich.
 - D. Die Farbwahrnehmung wendet die Prinzipien auf viererlei Rezeptoren an.
 - E. Diese Psychophysik erzeugt für das Sehen die Prinzipien der Kunstwerke.
 - F. Sehen und Hören gehorchen denselben einheitlichen abstrakten Prinzipien.
 - G. Die physiologische Musiktheorie erzeugt so die Prinzipien musikalischer Komposition.
 - H. Zahlen klingen für Rhythmen und für Konsonanzen aus verschiedenen Gründen gut.
 - I. Die musikalische Zeit ist physiologisch, Zahlen und physikalische Zeit sind Spezialfall.
 - J. Die Paradoxien des physikalischen Zeitbegriffs sind physiologisch erklärbar.
 - K. Die Prinzipien der Sprache sind ein Spezialfall aus zwei der drei Prinzipien.
 - L. Logik entsteht für die Einschränkung dieser 2 Prinzipien auf widerspruchsfreie Bereiche.
 - M. Erinnern und Vergessen stellt die Symmetrie wieder her und gehorchen den Prinzipien.
 - N. Das Schöne, das Wahre und das Gute sind die allgemeinste Form der drei Prinzipien.
- *****
- O. Die ersten Prämissen des Weltbildes der Physik folgen physiologischen Symmetrien.
 - P. π und die Naturkonstanten bedeuten Unvereinbarkeit von Meßprozeß und Weltbild.
 - Q. Die ethischen Maße des Rechtsempfindens verallgemeinern den Meßprozeß.
 - R. Religiosität entsteht beim Versuch, die Wiederherstellung der Symmetrie zu vollenden.
 - S. Nichts und Etwas sowie die Frage „wieso“ entstehen aus den ^{drei} Prinzipien der Sprache.
 - T. Monismus ist wie Dualismus denknotwendig und nicht auf das Bewußtsein beschränkt.
 - U. Die Prinzipien der Hirnrinde erzeugen die kopernikanische Wende der Philosophie.



REPORTING

the Hermann-Träuble-Symposium on Structure and Dynamics of Phospholipid Bilayers

in Göttingen, F.R.G., 7.-8.9.1987

organised by Konrad Kaufmann, Thomas Thompson, Winchil Vaz

From the biased view-point of the organisers, shared however by virtually every participant, the first Hermann-Träuble-Symposium has been successful in

1. critically presenting and evaluating the state of the art concerning lipid bilayers;
2. having competent and representative scientists from the Federal Republic of Germany, from the neighbouring countries (The Netherlands, France, Switzerland, Austria) and from overseas (Canada, Virginia, Maryland, New York) to discuss one topic throughout two days freely and in any desired depth;
3. stimulating this exciting and forthcoming field of research by defining crucial questions and establishing the scientific contacts required for their study.

The symposium was fortunate for many reasons to have raised almost never-ending lively disputes on varying aspects of bilayer membranes for more than just these two days, where halfan hour discussion time after each short presentation was by no means enough to satisfy our curiosity.

We were lucky in, apparently, having chosen an attractive subject at a time where more scientists are becoming aware of its relevance for the understanding of important biological membrane functions: the phospholipid bilayer. With almost no exception, our invitations to most prominent scientists had been accepted, additional applications of highly competent colleagues arrived even from overseas and this would clearly have become a "big" meeting had we wanted it to be.

We were well-advised to stick to a small number of participants, to be hosted in the leisurely and inviting seminar room and the associated lounge and terrace at the Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, in Göttingen. Definitely, all possible scientific encounters took place already during the dicussion period

We even were lucky with the sunshine, although hardly anyone managed to escape the matters handled behind the windows from nine in the morning till sometime after dinner. The Max-Planck-Institut has helped crucially not only by facilities prese at the Faßberg, the location overlooking the Weserbergland and the remarkable sunsets; notably the Kantine did an excellent job for a reasonable amount of money; money - which went slightly above expectation due to the unexpected interest of young scientists with no travel funds from excellent international institutions several departments helped to balance the bill.

Our main financial support came from the Stiftung Volkswagenwerk, Symposien-Programm (DM 5.000.-), complemented by the International Union of Pure and Applied Biophysics (US \$ 1.000.-). We spent ca. DM 6.000.- for travel expenses and for food DM 1.800.-, including lunch, dinner, coffee, thus keeping anybody's mind free for just science.

Science, as became obvious during these two days once again, is not simply a property of presentation of ideas, experiments, results, numbers, the science of it arose in the critical, rigorous, competitive discussions which seemed to delight whoever shared them.

There was a lot of controversy, much of which made public for the first time. Actually, almost any contribution turned at some stage controversial, due to the fact that the discussion was completely free - at least this has been our intention. We only tried to stop it for coffee or schedule but did not succeed.

To start with the end of the Symposium, Tuesday afternoon, on Functions of Phospholipid Bilayers, nobody will forget the dispute of, at 14 hours, Wolfgang Helfrich versus Evan Evans on the role of fluctuations in the dissociation versus association of bilayers; at 15 hours, Konrad Kaufmann versus Hansgeorg Schindler, on the role of lipid fluctuations versus protein pores for ion channel formation; or, at 16 hours, of Justin Teissié versus Stuart McLaughlin on the role of surface versus bulk protons for propagation along monolayers.

Evaluating in this report the scientific niveau, rather than truth and error, of our dispute, it is my personal opinion that were those matters handled with that ease in the mind, delight of contest, competence for critics, traps in our pursuit and paradoxes in a priori beliefs revealed themselves early. Friendship, free exchange of hypotheses and contradictions, the intellectual pleasure of question and research arose between us, the previous, and the next generation of the world of science.

To base this very positive evaluation on some more facts, let me recall although brief and - forgive me if I do not - acknowledge everyone's contribution with the correct emphasis, on all four sessions (Thermodynamics, Statics, Dynamics, Functions) concerned with the system we happened to be so curious about: the surfaces constituted by phospholipids.

Thermodynamics. Alfred Blume from Freiburg introduced, Monday morning 9^h sharp, the first thing ought to be known before talking of this perhaps most consistent of our physical sciences: the thermodynamic diagrams of state. Expert in virtually all conceivable, Langmuir, calorimetric, titration, diagrams, Alfred centered in his thirty minutes around temperature, heat, transitions, of familiar and new, more exotic amphiphile compounds, revealing head group influences. The discussions however extended to the correlations, or not, between the various diagrams of state. In other words: do we look at the same thing in the monolayer, bilayer, multilayer lipid preparations required? If not, we might have to split our symposium into separated ones.

There was essentially agreement on the equivalence of the lipid states in these various diagrams. The long-standing problem of air versus oil interfaces would of course arise, not for the last time, and one clear exception to the correlation the volumetric diagrams, was argued in depth: the transitional, Van-der-Waals type behaviour does not seem to reappear here. Dimension was to be two! Evan and Konrad agreed: three-dimensional aqueous lipid volume is not strongly affected by those surface states, and thermodynamics was still safe.

Thomas Thompson from Charlottesville, only one hour later, taught us fear: doesn't the instability, the irreversibility of some lipid conformations, notably in the vesicular case, nourish the worry that good old thermodynamics may not after all be applicable?

Said so the old, wise man, shaking the ground on which we live, we gave him a biting discussion. Relaxation times, we agreed, are a problem. However, don't try to define the system by thermodynamics, since this is the input of the

theory. If a vesicle breaks into pieces irreversibly, what should thermodynamics tell about? We strived on asymmetry, curvature, versus plain symmetric bilayers, what membrane thermodynamics ought to know from beforehand to tell what forces and fluctuations mean. The more old-fashioned defenders of thermodynamics (including myself) encouraged themselves by the apparent stability and reversibility of biological bilayer functions. Tom, were he still around, would probably add a critical note.

Joachim Seelig from the Biocenter in Basel used his famous and most sensitive nuclear magnetic resonance quadrupole splitting as order parameter since long, but now tries to convince our minds that the orientation of the dipoles is really in-plane! That was the next message.

Who does that? Why should they? How is the water then? We're used to believe Joe since his work was always so reliable, but should we? For sure, we held him beyond time with questions, many of which however not doubting but simply asking for more of his fascinating data. At least, if I might say so, his point was clear and consistent.

Derek Marsh from Göttingen, our British neighbour participant, concluded the morning session. Boundaries (to proteins) and long-range correlations (between them) as seen from electron spin resonance and, as Hansgeorg Schindler added, from ion channels in protein-lipid bilayers, can these be grasped by molecular aggregation or rather by macroscopic lipid conformation?

We a little bit anticipated what was to come tomorrow, but certainly agreed on the established fact that there is more seen than the properties of single, isolated molecules. Derek's new book written with Gregor Cevc on Phospholipid Bilayers may give more insight into the details of these questions.

Lunch. The nice thing about a Kantine right below seminar rooms is the uninterrupted, continuous conversation until the afternoon session.

Structure now, more specifically, was considered for various two-dimensional amphiphile surfaces. Manfred Kahlweit from Göttingen, experienced on micelles, presented microemulsions, critical points, fluctuations, and chemical dipoles relating the hydrophobic with the hydrophilic phenomenology of their surfaces. Phase diagrams of these basic systems provide a truly thermodynamic representation and remarkable insight into their stability and transitions in the macroscopic phase space of frightening dimensionality.

Illustrative models and also the real world, in vials showing critical opalescence taught that it is still important to study colloids and soaps in the same context as membranes. Adrian, Evan, Reinhard Lipowsky, Fritz (both Jähnig and Wiegell), Hansgeorg, Alfred, their comments and questions centered around the structure of the surface phases, of the water and the proton's states, and what else. They did not receive the desired complete answers. May-be, classical physical chemistry is sometimes right to stay out of the microscopic interpretations our minds are so curious about.

Peter Fromherz now, working on amphiphile systems constituting membranes, relating monolayers, bilayers, focused on the transition between planar and spherical symmetries, using electron microscopy, raising again Tom's issue of reversibility, stability, and relaxation times of vesicles. Are our membranes then, or aren't they, a thermodynamic system?

Asymmetry, as discussed earlier, is one of those parameters which, depending on the view-point taken, could be seen either as nonequilibrium (of the planar) or equilibrium (of the asymmetric, curved system). Evan, Reinhard, Adrian, Tom, Fritz (both), the whole crew in discussion again.

Coffee. Then, Gregor Cevc, first author of the cited book with Derek, presented the views he consolidated therein. It is not too simple: to model all observed facts of these surfaces, the state of water, the physics of ripple structures (or superlattices), and most generally, the statistical mechanics of the measured thermodynamic properties. Much is still to be settled, but ask Gregor to know what is known. He reinforced Hermann Träuble's approach to invoke binding sites, emphasised hydrogen bridges and hydration effects, and discussed with us whether, with these molecular models, we approach from different ways one thing: the macroscopic, coupled, hydrated and partly protonated surface state.

Do we have sufficient information? Or is the microscopic interpretation still but a model? Surprises, for sure, are still to come.

Adrian Parsegian, first surprised that he was speaking, on hydration forces, on bilayer-bilayer interactions, ion channels, dwelled deeper into that subject in two respects: that two bilayer surfaces do attach to each other in certain states, depending on surface pressure; was not denied, even not by Wolfgang Helfrich despite of seeing the opposite fact. And on ion channels.

Of course, surface pressure, tension, and the (un)relatedness of the corresponding experimental definitions were now and again on programme. Questions also addressed the possibility to dissociate, or not, hydration forces from the total, coupled surface thermodynamic variables. Reinhard, Wolfgang, Evan, Fritz, all wanted more detail as he could reasonably give. Konrad disputed that ion channels were fluctuations and opened spontaneously, not by the thermodynamic forces.

Since that matter was due the second day anyway, we could as well and did in fact end that discussion, albeit well behind schedule. Herr Meyer, Miss Brandt von Lindau, the friendly hosts in the Kantine, had already prepared dinner for us; pommes frites were getting cold while we argued on water, and, soon, a Music Concert was on the prescription. Reluctantly, but finally convinced, the scientific opponents shared a table and even a bottle of the red wine, Hausmarke.

No time. Before the dinner was really over, the musicians were prepared and had transformed the seminar room into another world, using wood, brass, wind instruments and even a Grand Piano, an old but still swinging Blüthner. There is nothing to report about the concert. It was relaxed, in good mood, old Italian composers, Renaissance, also the French and English Schools. Heinz Winkler, oboe, Svea, violine, and Arnold Steinhauer, trumpet or cornett, Wolfram Venus, cello, Konny Kaufmann, piano, mixing in Gershwin's Rhapsody in Blue, entertained the participants who, for the first and last time in these days, would not interrupt what was going by curious questions and notorious doubt.

Second Day. Morning: Dynamics. Afternoon: Functions.

It was all much alike, evolving smoothly toward, may-be, biology. Gerhard Schwarz did not tell us about the surface electric properties, assuming that we had read his classical papers; rather, thermodynamics, kinetics, affinities for incorporation of polypeptides into the bilayer. The method is applicable to any membrane constituent, it seems, as a first step to reveal its function. Alamethicin, the example of choice, does a lot to ion channel fluctuations, who knows how, but certainly requires surface interactions.

From physical chemistry to, more specifically, membrane mechanics. Evan Evans was here, with his video and the beautiful patched vesicles which show the phase transition even to the uninitiated, naked eye. Twenty per cent area changes: there they are. Fluctuations: should also be seen, according to Wolfgang. We are impressed by simplicity, beauty, even by the theoretical interpretation! What's the message?

Mechanical diagrams of the state of bilayers! Replace Langmuir by Evans? Good to have him in any case. But this old dispute on surface tension, hydrophobic forces is never out, since it reflects just different techniques of measurement, of defining thermodynamically conjugated forces. Is even that dispute too microscopic in nature to be decided thermodynamically?

So far, most was - or was to be - reversible of what we saw. Winchil Vaz, however, presents the problems in membrane diffusion. Fritz Wiegel, Evan Evans, reminiscences on Saffmann-Delbrück, clearly, translational as opposed to rotational diffusion due to defect activities has, since macroscopic, certainly its virtues in interpreting relaxation times.

Hans-Joachim Galla and Winchil disputed their results; nice to watch for the theoreticians who else see their assumptions sitting in the court bench of the experimental set-up. Clearly, though, at least one fit parameter is still being used. So do we really understand what's relaxing?

Fritz Jähnig, I could have embraced him! And did in fact at some later hour. Having said off and on already that lipids fluctuate, but working on polypeptide pore models more recently, he does write down a fine conclusion:

lipid fluctuations \longrightarrow polypeptide fluctuations \longrightarrow whatever channels result

This symposium has for sure revealed public the crucial role of the phospholipid fluctuations for the opening and closing of ion channels. Is the polypeptide stabilising certain out of the many lipid bilayer channel defects? Is the protein inducing the fluctuating lipid state, the lipid state inducing the protein to fluctuate, or is both one and the same surface thermodynamic thing?

Later the day, Adrian would amuse the audience by stating on ion channels: everyone here believes it is lipid fluctuations! From the egocentric view-point of one of the organisers, this result alone was worth the effort to have this event. Was it?

Lunch, too late as usual. May-be this is the time to introduce our pet: the Kuckuck, homed in an original clock from the Black Forest. It called once upon every speaker after thirty minutes, and shouted on him the hour when he made it full. On purpose, since there was insistence to have coffee break after each lecture, strictly.

At two o'clock local time (real time was forbiddingly off), it called us back for our final endeavour: Functions of Phospholipid Bilayers in Biological Membranes. Are there any?

Textbooks say: no. Or, no, but. This impermeable barrier, this ideal insulator, just keeping the two sides of membranes apart, this bilayer matrix only required to embed the single, important thing (protein molecules), what other functions are there to be?

Wolfgang Helfrich left no doubt that there are fluctuations in the smectic layers. Justin Teissié surely demonstrated that there are forces propagating surface excitations. And Hansgeorg Schindler reinforced: the fluctuating ion channels are not single molecules, but aggregates. The reward of organising a symposium is the possibility to make the relation of previously separated things apparent, supposed there is any.

Bilayer forces and fluctuations, for example, relating even action potentials and ion channels? Yes so indeed (summarising my presentation): ion channels by thermal motion, propagation by the mechanism of surface sound, saltatorily. Hansgeorg said it was refreshing, Tom reminded boundary artifacts, Hans-Joachim still thinks it's somewhat speculative, Justin in a way is after it since long, Fritz (the Jähnig) noticed this wouldn't explain, and shouldn't, the whole world.

Whatever was true, wherever we're wrong, surely, we shall do it again: plans are in progress to have the Second Hermann-Träuble-Symposium at the same place, time, schedule the next year: two days, half hours for presentations, and for discussions, lots of breaks, and musics in the middle.

September 1988, last week, Monday and Tuesday: Lipid Bilayers and Biological Membranes. Tom's idea is to have pairs of related talks on specific topics (Structure, Free Energy, Fluctuations, Propagation), one from a lipid expert, one from a leading scientist in the related field of the real biological world. Suggestions are welcome, and for that purpose, and to keep in touch anyway, we send you this biased and personal report. Grateful as we were always for penetrating criticism, this report probably proofs again that we need it. Since, I don't like to emphasise certain particularities, that we spent too much money, we undertained no conference bureau, no correspondence on reservations (everybody, I assure, did though find a bed with breakfast), what else and, more importantly, whom else we forgot, that Adrian didn't know he was speaking, others not on what subject, and that we didn't let them talk at the end for uninterrupted questioning.

But, trust me, we all enjoyed ourselves.

Konrad Kaufmann
Fachbereich Physik
Universität Essen
D-4300 Essen 1

List of Participants of the First Hermann-Träuble-Symposium
held in Göttingen, September 7-8, 1987

188

- | | |
|----------------------|--|
| Thomas Bayerl | Physik Department
Technische Universität München
D-8046 Garching |
| Alfred Blume | Institut für physikalische Chemie
Universität Freiburg
D-7800 Freiburg |
| Gregor Cevc | Experimentelle Urologie
Universitätsklinikum
D-4300 Essen |
| A. Dhathathreyan | Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
D-3400 Göttingen |
| Evan Evans | University of British Columbia
Vancouver, B.C.
Canada |
| Peter Fromherz | Abteilung Biophysik
Universität Ulm
D-7900 Ulm-Eselsberg |
| Hans-Joachim Galla | Institut für Biochemie
Technische Hochschule
D-6100 Darmstadt |
| Robert Graham | Fachbereich Physik
Universität Essen GHS
D-4300 Essen |
| Jens-Peter Gregersen | Behringwerke AG
D-3550 Marburg |
| Wolfgang Helfrich | Fachbereich Physik
Freie Universität Berlin
D-1000 Berlin 33 |

Fritz Jähnig

Max-Planck-Institut für Biologie
D-7400 Tübingen

789

Wolfgang Junge

Institut für Biophysik
Universität Osnabrück
D-4500 Osnabrück

Udo Kaatze

III. Physikalisches Institut
Universität Göttingen
D-3400 Göttingen

Manfred Kahlweit

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
D-3400 Göttingen

Konrad Kaufmann

Fachbereich Physik
Universität Essen GHS
D-4300 Essen

Manfred Kempfle

Physiologisch-Chemisches Institut
Universität Bonn
D-5300 Bonn

Hyomngman Kim

Korea Advanced Institute of Science
Seoul
South Korea

Hans-Georg Klieber

Pflanzenphysiologisches Institut
Universität Göttingen
D-3400 Göttingen

Erich Lerch

Fritz-Haber-Institut
Abteilung Physikalische Chemie
D-1000 Berlin 33

Zhimin Li

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
D-3400 Göttingen

Reinhard Lipowsky

IFF-Kernforschungsanstalt
D-5170 Jülich

Rolf Loschek

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
D-3400 Göttingen

- Leo De Maeyer Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
D-3400 Göttingen
- Derek Marsh Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
D-3400 Göttingen
- Stuart McLaughlin Department of Physiology and Biophysics
HSC, SUNY
Stony Brook, NY 11794
USA
- Eurico Melo Centro de Química Estrutural
Instituto Superior Técnico
1096 Lisboa
Portugal
- Dietmar Möbius Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
D-3400 Göttingen
- Michael Mutz Fachbereich Physik
Freie Universität Berlin
D-1000 Berlin 33
- Eberhard Neumann Physikalische Chemie
Universität Bielefeld
D-4800 Bielefeld
- Adrian Parsegian National Institutes of Health
Rm 2007, Bldg 12A
Bethesda, MD 20892
USA
- M. B. Sankaram Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
D-3400 Göttingen
- Christian Schader Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
D-3400 Göttingen
- Hansgeorg Schindler Institute for Biophysics
University of Linz
A-4040 Linz
Austria

191

- Gerhard Schwarz Abteilung Biophysikalische Chemie
Biozentrum der Universität
CH- 4000 Basel
Switzerland
- Joachim Seelig Abteilung Biophysikalische Chemie
Biozentrum der Universität
CH-4000 Basel
Switzerland
- Rolf Servuss Fachbereich Physik
Freie Universität Berlin
D-1000 Berlin 33
- Hans Strehlow Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
D-3400 Göttingen
- Justin Teissié Biochimie, C N R S
F-31062 Toulouse
France
- Thomas Thompson University of Virginia
Charlottesville, VA 22908
USA
- Eva Träuble Institut für Klinische Chemie
Universität Marburg
D-3550 Marburg
- Heiner Träuble Glemsgastr. 5
D-7257 Ditzingen/Hirschland
- Winchil Vaz Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
D-3400 Göttingen
- Horst Vogel Biocenter
University of Basel
CH-4000 Basel
Switzerland
- Frederik Wiegel University of Twente
Physics Department
Enschede
The Netherlands

192

Final Programme

**Hermann-Träuble Symposium on
Structure and Dynamics of Phospholipid Bilayers**

7th. - 8th. September, 1987

at the

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

D-3400 Göttingen, F.R.G.

Sponsored by:

Stiftung Volkswagenwerk

International Union of Pure and Applied Biophysics

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

Sunday, 6th. September 1987:

193

Social Hour beginning about 18⁰⁰ Hrs.

Monday, 7th. September 1987:

9 ⁰⁰ Hrs.	Alfred Blume	Thermodynamics
10 ⁰⁰ Hrs.	Thomas E. Thompson	Phase Structure in Bilayers
11 ⁰⁰ Hrs.	Joachim Seelig	Order and Electrostatics
12 ⁰⁰ Hrs.	Derek Marsh	Boundaries & Long Range Correlations
13 ⁰⁰ Hrs.		Lunch Break
14 ⁰⁰ Hrs.	Manfred Kahlweit	Micellar Phases
15 ⁰⁰ Hrs.	Peter Fromherz	Monolayers - Bilayers - Vesicles
16 ⁰⁰ Hrs.	Gregor Cevc	Membrane Surfaces
17 ⁰⁰ Hrs.	Adrian Parsegian	Hydration Forces
ca. 19 ⁰⁰ Hrs.		Dinner

Tuesday, 8th. September 1987:

9 ⁰⁰ Hrs.	Gerhard Schwarz	Physical Chemistry
10 ⁰⁰ Hrs.	Evan Evans	Membrane Mechanics
11 ⁰⁰ Hrs.	Winchil L. C. Vaz	Translational Diffusion in Bilayers
12 ⁰⁰ Hrs.	Fritz Jähnig	Protein-Lipid Dynamics
13 ⁰⁰ Hrs.		Lunch Break
14 ⁰⁰ Hrs.	Wolfgang Helfrich	Fluctuations in Smectic Phases
15 ⁰⁰ Hrs.	Konrad Kaufmann	Functions in Biological Membranes
16 ⁰⁰ Hrs.	Justin Teissié	Proton Conduction at Interfaces
17 ⁰⁰ Hrs.	Hansgeorg Schindler	Ion Channels in Membranes
ca. 19 ⁰⁰ Hrs.		Dinner

On the occasion of the

194

Heumann-Träume-Symposium

we are pleased to invite you to a small

Concert

Monday 7.9. 20^h c.t.

Großer Seminarraum

M.P. für Biophysikalische Chemie

Program: Chamber Music by Vivaldi, Scarlatti
Piano Music by Beethoven, Geslwin
Arnold Steinhauser, tp, Sven Steinhauser, fl,
Keris Dinkles, ob, Wolfram Demus, vc,
Kenny Kaufmann, p.

Excursion

Wednesday 9.9. Göttingen

9^h Altes Rathaus, 10^h Gauß Sternwarte,
guided by Prof. Voigt, 12 Johannis Kirche,
view of the Bourgeois, 13^h Rathskeller à la
carte, 14^h exhibition 250 years University of
Göttingen, guided by Prof. Wellenreuther, and
16^h Universitäts-Bibliothek Prudenstraße:
Newton, Galvani, Volta, Berthollet, van Helmholtz,
Bernard, Verus (Manuscripts)
Gauß, Planck, Hilbert (Handschriften-Abteilung)

Free Entrance.

Motivation of the Selection of Ten Scientific Publications

195

1. Dissertation 1973 on Lasers

I select my PhD thesis in theoretical physics because it documents my early competence on lasers and quantum optics. This is relevant for single molecule and Optical Tweezer experiments of my future research plans.

2. Prediction 1977 of the Cholinergic Receptor Mechanism to be Catalytic

I select this publication on "Fast Kinetics..." because it solved a fundamental paradox, predicted an entirely new mechanism of the best researched nerve synapse, and has later been completely established experimentally.

3. Proof 1980 of Mechanism of the Cholinergic Synapse.

This publication documents the break-through: "The Induction of Ion Channels Through Excitable Membranes..."

196

This publication was the turning point from isolated molecular to cooperative excitation of layers, or from molecular cartoons to physical laws.

No alternative to this answer to the old question has ever been established, which has been the subject of several Nobel Prize awards. The truth in this publication is also proven by the incredible break-throughs it initiated, contained in the further seven selected publications.

The non-acceptance by the scientific community of the true answer of this fundamental question if had pursued so long and still pursued, is also documented by the rejection of these later publications in recognised journals, by the loss of research grants and positions. Thus, this publication was the major turning point in my life.

4. This book on "Acetylcholinesterase ..." written 1980 in German language is selected because it documents fully the break-through published in 3.

It is the first of my writings that was rejected and therefore published by myself.

It establishes the relation of the true mechanism of the cholinergic synapse to the earlier, and still believed but unobservable, non-catalytic receptor theory and to the allosteric theory which obtains new meaning.

5. This second book on "Protonenkontrolle ..." written 1982, again in German, documents the break-through which followed and generalised this mechanism to membrane hydrolases such as ATPases; the inevitable since local function of catalytic protons on membrane.

6. This book on "The Induction on Ion Channels" is the document of the third break-through: the lipid bilayer is the origin of the DeLor-Sakmann-channels, and not the proteins which however do control the physics of bilayers.

Written first 1984, this document drew ¹⁹⁸
the inevitable physical consequences,
first applied the theoretical procedure
introduced by Einstein, starting from
Boltzmann's principle, and unambig-
uously established its truth by the
experimental evidence in pure lipid
bilayers. This document has been extended
experimentally by help of Ayus Corsia
and Wolfgang Haake. The later co-
author was forced earlier to with-
draw as an author from document 3 which
was co-authored by Israel Silman who
had the position to support both 3, and 6.
Nevertheless, 6. was referred five years (!)
by the first journal for membrane physics,
with changing reasons for not publishing,
but no argument ever. Thomas Thompson,
the chief editor, could not make it publish-
ed although it was the basis of most
successful conferences I held in Göttingen:
the "Hermann-Gruber-Symposia" 1987-1999

7. Documenting the next break-through, ¹⁹⁹⁹
the true physical origin of the nervous
impulse, and of the falsification of
the still popular Hodgkin-Huxley-model
including its verification given an
entirely new physical meaning of the
"sodium channels" and "potassium channel".

I wrote this fourth of my five membrane
books together with a liquid crystal phys-
icist, Helmut Brand, in 1986. He
with-drew co-authorship after realising
that it is impossible to publish this result,
and that rejection is based on no argument.

My co-authors, if I occasionally had any,
were respected experts: Helmut Brand
was referee for the Physical Review,
Israel Silman had cover feature in
Science, Wolfgang Hauke published
in Nature. Nobel prize laureate Manfred
Eigen was my mentor. Lin I owe these names.

8. The first among these ten documents
I suggest to read is this Invited
Review for the BBA, supported by
Marten Wikström, Douglas Kell, Ichiji
Tasaki, written 1986 - 1987, entitled
"On the Role of the Phospholipid Bilayer..."

I select it for this application to
become Professor of Biophysics at
the Karolinska Institute. My motivation
to propose you read this first is:

it documents the realisation of my
first aim at this position:

the break-through of Einstein's Physics
for Life Science. Here, it unifies:
free energy coupling in membranes with
the function of receptors, signal propagation,
and channel fluctuation, unified by

$$\int \int \frac{\partial S}{\partial n_i} \quad \frac{\partial^2 S}{\partial n_i \partial n_j}$$

the entropy, forces, and fluctuations being
of one physical origin after Einstein.

This is also the last document I tried to publish without an editor who were able to publish a truth that successfully stands against all scientific counter-arguments made. This review of the physical origin of membrane function had received first and critical referee report, excellent ones indeed, some so courageous to advocate openly publication even without any change. But by 1989, I had to publish it myself again. In a rather apology, "controversy in the Editorial Board" which was "considerable" had been the only argument given to me to accept, after ten years of one break-through following the other, this systematic suppression of truth by the supremacy of consensus.

Finally, I motivate this selection by the fact that it is this theory, just generalised, that unifies single molecules, catalysis, and nerve excitation

This document on "Berzelius, Boltzmann, Einstein in the light of single molecule spectroscopy" was written 1999, ten years after s., after the Nobel Conference on Single Molecule Spectroscopy. The motivation was the fact that

- my theory was the only one that answered the question first raised by Riplet 1997 and puzzling all in that field: why do single molecules ubiquitously look like ion channels?
- Optical Patch Clamp as pioneered by Riplet and myself became in that conference known to other authors, and both our as well as recent observations of Yanagida falsify the Hodgkin-Huxley-like and verify the Einstein-like theory as stated ten years earlier;
- it is the first time here that, after Berzelius' prediction and Einstein's unified approach: catalysis and nerve excitation do arise from one fundamental law.

10. The last document is from summer 2002: the draft of a Letter to Nature which predicted what was later confirmed in a special Biophysics public discussion at the Vetenskaps Akademien in Stockholm. The publications of the first recognised journal on the best featured and commented subject, including proposition for the Nobel Prize, are false in their key conclusion.

Although the subject, potassium channels, is rather residual with respect to the documented break-through of Einstein's Physics as true origin in Life Science, this last document and its verification is to prove that something had to be done to get back to truth which is non-conventional.

I did so, as this application testifies, and I apply for a non-conventional judgment of my life's work.

I have supplemented one paradoxon to prove that non-conventional judgement is due in this case: the falsification of the potassium channel, which in Nature had been documented as of scientific proficiency rewarding the Nobel prize for Roderick MacKinnon, is supplemented under "publication 10" by the verification of the physics that instead controls membrane channels, the unpublishable evidence by Wolfgang Haube and myself that was rejected by Nature.

205

P.S.: I have not documented at all my scientific achievements after completing my membrane theory in 1989 and before beginning in 1995 to crucially test it at the Karolinska Institute.

In that period fell the break-through in brain theory.

The unchallenged success of my "Göttinger Ringvorlesungen" on this subject, see teaching experience, covering the creations of the human mind to an unparalleled extent, is compiled but unpublished. It is entirely based on three first principles that exactly follow from the physics documented in this application.

"Science and Philosophy" on that foundation is the third of my future research plans, following "Einstein's Physics..." and "Optical Pathways."

e 1) Thesis

on Laser Theory

1972

ZUR THEORIE SELBSTERREGTER LASER - PULSE
IN AKTIVEN ODER PASSIVEN
DISSIPATIVEN MEDIEN

Von der Universität Stuttgart
zur Erlangung der Würde

eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr.rer.nat.)

g e n e h m i g t e A b h a n d l u n g

vorgelegt von
KONRAD KAUFMANN
geboren zu Stuttgart

Hauptberichter: Prof. Dr. H. Risken
Mitberichter : Prof. Dr. W. Weidlich
Tag der Einreichung : 4. 12. 1972
Tag der mündlichen Prüfung: 13. 2. 1973

Inhaltsverzeichnis

	ZUSAMMENFASSUNG	1
0	EINLEITUNG	3
01	PROBLEMSTELLUNG	3
02	ÜBERSICHT	7
1	Die experimentelle und die theoretische Problemstellung	11
11	Das Lichtfeld	11
110	Die experimentelle Anordnung	11
111	Die Maxwell'schen Gleichungen	13
112	Die Randbedingungen	17
113	Anwendungen	18
12	Das nichtlineare Medium	19
120	Aktive und passive Medien	19
121	Das zugeordnete Zwei-Niveau-Atom	21
122	Die makroskopische Polarisation	26
13	Die mathematische Problemstellung	29
131	Lösungstypen	32
132	Stationarität	33
133	Stabilität	34
2	Analytische Theorie selbsterregter optischer Pulse	36
21	Exakte Elimination der atomaren Variablen	36
22	Das Lösungsverfahren	38
221	Die Konsistenzbedingungen	42
2211	Ausbreitungsgeschwindigkeit und Pulsschwelle	43
2212	Symmetriebedingung	44
23	Der nichtlineare Oszillator	47
231	Die Trajektorien in der Phasenebene	48
232	Die Meßgrößen	49
233	Die Randbedingungen	54
234	Multistabilität	55
235	$\pi \cdot \sqrt{1 + \epsilon(1 + f)}$ -Pulse	57
236	Ordnungsumwandlungen des Lichtfelds	58
24	Grenzfälle	60
241	Der sech-Puls	63
242	Eine untere Schranke für die Pulsdauer	67
25	Zwitschern der Frequenz	68
3	Abbildungen und Ergebnisse	69
	Abb. 1 Das logische Schema	
	2 Die experimentelle Anordnung	
	3 Anwendungen	
	4 Aktive und passive Medien	
	5 Das zugeordnete Zwei-Niveau-Atom	
	6 Skalengesetze	
	7 Ausbreitungsgeschwindigkeit und Pulsschwelle	
	8 Der nichtlineare Oszillator	
	9 Die Trajektorien in der Phasenebene	
	10 Die Meßgrößen	
	11 Die Lösungsfamilie	
	12 Multistabilität	
	13 Ordnungsumwandlungen des Lichtfelds	
	14 Potential und Trajektorien des sech-Pulses	
	15 Lichtfeld und Inversion beider Lösungszweige	
	16 Das "Bloch-Bild" für den 1. und 2. Lösungszweig	
	17 Eine untere Schranke für die Pulsdauer	
	18 Zwitschern der Frequenz	
	TABELLE für zwei Zahlenbeispiele	88

Schrifttumsverzeichnis

- ARECCHI F.T. and BONIFACIO R., IEEE J. Quantum Electronics 1, 169 (1965)
- ARECCHI F.T. and COURTENS E., Phys. Rev. A 2, 1730 (1970)
- ARECCHI F.T., MASSERINI G.L., and SCHWENDIMANN P., Riv. Nuovo Cimento 1, 181 (1969)
- ARMSTRONG J. and COURTENS E., IEEE J. Quantum Electronics 4, 411 (1968)
- " " 5, 249 (1969)
- BARONE A., ESPOSITO F., MAGEE C.J., SCOTT A.C., Riv. Nuovo Cimento 1, 227 (1971)
- BASOV N.G., MOSOROV V.N., and ORAEVSKY A.N., IEEE J. Quantum Electronics 2, 542 (1966)
- BLOEMBERGEN N., Nonlinear Optics, Benjamin 1965
- BOGOLJUBOV N.N. und MITROPOLSKI J.A., Asymptotische Methoden in der Theorie der nichtlinearen Schwingungen, Akademie-Verlag, Berlin 1965
- BONIFACIO R., SCHWENDIMANN P., and HAAKE F., Phys. Rev. A 4, 302 (1971)
- " 4, 854 (1971)
- CHO Y. and GEFFERS H., Opt. Commun. 4, 29 (1971)
- CIRKEL H.J., Organische Farbstoffe als optische Schalter in einem phasengekoppelten Rubin-Ring-Laser, Philipps-Universität, Marburg/Lahn 1971
- DeMARIA A.J., STETSER D.A., and HEYNAU H., Appl. Phys. Letters 8, 172 (1966)
- IEEE J. Quantum Electronics 2, 23 (1966)
- DeMARIA A.J., GLENN W.H., BRIENZA M.J., and MACK M.E., Proc. IEEE 57, 2 (1969)
- DeMARIA A.J., Progress in Optics 9, 31 (1971)
- DICKE R.M., Phys. Rev. 93, 99 (1954)
- DIRAC P.A.M., The Principles of Quantum Mechanics, Clarendon Press, Oxford 1935
- EBERLY J.H. and MATULIC L., Opt. Commun. 1, 241 (1969)
- EIGEN. M., Naturwissenschaften 58, 465 (1971)
- EINSTEIN A., Physik. Z. 18, 121 (1917)
- FRIEDBERG R. and HARTMAN S.R., Phys. Letters 38 A, 227 (1972)
- Opt. Commun. 2, 301 (1970)
- FOX A.G. and LI T., Bell System Tech. J. 40, 453 (1961)
- GEFFERS H., zur Veröffentlichung, Universität Stuttgart

- GIULIANO C.R. and HESS L.D.,
IEEE J. Quantum Electronics 3, 358 (1967)
- GRAHAM R. and HAKEN H.,
Z. Physik 213, 420 (1968)
234, 193 (1970)
235, 166 (1970)
237, 31 (1970)
- GRAHAM R., Theorie symmetriebrechender Instabilitäten in stationären Nichtgleichgewichtssystemen mit Anwendungen auf Laser und nichtlineare Optik, Universität Stuttgart 1971
- " in: Proc. of the Third Rochester Conference on Coherence and Quantum Optics, zur Veröffentlichung
- GROB K., Z. Physik 213, 361 (1968)
- HAKEN H. AND SAUERMAN H.,
Z. Physik 173, 261 (1963)
176, 47 (1963)
- HAKEN H., Z. Physik 190, 327 (1966)
- HAKEN, H., RISKEN H., and WEIDLICH W.,
Z. Physik 206, 355 (1967)
- HAKEN H., Handbuch der Physik Bd. 25, Springer, Berlin 1970
- HELLWARTH M.G., McCLUNG F.J., WAGNER W.G., and WEINER P.,
Z. Ang. Math. 16, 27 (1965)
- HODGKIN A.L. and HUXLEY A.F., Cold Spring Harbour Symp. Quant. Biol., vol. 17, pp. 43-52, 1952
- ISCVESI A. and LAMB W.E.,
Phys. Rev. 185, 517 (1969)
- JAYNES E.T. in: Proc. of the Third Rochester Conference on Coherence and Quantum Optics, zur Veröffentlichung
- KATZ B., Nerve, Muscle, and Synapse, McGraw-Hill 1966
- KAUFMANN K. and WEIDLICH W.,
Z. Physik 217, 113 (1968)
- KAUFMANN K., Z. Physik 225, 237 (1969)
- KITTEL C., Introduction to Solid State Physics, John Wiley and Sons 1966
- KRYUKOV P.G. and LETOKHOV V.S.,
Sov. Phys. Uspekhi 12, 641 (1970)
- LAMB G.L., Rev. Mod. Phys. 43, 99 (1971)
- LAMB W.E., Phys. Rev. 134, 1429 (1964)
- LJAPUNOV A.M., Das allgemeine Problem der Stabilität einer Bewegung, Onti, 1935
- MAIMAN T.H., Brit. Commun. Electron. 7, 674 (1960)
Nature 187, 493 (1960)
- MAROIS M., From Theoretical Physics to Biology, Centre National de la Recherche Scientifique, Paris 1971

- 211
- McCALL S.L. and HAIN E.L.,
Phys.Rev. 183, 457 (1969)
" A 2, 861 (1970)
- McCLUNG F.J. and HELLWARTH M.G.,
J.Appl.Phys. 33, 828 (1962)
Proc. IEEE 51, 46 (1963)
- MOORE C.B., Annual Rev.Phys.Chem. 22, 387 (1971)
- PRIGOGINE I. and NICOLIS G.,
Quarterly Rev. Biophysics 4, 107 (1971)
- REHLER N.E. and EBERLY J.H.,
Phys.Rev. A 3, 1735 (1971)
- RISKEN H., Z.Physik 180, 150 (1964)
- RISKEN H., SCHMID C., and WEIDLICH W.,
Z.Physik 194, 337 (1966)
- RISKEN H., Fortschritte der Physik 16, 261 (1968)
- RISKEN H. and NUNMEDAL K.,
J.Appl.Phys. 39, 4662 (1968)
- SCHÄFER F.P., Ber.Bunsenges.Phys.Chem. 73, 773 (1969)
- SCHLAG E.W., SCHNEIDER S., and FISCHER S.F.,
Annual Rev.Phys.Chem. 22, 465 (1971)
- SMITH P.W., Proc. IEEE 60, 422 (1972)
- SNAVELY B.B., Proc. IEEE 57, 1374 (1969)
- SOROKIN P., Sci.Am. 220, 30 (1969)
- STRATONOVICH R.L.,
Topics in the Theory of Random Noise, vol.2,
Gordon and Breach, New York 1967
- TOWNES C.H. and SCHAWLOW A.L.,
Phys.Rev. 112, 1940 (1958)
- WEIDLICH W. and HAAKE F.,
Z.Physik 185, 30 (1965)
186, 203 (1965)
- WITTKÉ J.P. and WARTER P.J.,
J.Appl.Phys. 35, 1668 (1964)

e 2) Prediction

of the Mechanism of
the Cholinergic Synapse

1977

Fast Kinetics of Acetylcholine at Synaptic Membranes

KONRAD KAUFMANN

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, D-34 Göttingen, F.R. Germany

Abstract

The following theses are to be proven: activity of acetylcholinesterase is evident at cholinergic membranes during nerve excitation; activity of acetylcholinesterase is sufficient to induce permeability increase in elementary membranes; acetylcholinesterase wins the kinetic competition with the α -bungaro-toxin receptor for acetylcholine.

Introduction

From a thermodynamic point of view [1], there is no need for a teleologically specific receptor mechanism to induce nerve[†] excitation, because the latter only requires *passive* [2] flow—such as of ACh^+ , Na^+ , K^+ —from compartments of high toward low concentration, i.e., toward equilibrium; many mechanisms may therefore be able to excite* the membrane.

The actual *in vivo* processes, however, are specific due to enzymatic control. Though being active during excitation of any cholinergic neuron *in vivo*, the specific enzyme acetylcholinesterase [5-7] (AChase E.C.3.1.1.7) has been ruled out [2, 8] as an acetylcholine (ACh) receptor protein even though this creates a kinetic paradox: *How can any other protein receive the ACh during physiological excitation while ACh is hydrolyzed by AChase much faster?*

Pharmacological observations apparently (1) exclude any role of AChase and (2) suggest α -bungaro-toxin receptor protein (αR) as the ACh receptor protein during nerve membrane excitation:

(a) When incubating cholinergic end-plates, specific inhibitors block the observable AChase activity, but in general not the postsynaptic potentials (PSPs) [2, 5, 9, 10].

(b) Correspondingly, collagenase dissolves AChase out of the membranes, but PSPs are still observed [11].

(c) When iontophoretically applying carbachol, an ACh analog which is not hydrolyzed by the AChase, PSPs do arise [12].

(d) α -bungaro-toxin and antibodies, which bind specifically to αR but not to AChase, do block the PSP [13-15].

For reviews see Refs. [5, 8, 16-18].

* The cause of *excitability* is very different from that of excitation, maintaining [3] a nonequilibrium concentration gradient at rest, by necessity not understood within thermodynamic equilibrium terminology [4].

† The term "nerve" is not just used for axons. Biochemical data on nerve membranes are from synaptic end-plates in general.

309

Though satisfactorily describable by a sequential interaction of ACh with αR —inducing Na^+ permeability increase—and, later, with AChase—preventing further excitation [2, 19]—these observations are inconclusive for the *in vivo* situation: The membrane function M and its unknown composition

$$M = M_1 \& M_2 \& M_3 \& \dots \& M_N$$

cannot be by logical calculus* determined from the comparison of observations (statements) on again unknown membranes

$$M, \quad M \& A_1, \quad M \& A_2, \quad \dots$$

even if the supplemented pharmacological agent A_i interacts specifically with component M_i :

“antagonist”	“agonist”
$A_i \rightarrow \bar{M}_i$	$A_i \rightarrow M_i$

Proof by means of one example: consider, with $i > N$ and $j \leq N$,

$\bar{M}_i \rightarrow \bar{M}_j$	$M_i \rightarrow M_j$
-----------------------------------	-----------------------

Examples are given in the text, e.g., in the Conclusion. Then, respectively,

$M \& A_i \rightarrow \bar{M}$	$M \& A_i \rightarrow M$
but not $\bar{M} \rightarrow \bar{M}_i$	but not $M \rightarrow \bar{M}_i$

Therefore, the action of the agents A_i , but not the functional composition M of the membrane, can be pharmacologically determined.†

Other interpretations of these data are easy to construct, but are logically inconclusive as well.

A unique analysis of a system requires the decomposition into its logical parts.

* Definitions of the logical calculus [20]:

- (1) M, M_i, A_i are statements; respective examples are “ACh produces an excitation at cholinergic membranes *in vivo*”; “ACh produces an excitation of microsacs containing αR ”; “ α -bungaro-toxin blocks the depolarization due to ACh.”
- (2) \bar{X} (read “not X ”) denotes the statement contradictory to X . \bar{X} is true if X is false, \bar{X} is false if X is true.
- (3) $X \& Y$ (read “ X and Y ”) denotes the statement which is true if and only if both X and Y are true.
- (4) $X \vee Y$ (read “ X or Y ”) denotes the statement which is true if and only if at least one of the statements X, Y is true.
- (5) $X \rightarrow Y$ (read “if X , then Y ”) denotes the statement which is false if and only if X is true and Y is false.
- (6) $X \rightleftharpoons Y$ denotes the statement which is true if and only if X and Y are both true or X and Y are both false. $X \rightleftharpoons Y$ hence means that X and Y both possess the same truth value.

† “Avant d’aborder l’examen de ces théories, je dois vous faire remarquer que les actions toxiques ou médicamenteuses sont excessivement variées dans leur promptitude, dans leur intensité, dans l’expression symptomatique de leurs effets et dans leur mode d’action. . . . Les effets peuvent être bien distincts pour deux substances que agissent sur le même système. Cette localisation des actions toxiques nous permettra d’en suivre le mécanisme jusque dans les organes; elle met aux mains du physiologiste expérimentateur de véritables *réactifs de la vie*.” Claude Bernard (1857), *Leçons sur les Effets des Substances Toxiques et Médicamenteuses*.

310

Molecularly, the function of the membrane, M , is therefore only known if reconstituted from the corresponding subsystems M_1, M_2, \dots , e.g., from lipid bilayer, AChase, $\alpha R, \dots$

The analysis is complete, if an evident subsystem (thesis I) is sufficient (thesis II) for the described function. The analysis is unique, if competing subsystems can be excluded (thesis III).

Thesis I: Acetylcholinesterase activity is evident during excitation of cholinergic nerve membranes

Macroscopically in *space*, Nachmansohn proved that any nervous tissue possesses AChase activity, the latter being maximal within the electric organ of the electric fish *Electrophorus electricus* or *Torpedo marmorata* [5]. Microscopically, activity and active site of AChase are histochemically localized at the nerve membrane mainly [21]. Diffusion artifacts can be excluded by the use of photon resonance energy transfer [22, 23], which allows a direct observation of spatial association between the lecithin lipid membrane and the tailed 18 S AChase [24] (Fig. 1). Temporally, the slow kinetics of ACh [25, 26] correlates the modifications of the PSPs to the rate of ACh hydrolysis, determined from the kinetic cycle of ACh during stimulation [27]. The fast kinetics of ACh during excitation at the AChase exceeds by orders of magnitude the speed of the physiological excitation and of potential noise kinetics [28]:

$$5 \times 10^{-5} \text{ sec} \approx \tau_{\text{hydrolysis}} \ll \tau_{\text{excitation}} \approx 10^{-3} \text{ sec}$$

By consequence, AChase activity is evident at the site and during the time of cholinergic excitation *in vivo*, and any consequence of ACh hydrolysis on any membrane component has by necessity to be part of the events during nerve excitation.

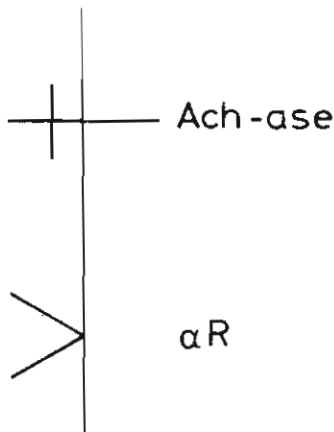


Figure 1. Elementary cholinergic nerve membrane, constituted of lipid phase ———, acetylcholinesterase +, and α -bungarotoxin receptor protein V, according to Refs. [18, 21].

34

Thesis II: Acetylcholinesterase activity is sufficient to increase the permeability of the lipid component of nerve membranes

It has been reproducibly demonstrated [29, 30] that AChase activity does increase the passive permeability of black-film lipid bilayer membranes (Fig. 2). Beyond any reasonable doubt, ACh will have the same consequence at an equivalent elementary membrane "lipid bilayer & AChase" *in vivo*.

Why intact membranes possess permeabilities larger by several orders of magnitude than the pure lipid membranes is not yet known [31]; carrier [32] or pore [33] mechanisms so far require molecules which are not present at nerve membranes. Thesis II, therefore, cannot be tested at present for the total nerve membrane permeability.

Other proteins are as capable as AChase to produce this "receptor" interaction with ACh; indeed, quite generally, protein-ligand or enzyme-substrate interactions at lipid membranes do increase their passive, inspecific permeability for monovalent cations [34], as required to induce a nerve membrane excitation. These other interactions, however, are not evident *in vivo*.

Thesis III: At nerve membranes *in vivo*, the enzyme acetylcholinesterase wins the kinetic competition with the α -bungarotoxin receptor protein for the acetylcholine

There exist at least two kinetic compartments for ACh evident at the postsynaptic membrane of cholinergic end-plates: one (E) containing AChase and one (R) containing a second cholinergic protein, e.g., the toxin receptor α R. It is not necessary to specify the spatial arrangement at this stage [35] (Fig. 3).

At time $t = 0$, the end-plate is stimulated and ACh is released from the synthesizing compartment [27] into these two compartments with mole numbers $n_E(0)$ and $n_\alpha(0)$, respectively. The initial condition $n_\alpha(0) = n_E(0)$ may be chosen for a molecular ratio 1:1 between these cholinergic binding sites [14].

For $t > 0$ this kinetic system obeys the following set of equations which is solvable

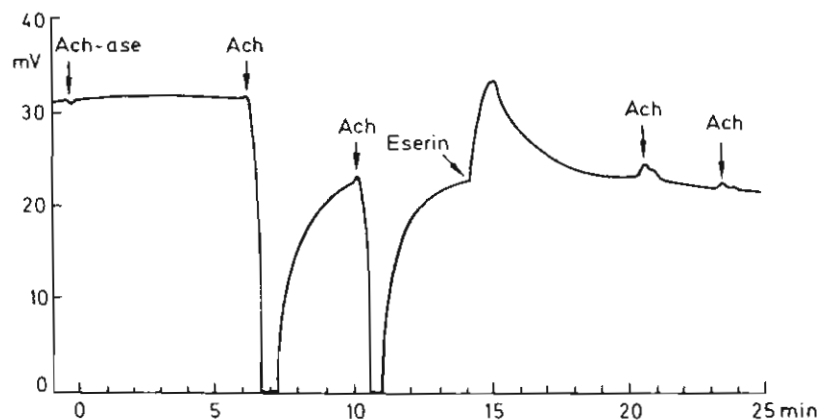


Figure 2. Records of potential difference across lipid bilayers subjected to acetylcholinesterase activity. From Ref. [29].

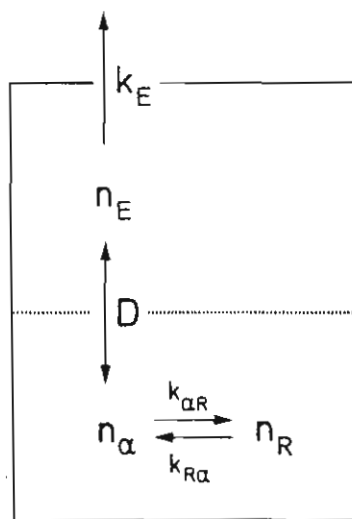


Figure 3. Acetylcholine released during nerve stimulation from the synthesizing compartment [27] with mole number $n_E(0) + n_\alpha(0)$ is either (n_E) accessible to the acetylcholinesterase, AChase, or to a second cholinergic protein (n_α), say, the α -bungarotoxin receptor protein αR , with kinetic constants comparable to *in vitro* systems containing only AChase or αR . Surface diffusion parallel to the membrane (or, *in vitro*, free diffusion between these proteins) is described by constant D . The macroscopically irreversible hydrolysis (rate $k_E n_E$) creates a kinetic asymmetry: all initial acetylcholine is finally hydrolyzed while only a part is received by αR .

in the linear case analytically, and for other cases numerically. (For derivation and limits see the Appendix.)

$$\frac{dn_E}{dt} = -k_E n_E + D(n_\alpha - n_E)$$

$$\frac{dn_\alpha}{dt} = -D(n_\alpha - n_E) - k_{\alpha R} n_\alpha + k_{R\alpha} n_R$$

$$\frac{dn_R}{dt} = +k_{\alpha R} n_\alpha - k_{R\alpha} n_R$$

All parameters are observables: $k_{\alpha R}$ and $k_{R\alpha}$ are the pseudo-first-order association and the dissociation constants of ACh onto and from purified αR [16-18]; $k_E n_E$ is the total activity of AChase [6-7] in the hydrolyzing subcompartment; D is the constant of diffusion.

A still unsolved problem arises from the fact that the membrane system is rather two dimensional, while the kinetic systems are usually determined in three dimensions, thereby being slower by orders of magnitude [36]. To avoid this and related problems, an analysis is designed which does not require quantitative knowledge of the kinetic constants. The basic idea is that, in general, the kinetic constants are *different* from each other. Then, all possible general cases are covered if all permutations of the in-

equality $D \gg k_E \gg k_{\alpha R} \gg k_{R\alpha}$ are solved. Numerical solutions demonstrate that the results thus obtained are a fair approximation even for weak inequalities (Fig. 4).

In Table I, the linear solutions for the most interesting case of short times are listed, assuming small $k_{R\alpha}$ in order to allow a large ACh-to- αR binding constant $k_{\alpha R}^{(2)}/k_{R\alpha}$ as reported [16-18, 37].

It is now essential to note that, for each permutation, the analytical solution is specifically different. Therefore, fast kinetic studies in the presence of both proteins allow one to diagnose which of these permutations is the realistic one without quantitative knowledge of all kinetic parameters.

By consequence, the observations [2, 14, 16-18, 37, 38] of hydrolysis-controlled decay of all free ACh, i.e., of $n_E(t) + n_\alpha(t) \sim e^{-k_E t}$, is then sufficient to conclude from Table I that $D \gg k_E \gg k_{\alpha R} \gg k_{R\alpha}$ and that the relative binding of ACh to αR is very small:

$$\int_0^\infty k_{\alpha R} n_\alpha dt / \int_0^\infty k_E n_E dt = k_{\alpha R} / 2k_E \ll 1$$

This result is congruent with the fact that there is no binding of ACh onto a second

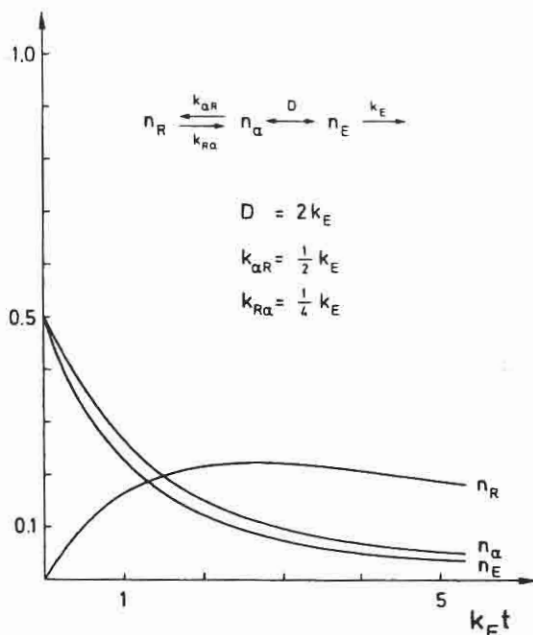


Figure 4. The fate of acetylcholine at a membrane containing the two proteins of Figure 1 is illustrated for a linear example with $D > k_E > k_{\alpha R} > k_{R\alpha}$ (see Fig. 3). These characteristics are much more pronounced for strong inequality $D \gg k_E \gg k_{\alpha R} \gg k_{R\alpha}$, concluded below from the observation *in vitro* and *in vivo*. The fastest initial kinetics is that of hydrolysis of n_E , and the fall of n_α is in part due to diffusion and hydrolysis without reception by αR . The part n_R of acetylcholine received by αR is smaller by a factor on the order of $k_{\alpha R}/2k_E$ (see Table I) as compared to that received by the enzyme.

314

TABLE I. Linear solution for short times after application of acetylcholine to a cholinergic nerve membrane or an *in vitro* system containing α -bungaro-toxin receptor protein and acetylcholinesterase. It follows from the general solution that all ACh is irreversibly hydrolyzed: $\int_0^\infty k_E n_E dt = n_E(0) + n_a(0) + n_R(0)$, while only a part of it is bound reversibly to the second cholinergic protein. The relative binding of ACh to the toxin receptor is given in the last column; it accounts for multiple reception, too.*

$n_R \xrightleftharpoons[k_{Ra}]{k_{aR}} n_a \xrightarrow{D} n_E \xrightarrow{k_E}$	$n_E(t)$	$n_a(t)$	$n_R(t)$	$\frac{\int_0^\infty k_{aR} n_a(t) dt}{\int_0^\infty k_E n_E(t) dt}$
$D \gg k_E \gg k_{aR} \gg k_{Ra}$	$\frac{1}{2} e^{-k_E t}$	$\frac{1}{2} e^{-k_E t}$	$\frac{k_{aR}}{2k_E} (e^{-k_{aR} t} - e^{-k_E t})$	$\frac{k_{aR}}{2k_E}$
$D \gg k_{aR} \gg k_E \gg k_{Ra}$	$\frac{1}{2} e^{-k_{aR} t}$	$\frac{1}{2} e^{-k_{aR} t}$	$\frac{1}{2} (e^{-k_{aR} t} - e^{-k_{aR} t})$	$\frac{1}{2}$
$k_E \gg D \gg k_{aR} \gg k_{Ra}$	$\frac{1}{2} e^{-k_E t}$	$\frac{1}{2} e^{-D t}$	$\frac{k_{aR}}{2D} (e^{-k_{aR} t} - e^{-D t})$	$\frac{k_{aR}}{2D}$
$k_E \gg k_{aR} \gg D \gg k_{Ra}$	$\frac{1}{2} e^{-k_E t}$	$\frac{1}{2} e^{-k_{aR} t}$	$\frac{1}{2} (e^{-k_{aR} t} - e^{-k_{aR} t})$	$\frac{1}{2}$
$k_{aR} \gg D \gg k_E \gg k_{Ra}$	$\frac{1}{2} e^{-D t}$	$\frac{1}{2} e^{-k_{aR} t}$	$\frac{1}{2} (e^{-k_{aR} t} - e^{-k_{aR} t})$	$\frac{1}{2}$
$k_{aR} \gg k_E \gg D \gg k_{Ra}$	$\frac{1}{2} e^{-k_E t}$	$\frac{1}{2} e^{-k_{aR} t}$	$\frac{1}{2} (e^{-k_{aR} t} - e^{-k_{aR} t})$	$\frac{1}{2}$
$k_{aR} \gg D \gg k_{Ra} \gg k_E$	$\frac{1}{2} e^{-D t}$	$\frac{1}{2} e^{-k_{aR} t}$	$\frac{1}{2} (e^{-k_{aR} t} - e^{-k_{aR} t})$	$\frac{1}{2}$

* In case only hydrolysis, i.e. only k_E , can be observed in the presence of *in vivo* amounts of AChase, the first-row permutation has to be concluded within the limits of linear competition; in consequence, the association of ACh onto αR is very small as compared to the association onto AChase, $k_{aR}/2k_E \ll 1$, no matter whether equilibrium binding is strong, $k_{aR} \gg k_{Ra}$.

cholinergic membrane protein observed in the presence of AChase [16-18], i.e., *in vivo*.

Conclusion

In the presence of acetylcholinesterase activity, the hypothesis of an acetylcholine receptor independent of the enzyme requires one to postulate a supplementary mechanism which—during excitation—blocks the observed hydrolysis of acetylcholine, but—some microseconds later—unblocks the enzyme in order to account for the observed rapid and complete hydrolysis. Such a postulate cannot be excluded, but it is not based as yet on observables.

Cholinergic receptor proteins independent of the enzyme do, however, fulfill other, observed functions. For example, in contrast to the esterase activity, the α -bungaro-

315

toxin receptor does regulate the level of Ca^{2+} ions [39] required for the synthesis of adenosin-tri-phosphate and acetylcholine and hence for nerve excitability.

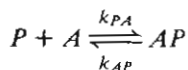
Not any binding site at any protein is capable *per se* of reproducing the physiological and pharmacological responses of nerve membranes. Recent demonstrations may be found in Refs. [40, 41].

Hydrolysis is still the fastest process of acetylcholine evident at cholinergic membranes. Establishment of its quantum chemical mechanisms (e.g., possibility of hydrogen-bridge formation [42] between enzyme and substrate) and determination of the precise surface kinetics (e.g., rate enhancement by nonspecific association of the positively charged substrate onto the negatively charged lipid membrane; e.g. local pH and pAc decrease during hydrolysis) should quantitatively contribute to the understanding of the role in nerve excitation of the remarkable enzyme acetylcholinesterase.

Appendix: Derivation of the Kinetic Equations

1. First-Order Kinetic Parameters

For independent binding sites P holds:



($A = \text{ACh}$, $P =$ binding site at αR or AChase , respectively)

and

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_{PA}^{(2)}[P][A] + k_{AP}^{(1)}[AP]$$

with $[P] + [AP] = [P_0] = \text{const.}$

For concentrations of ACh not too high, $[A] \ll [P_0]$, i.e., $[P_0] - [P] = [AP] \cong [A_0] \ll [P_0]$, hence

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_{PA}^{(1)}[A] + k_{AP}^{(1)}[AP]$$

with $k_{PA}^{(1)} = k_{PA}^{(2)}[P] \approx k_{PA}^{(2)}[P_0] = \text{const.}$

These are the kinetic constants of first order:

$$k_{\alpha\text{R}} = k_{\alpha\text{R}}^{(2)}[\alpha\text{R}]; \quad k_{\text{E}} = k_{\text{E}}^{(2)}[\text{AChase}]$$

For $[A] \lesssim [P_0]$, the result deviates accordingly, and the parameters of the equations are no longer constant; in addition, they do depend on pH and other nonconstant factors. More than one rate-limiting association or dissociation step would also alter the equations in their quantitative, but not their qualitative, feature.

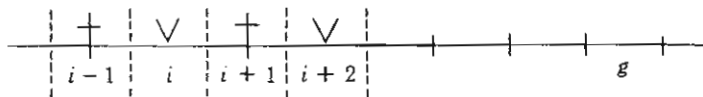
2. Diffusion

Fick's law reads

J.16

$$\frac{\partial c}{\partial t} = +D_F \nabla^2 c$$

In the one-dimensional case, for discrete compartments,



of "lattice" constant g , the gradient of concentration c

$$\nabla c \Big|_i = \frac{c_{i+1} - c_i}{g}$$

leads to

$$\nabla^2 c \Big|_i = \frac{c_{i+1} + c_{i-1} - 2c_i}{g^2}$$

For indistinguishable kinetics in corresponding membrane fragments it follows that $c_{i+1} = c_{i-1}$, hence

$$\nabla^2 c \Big|_i = \frac{c_{i+1} - c_i}{g^2/2}$$

and

$$\frac{dc_i}{dt} = \frac{2D_F}{g^2} (c_{i+1} - c_i)$$

or, macroscopically,

$$-\frac{dn_\alpha}{dt} \Big|_{\text{diff}} = \frac{dn_E}{dt} \Big|_{\text{diff}} = D(n_\alpha - n_E)$$

The "diffusion constant" D corresponds, in the one-dimensional protein crystal, to Fick's constant:

$$D = 2D_F/g^2$$

In two-dimensional and in noncrystalline cases the derivation is much the same, D is proportional to D_F ; the proportionality factor, however, is more complicated according to the geometry. A quantitative treatment should include in addition an analysis of the surface kinetics and surface diffusion.

Acknowledgment

Criticism, stimulus, and liberty for thought at the Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie made this work possible.

Bibliography

- [1] J. Bernstein and A. Tschermak, *Pflüger's Arch. Physiol.* **112**, 439 (1906); A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, *J. Physiol. London* **117**, 500 (1952).
- [2] B. Katz, *Nerve, muscle, and synapse* (McGraw-Hill, London, 1966).
- [3] J. Skou, *Quart. Rev. Biophys.* **7**, 401 (1975); L. E. Hokin, *Trends Biochem.* **1**, 233 (1976).
- [4] P. Glansdorff and I. Prigogine, *Structure, stabilité et fluctuations* (Masson, Paris, 1971); G. Nicolis and I. Prigogine, to be published.
- [5] D. Nachmansohn and E. Neumann, *Chemical and Molecular Basis of Nerve Activity* (Academic Press, New York, 1975).

[6] T. L. Rosenberry, *Adv. Enzymol.* **43**, 103 (1975).

[7] I. Silman, *Trends Biochem.* **1**, 225 (1976).

[8] J.-P. Changeux, in *Handbook of Psychopharmacology*, L. L. Iversen et al., Eds. (Plenum Press, New York, 1975), Vol. 6, p. 235.

[9] R. Hunt, *Am. J. Physiol.* **45**, 197 (1918).

[10] B. Katz and R. Miledi, *Proc. Roy. Soc. B* **192**, 27 (1975); H. C. Hartzell, S. W. Kuffler, and D. Yoshikami, *J. Physiol. London* **251**, 427 (1975); M. Kordaš, *J. Physiol. London* **270**, 133 (1977).

[11] W. Betz and B. Sakmann, *J. Physiol. London* **230**, 673 (1973).

[12] See, e.g., Ref. [33].

[13] J.-P. Changeux, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **58**, 2063 (1967).

[14] J.-P. Changeux et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **67**, 1241 (1970); R. Miledi et al., *Nature* **233**, 599 (1971); **299**, 554 (1971).

[15] H. Sugiyama et al., *FEBS Lett.* **35**, 124 (1973).

[16] H. P. Rang, *Quart. Rev. Biophys.* **7**, 283 (1975).

[17] A. Karlin, *Life Sci.* **14**, 1385 (1974).

[18] J.-P. Changeux et al., *Cold Spring Harbour Symp.* **40**, 211 (1976).

[19] E. Neumann, D. Nachmansohn, and A. Katchalsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **70**, 727 (1973).

[20] D. Hilbert and W. Ackermann, *Grundzüge der theoretischen Logik*, 3. Aufl. (Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1949).

[21] J. Gautron and V. Gisiger, *C. R. Ac. Sci. Paris D* **283**, 1505 (1976); G. B. Koelle and J. S. Friedenwald, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **70**, 617 (1949).

[22] T. Förster, *Fluoreszenz organischer Verbindungen*. (Vandenhoeck and Ruprecht, Göttingen, 1951).

[23] W. Vaz, K. Kaufmann, and A. Nicksch, *Analyt. Biochem.* **83**, 385 (1977).

[24] K. Kaufmann and T. L. Rosenberry, unpublished observations.

[25] Y. Dunant et al., *J. Neurochem.* **23**, 635 (1974).

[26] Y. Dunant et al., *Nature* **252**, 485 (1974).

[27] K. Kaufmann, *Naturwissenschaften* **64**, 371 (1977).

[28] B. Katz and R. Miledi, *J. Physiol. London* **224**, 665 (1972).

[29] W. Leuzinger and M. Schneider, *Experientia* **28**, 256 (1972).

[30] M. K. Jain et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **51**, 192 (1973).

[31] M. K. Jain, *The Bimolecular Lipid Membrane: A system* (Van Nostrand Reinhold, New York, 1972).

[32] M. Eigen et al., in *The Neurosciences: Second Study Program*, F. O. Schmitt et al., Eds. (Rockefeller University Press, New York, 1970), p. 685; E. Grell et al., *Membranes* **3**, 1 (1975); G. Semenza and E. Carafoli, Eds., *Biochemistry of Membrane Transport* (Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1977).

[33] S. B. Hladky and D. A. Haydon, *Quart. Rev. Biophys.* **5**, 187 (1972); E. Neher and B. Sakmann, *Nature* **260**, 799 (1976).

[34] J. Del Castillo et al., *Science* **153**, 185 (1966).

[35] J. S. Lwebuga-Mukasa, S. Lappi, and P. Taylor, *Biochem.* **15**, 1425 (1976).

[36] P. H. Richter and M. Eigen, *Biophys. Chem.* **2**, 255 (1974); G. Adam and M. Delbrück, in *Structural Chemistry and Molecular Biology*, A. Rich and N. Davidson, Eds. (Freeman, San Francisco, 1968).

[37] T. M. Jovin et al., *J. Cell. Biol.* **70**, A173 (1976); R. Bonner et al., *Nature* **263**, 429 (1976).

[38] E. Neumann, T. L. Rosenberry, and H. W. Chang, to be published in *Neuronal Information Transfer*, A. Karlin et al., Eds. (Academic Press, New York, 1978).

[39] H. W. Chang and E. Neumann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **73**, 3364 (1976).

[40] R. E. Sheridan and H. A. Lester, *J. Gen. Physiol.* **70**, 187 (1977).

[41] A. Sobel, T. Heidmann, and J.-P. Changeux, *C.R.H. Ac. Sci. Paris D* **285**, 1255 (1977).

[42] J. Koutecky, private communication; J. Bernhard and E. Neumann, *Proc. VI Intern. Meet. Soc. Neurochem.*, Copenhagen, 1977, p. 159.

Received January 10, 1978

Accepted for publication January 31, 1978

e 3) Proof

of the Mechanism of
the Cholinergic Synapse

1980

The Induction of Ion Channels Through Excitable Membranes by Acetylcholinesterase

K. Kaufmann

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, D-3400 Göttingen-Nikolausberg

I. Silman

Department of Neurobiology, The Weizmann Institute of Science, Rehovot-Israel

It has been established that acetylcholine (ACh) is rapidly hydrolysed by acetylcholinesterase (AChase, EC 3.1.1.7) at cholinergic membranes during the process of synaptic transmission [1]. Therefore, the investigation of the effect of ACh on the conductivity of bilayer lipid membranes in the presence of AChase may be useful to understand the involvement of this enzyme in the conduction process [2, 3].

We have recently found [4] that various molecular forms of AChase [5], purified from electric-organ tissue of *Electrophorus electricus* by affinity chromatography [6, 7], interact with liposomes prepared from phospholipids such as dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC), sphingomyelin, and phosphatidylserine, which have been demonstrated to be present in electroplax membranes [8]. Association has been demonstrated both by photon energy transfer [9] and by sucrose gradient centrifugation according to [10]. Thus, DPPC fully binds tailed forms, 14 S and 18 S AChase, up to ionic strengths corresponding to 1 M NaCl, while partial binding is observed of 11 S AChase, the catalytic subunit tetramer which is devoid of the tail [4].

Black-film lipid membranes were made according to [11, 12] using 1- α -phosphatidylcholine type II-S from soybean (SIGMA),

a lipid mixture. The formation of bilayers at 20–22°C in KCl or NaCl solutions buffered at pH 6.8–7.5 (data presented are for 1 M KCl and pH 7.4) was controlled by measurement of conductivity and capacitance. It is known [12] and was confirmed by us, that ACh, applied to such membranes under our conditions, has no effect on ion conduction.

Tailed 14 S + 18 S AChase was added in amounts of 10^{-6} g or below, corresponding to ca. 10^{-11} moles of active sites [7], to one of the two electrolyte compartments. Incorporation of AChase into the corresponding monolayer was controlled by the resulting increase in surface pressure.

No conductance changes were observed in the absence of ACh. However, after addition of (unstirred) 5×10^{-6} M acetylcholine chloride (SIGMA), channels of amplitude $(2.2 \pm 0.2) \times 10^{-10} \Omega^{-1}$ appeared reproducibly. Slow channels of lifetime 50 ms, taken from the lifetime distribution, were usually composed of faster channels following each other "in queue", i.e., with silent interruptions at (and possibly below) the experimental time resolution of 0.5 ms. In addition, and most often, we saw fast events below 1 ms, sometimes as "bursts" of high frequency. Examples are collected in Fig. 1. Membrane potentials attracting

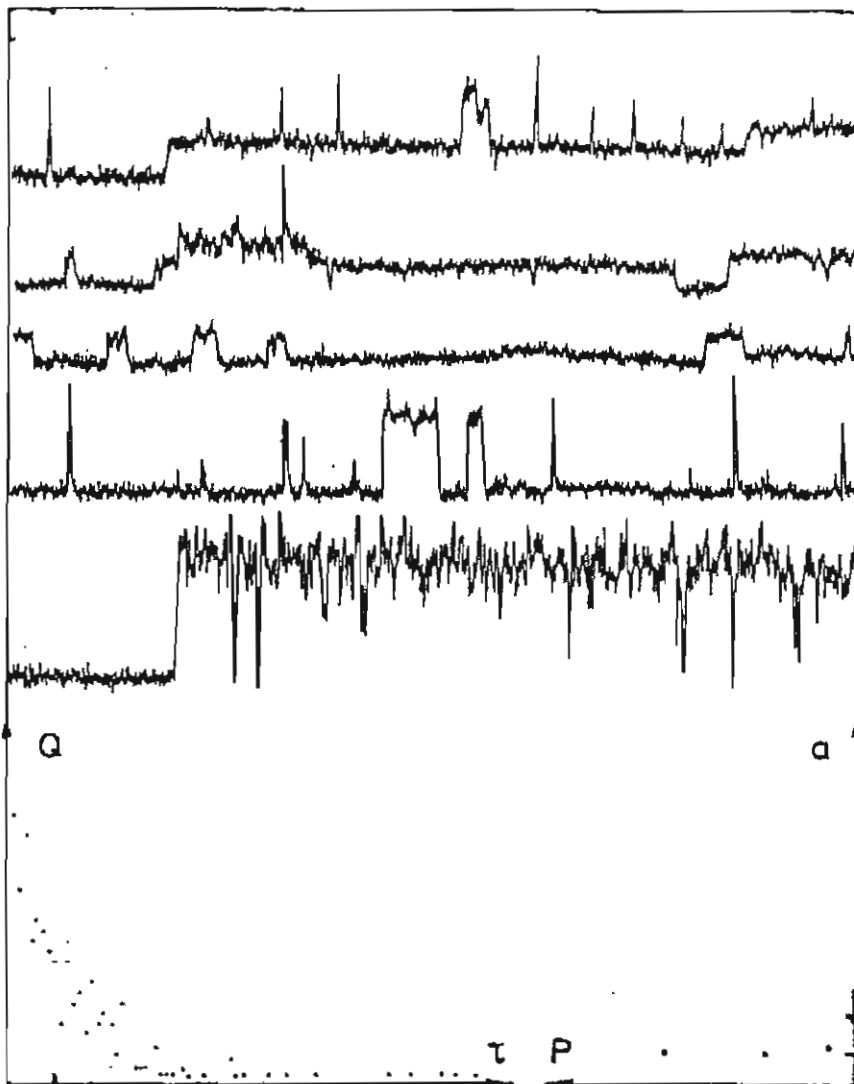


Fig. 1. Acetylcholine-induced channels through the elementary membrane [3] lipid bilayer & acetylcholinesterase. The channel conductivity $2 \times 10^{-10} \Omega^{-1}$ in 1 M KCl is indicated top left (□) and as ordinate in the amplitude histogram $P(a)$ of a queued-up single-channel state; the abscissa of its apparent lifetime histogram $Q(\tau)$ indicates the time scale of 50 ms (—). From top to bottom: superimposed channels of long lifetime up to many seconds, below 1 ms fast-kinetic channels show up, too; fast-kinetic channels tend to queue-up; queued-up single-channel state; fast-kinetic and queued-up two-channel states; fast-kinetic [26] channels of fourfold conductivity

ACh⁺ to the surface increased the response. Little or no activity was seen when ACh was added to the electrolyte compartment on the other side of the bilayer. Corresponding results were obtained for K⁺, Na⁺; for soybean, dioleoyl, and other lecithins; for 18 S, 14 S, 11 S AChase; as well as for varied quantities.

Channels for monovalent cation conductance, predicted [13] and verified [14] at cholinergic membranes, exhibit an elementary event in excitation not only at synaptic but also at axonal membranes [15] with a probability related to the deterministic "macroscopic" ion permeability [16]. The lifetimes and amplitudes for the ion

channels induced by ACh acting on AChase in vitro are very similar to those observed in vivo.

A possible mechanism for channel opening may involve ACh hydrolysis by AChase. This may rapidly produce a local pH decrease [16a] which may, in turn, shift the phase transition temperature [17] of the lipids by protonation of the head group favouring electrostatic transition to a state of different symmetry [18]. In fact, similar conductance increases have already been reported at the lipid phase transition [19]. It is also of interest that Podleski and Changeux [20] earlier reported an ACh-induced depolarization of the innervated membrane of the electroplax which they ascribed to a local pH decrease by enzymic hydrolysis of the agonist by AChase.

Whatever the relationship of AChase to the bungarotoxin-binding receptor [21] may be, our data clearly demonstrate that AChase has the capacity to induce ion channels which are very similar phenomenologically to those seen in vivo. AChase [22, 23] may thus play a direct role [24] in producing ACh-induced conductance changes at some of the numerous loci [22] where it occurs in vivo.

Hermann Träubel was on the way [25], but left us just four years before we arrived. The third of July is his day.

Supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft and the Muscular Dystrophy Association of America.

Received August 19, 1980

1. Nachmansohn, D.: Chemical and Molecular Basis of Nerve Activity. New York: Academic Press 1959; Katz, B.: Nerve, Muscle, and Synapse. London: McGraw-Hill 1966; Changeux, J.-P.: Mol. Pharmacol. 2, 369 (1966)
2. Del Castillo, J., et al.: Science 153, 185 (1966); Leuzinger, W., Schneider, M.: Experientia 28, 256 (1972); Jain, M.K., Mehl, L.E., Cordes, E.H.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 51, 192 (1973)
3. Kaufmann, K.: Int. J. Quant. Chem. 72, Suppl. 2, 169 (1977)
4. Kaufmann, K., Silman, I.: Neurochem. Int. 2, 205 (1980)
5. Rieger, F., et al.: Eur. J. Biochem. 34, 539 (1973); Dudai, Y., et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA 69, 2400 (1972)
6. Dudai, Y., Herzberg, M., Silman, I.: ibid. 70, 2473 (1973)
7. Dudai, Y., et al.: Biochim. Biophys. Acta 268, 138 (1972)

321

8. Rosenberg, P., et al.: *J. Neurochem.* 29, 561 (1977)
9. Vaz, W., Kaufmann, K., Nicksch, A.: *Analyt. Biochem.* 83, 385 (1977)
10. Watkins, M.S., Hitt, A.S., Bulger, J.F.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 79, 640 (1977)
11. Montal, M., Müller, P.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 69, 3561 (1972); Rohcim, G., Kolb, H.A.: *J. Membr. Biol.* 38, 99 (1978)
12. Schindler, H., Quast, U.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 77, 3052 (1980)
13. Katz, B., Miledi, R.: *J. Physiol. (London)* 224, 665 (1972)
14. Neher, E., Sakmann, B.: *Nature* 260, 799 (1976); Sakmann, B., Patlak, J., Neher, E.: *Ibid.* 286, 71 (1980)
15. ConL, F., Neher, E.: *ibid.* 285, 140 (1980)
16. Hodgkin, A.L., Huxley, A.F.: *J. Physiol. (London)* 117, 500 (1952)
- 16a. Silman, I., Karlin, A.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 58, 1664 (1967); Katchalski, E., Silman, I., Goldman, R.: *Adv. Enzymol.* 34, 445 (1971)
17. Träuble, H., in: *Structure of Biological Membranes*, p. 509 (eds. Abrahamsson, S., Pascher, I.). New York: Plenum Press 1977
18. Janiak, M.J., Small, D.M., Shipley, G.G.: *J. Biol. Chem.* 254, 6068 (1979)
19. Antonov, V.F., et al.: *Nature* 283, 585 (1980); Boheim, G., Hanka, W., Eibl, H.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 77, 3403 (1980)
20. Podleski, T.R., Changeux, J.-P.: *Science* 157, 1579 (1967)
21. Changeux, J.-P., Kasai, M., Lee, C.-Y.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 67, 1241 (1970)
22. Silver, A.: *The Biology of Cholinesterases*. Amsterdam: North-Holland 1974
23. Rosenberry, T.L.: *Adv. Enzymol.* 43, 103 (1975); Silman, I.: *TIBS* 1, 225 (1976); Massoulié, J.: *ibid.* 5, 160 (1980)
24. Kaufmann, K.: *Habilitationsschrift*. Univ. Göttingen 1980; *Neurochem. Int.* 2, 111 (1980)
25. Träuble, H.: *Naturwissenschaften* 58, 277 (1971)
26. Eigen, M., in: *Nobel Lectures Chemistry 1963-1970*, p. 170. Amsterdam: Elsevier 1972

322

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



URKUNDE

über die Erteilung des

Patents

Nr. 30 28 569

Bezeichnung:

Biophysikochemische Anordnung, Verfahren zu ihrer
Herstellung sowie Fühler mit einer solchen Anordnung

Patentinhaber:

Kaufmann, Konrad, Dipl.-Phys. Dr., 3400 Göttingen, DE

Erfinder:

gleich Inhaber

Tag der Anmeldung: 28.07.1980

München, den 22.03.1990

Der Präsident
des Deutschen Patentamts

Dr. Häußer



Diego, May 1980, just before the mechanism of
acetylcholine in the synapse was proven. With
M. Eigen, D. Nachmansohn (center), J. Silman, J.-P. Changeux (r),



Photograph 1. Front row T.B. Wilson, Hai Won Chang, H. Mautner, M. Eigen, D. Nachmansohn, S. Ochoa, E. K...

B23

e.g.) Original

submitted to Rudolf Riegler
1999

on the Break-Through in
Catalysis

The Fluctuating Synapse

Konrad Kaufmann
Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie D-37070 Göttingen

The mechanism of synaptic transmission by acetylcholinesterase-induced membrane excitation (1980) established the entropy laws as true cause of electrical excitation (1988). These entropy laws unify catalysis & nerve excitation (2001), separated hitherto by electro-chemical view-points from 3D on 2D hydration layers. Both single enzymes and bilayer membranes, in spectroscopy or patch-clamp, do fluctuate channel-like (1999). The synapse fluctuates obeying Boltzmann-Einstein laws. ACh excites enzyme & membrane by 2D entropy. Interestingly, synaptic networks only conserve the excitation entropy by three *First Principles a priori* predicting synaptogenesis and creative functions of the brain.

On Entropy in 2D

1. Biological excitations evolve with excitable hydration layers.
2. Excitable interfacial hydration layers are ubiquitous in biological systems.
3. The laws of these layers control hydrated molecules, enzymes, membranes.
4. The only fundamental physical laws applicable to aqueous layers are thermodynamic.
5. Hydration layers do possess proper eigen-entropy in 2D two macroscopic dimensions in space.
6. Equilibrium layers are excitable inevitably due to the laws of entropy, forces, fluctuations.
7. Biological excitations originate from 2D physical entropy and its consequences.
8. Einstein's unified theory of entropy $S(n_i)$, forces dS/dn_i , fluctuations $d^2S/dn_i dn_j$ applies.
9. Inseparably, all observables n_i of $S(n_i)$ couple in biological excitations.
10. No biological excitation is therefore only due to one view-point of observation.

On Nerve Excitation

11. All biological excitations are in all n_i , e.g. electrical chemical optical* mechanical simultaneously.
12. Nerve membrane excitation is simultaneously electrical chemical mechanical optical* (*if labelled).
13. Catalytic surface excitation is simultaneously chemical optical* electrical best seen in extended 2D
14. Single hydrated molecule excitation is therefore simultaneously optical* chemical conformational.
15. Membranes therefore are excitable not only electrically but for all n_i : mechanical chemical optical*
16. The physical laws of nerve excitation are given by membrane bilayer entropy $S(n_i)$.
17. The ubiquity of membrane signals & noise in patch clamp is due to the ubiquity of its origin $S(n_i)$.
18. Nerve excitation is by $dS < 0$ by any sensory dn_i , propagation by dS/dn_i , fluctuations $d^2S/dn_i dn_j$.
19. Reversible forces conserve entropy by propagation. Coupling of all dn_i is due to $dS = 0$ propagation
20. The equilibrium fluctuations of all n_i observe $d^2S/dn_i dn_j$ due to Boltzmann's law $S = k \log W(n_i)$.

On Single Molecules and Quantum Mechanics

21. Single hydrated molecules in biology fluctuate alike membranes due to Boltzmann's law in 2D.
22. One aspect only (n_i) is observed by electrodes, photo diodes, reaction assays, mechano sensors.
23. Electrical is as optical or chemical excitability in hydration layers due to respective 2D entropy.
24. Single molecules fluctuate as membranes in all their observables therefore alike, e.g. channel-like.
25. Spectra, quantum yield, conformation (folding), electric currents, catalysis have to fluctuate alike.
26. The spectral fluctuations demonstrate that the QM Hamiltonians fluctuate governed by entropy.
27. The Einstein-Bohr controversy on the origin of quantum fluctuations is by these facts decided.
28. $dn_i dn_j$ -cross-correlations to spectral jumps unambiguously approve Einstein's position on QM.
29. Schrödinger already suggested for the action $S = K \log \psi$, $S = S$ (Hamiltonian, ...) as origin of QM.
30. Boltzmann already suggested the action to correspond to the entropy. $S(n_i)$ does control QM.

On the Origin of Catalysis

31. Single enzyme reactions in biology fluctuate alike membranes due to Boltzmann's $S = k \log W$.
32. Catalysis originates from the chemical aspects of fluctuating 2D transition states seen from 3D.
33. Reactive adsorbants inducing critical 2D fluctuations appear as "specific substrates" from 3D.
34. Hydration layers that are induced critical by reactive adsorbants appear as "specific catalysts".
35. Physical laws constructed from 2D entropy appear mysterious (or "alive") from 3D view-points.
36. Einstein's fluctuation-dissipation relation predicts 2D fluctuation - 3D rate relation for reactions.
37. The paradoxon of both specific and efficient catalyses is solved for critically excitable H_2O layers.
38. All aqueous catalyses by excitable hydration layers depends on all n_i , notably on protonation nH^+ .
39. The boiling-water-analagon of specificity in fast catalysis exemplifies the paradoxon's solution.
40. Biological excitations are thus inevitable if entropy laws hold, that is, if no perpetuum is possible.

Physics of Synapse and Brain

41. The unified origin of catalysis & membrane excitation is testable at cholinergic synaptic catalysis.
42. The MUSIC analagon exemplifies how 2D membrane entropy is excited by protein "instruments".
43. Three First Principles of cortex follow exactly from entropy conservation in synaptic 2D networks.
44. The first principle associates ("And").
45. The second principle discriminates ("Or").
46. The third principle ignores ("Not").
47. All brain cortices are by consequence of uniform structure, specific memory & creative function.
48. And-axons, Or-synapses, Not-topologies have thus evolved as observed in cerebral cortices.
49. The laws of excitable hydration layers thus originate the First Principles of the creative brain.
50. The evolution of biological excitations is controlled by Einstein's physics for excitable H_2O layers.

On the Physical Origin of Catalysis

Konrad Kaufmann

Medicinsk Fysik, Karolinska Institutet, Stockholm

Abstract

A new theory of catalysis is deduced. It is the consequence of the second law of thermodynamics. Applied to the two macroscopic dimensions at molecular interfaces, the theory unifies the origin of electrical and chemical excitations at biological membranes and enzymes. It generalises membrane theory to reactive adsorbants at macromolecules and includes their hydration layers. This new theory is evident, given the second law, and sufficient, explaining the hitherto mysterious specificity and efficiency in catalysis. These inevitably result simultaneously, whenever the adsorption-induced state of the interface is "close" to a critical state. In such cases, the reactive adsorbant appears as specific substrate, and the fluctuating interface as efficient catalyst. Catalysis is thus caused by the simultaneous sensitivity and fluctuation strength induced by substrates. The dramatic molecular fluctuations observed recently are expected in this entropy-based theory of catalysis, but inexplicable by previous energy-based transition state theories. The striking similarity of the chemical to the electrical fluctuations at enzyme and membrane noise is expected by necessity. Single molecule spectroscopy therefore discovered crucial confirmation of the unified physical origin of the fundamental chemical and electrical excitations in life. The history of theories of catalysis and of membrane excitation in review appears as a long detour. Berzelius' unifying electrochemical definition of catalysis by hidden heat, "else dormant at these temperatures", was close to the truth. Erroneously, the pore models for electrical excitations separated the theory, assuming instead of the thermodynamic the experimental view-point of electrodes. The theories of catalysis correctly kept the concept of entropy and contact surfaces. Specificity and efficiency of the substrate catalysis though remained mysterious even in transition state theory. This was due to the absence of insight into Boltzmann's law of the heat at interfaces. The predictions by Einstein are reviewed and extended. The laws of catalysis are in this way derived and seem to solve this first of the mysteries of life.

327

Berzelius, Boltzmann, Einstein, and the Theory of Catalysis
in the Light of Single Molecule Spectroscopy

Konrad Kaufmann

in the Light of Single Molecule Spectroscopy

Mantred Eigen gewidmet

Konrad Kaufmann

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
D-37018 Göttingen

Abstract.

Berzelius was closer to the truth about the origin of catalysis than many a later theory. Light, heat, electricity, followed by contact potentials and the hidden origin of catalysis, were in right place of order, as we see today by single enzyme and single reaction molecule spectroscopy. Had Boltzmann's formulation of the Second Law been available, and Einstein's construction principle of physical law, making impossible any perpetuum mobile, the theory of catalysis and of electrical excitation in biology could have avoided a long detour. It turns out that the entropy of the macroscopic two dimensions "2D" of aqueous interfaces has consequences for observations from 3D view-points, that render electrical and catalytic excitations two sides of the same coin: the heat of interfaces. The side that shows up depends on the experiment done in 3D: the reaction kinetic or the electrodic view-point. The 2D entropy, reversible forces, and fluctuations appear, from the electrode view-point, as receptors, signals, and electrical noise, while in the presence of reactive adsorbants, seen from the reaction kinetic bulk view-point, appear as both specific and efficient catalysis, solving this paradoxon for the first time, optimally in the case of adsorption-induced critical state. Berzelius 1835, Boltzmann 1866, and Einstein 1902, 1905, 1910 are recalled. On this theoretical basis, the theory of heat, six scientific theses are to be proven, on

1. how physics in 2D predicts biological excitations;
2. how entropy, forces, fluctuations explain cause, signals, noise of biological excitations;
3. how molecular mechanisms in pre-physical theories arise that do not exist;
4. how membrane receptors, impulses, channel-like noise appear in patch-clamp recording;
5. how enzyme specificity, catalytic rate, and reaction noise originate;
6. how single molecule spectroscopy falsifies molecular but confirms this theory.

I conclude that Boltzmann-Einstein-type theory is the only physics that applies to single-molecule spectroscopy, and isolated molecular mechanisms do not exist.

Introduction

At the turn of the century, two hundred years ago, a sensation went through Europe. In the scientific circles, the controversy between Galvani and Volta, between *electricitta animale* or contact potentials, as origin of the just discovered electrical excitation of nerve, was alive. From Italy via France, Germany, England, it had long reached Denmark and Sweden. Everyone took position. While Galvanism was to survive for a century at least, the physicists of that time of natural philosophy had quickly seen the point.

So did a bright young man of 23 who, having graduated in Uppsala, reviewed in a second thesis the state of the art, in a little booklet

Afhandling om Galvanismen

published in Stockholm 1802. He was to become, with his *Lärbok i Kemien* translated in virtually all languages of Science, the father of European chemistry, and of the Karolinska Institutet to be founded. The first lines in his first book already are characteristic for his later work on catalysis, and of that unifying imagination we may have lost today, relating taste and electricity in Galvanism then, and later electricity and heat and light in catalysis:

“Det har snart et half århundrade varit bekant, at, då tvänne stycken af olika metaller läggas på hvar sin sida af tungan, så at de utom tungspetsen råkan hvarandra, en egen skarp, stickande och ofta syrlig smak upkommer. J.G.SULZER, son försökte at upställa en teori om smaken, så vidt den tilhör tungan, förklarade detta försök af en egen darrande rörelse, som upväckes vid beröringsögonblicket i en eller bägge af metallstyckena, och meddelas åt tungans nerver. Man nöjde sig med denna sörklaring och uraktlät alla vidare forskningar härom, til dess den namnkunnige GALVANI år 1791 gjorde sina försök med djurelectriciteten bekanta ...”

In 1835, now aged 56, Jöns Jacob Berzelius became the first to properly describe, and to introduce the name of, Katalys, catalysis.

Today, we see in this same institute, at the turn of this century, catalysis on the single molecule level, and Berzelius' statement on its hidden powers, related to light and heat and electricity, has more truth than many a later theory.

The beautiful, channel-like fluctuations in reaction steps and conformations, seen today, have no place in molecular channels, static transition states, energy landscapes, induced fit or allostery, and molecular simulations based on sequence data even with the best intuition for reactions and channels, cannot deal with these fluctuations, with the crucial water at catalytic sites, its heat, the role of light, and the diverging electrical many-body Coulomb interactions somehow fundamental and still strange to these fluctuations.

Whose entropy is it, that is responsible for the dramatic fluctuations now evident in single molecules during biological function? Which role is left for energy and barriers, except to fluctuate? How could Berzelius, long before Boltzmann and Einstein taught how to apply the Second Law, come to state the nature of catalysis?

Sag far förfälgit at kalla den hogsans katolyfiska
kraft, och fördelningⁱⁿ genom ~~den~~ Katolys, liksom
vi kalla fördelningⁱⁿ genom regentia Analys:

Fig.3.

Berzelius' introduction of the name of catalysis. Original in the Kungliga Vetenskapsakademien, under Berzelius "Årsberättelse om framstegen i fysik och kemi afgiven den 31 mars 1835. Stockholm 1835."

"Jag har förslagit at kalla den kroppar katalytiska Kraft, och föredelning den-genom Katalys, liksom vi kalla föredelning genom reagentia Analys."

„Die katalytische Kraft scheint eigentlich darin zu bestehen, daß Körper durch ihre bloße Gegenwart, und nicht durch ihre Verwandtschaft, die bei dieser Temperatur schlummenden Verwandtschaften zu erwecken vermögen, so daß zufolge derselben in einem zusammengesetzten Körper die Elemente sich in solchen anderen Verhältnissen ordnen, durch welche eine größere elektrochemische Neutralisierung hervorgebracht wird.“

„Sind unsere oben angeführten Ideen gegründet, daß die chemischen Verbindungen von den elektrischen Beziehungen der Grundstoffe bedingt werden, so ist es klar, daß diese katalytische Kraft in einem Einfluß auf die Polarität der Atome bestehen muß, welche sie vermehrt, vermindert oder verändert, und daß sie also im Grund auf erregten elektrischen Verhältnissen beruht, von deren innerm Verlauf wir uns gegenwärtig keine wahrscheinliche Vorstellung machen können.“

Jons Jacob Berzelius 1835 and 1847

Swedish original. German translation by Friedrich Wöhler. No authorised translation into English available at this time. For further reading, please, consult A.Mittasch und E.Theis: "Von Davy und Döbereiner bis Deacon, ein halbes Jahrhundert Grenzflächenkatalyse", Berlin 1932; Jan Tröfast: "Perspectives in Catalysis. In commemoration of Jöns Jacob Berzelius", 1979; and Carl Gustaf Bernhard: "Avec Berzelius en France parmi ses génies et ses volcans éteints", Oxford 1985.

Antheil daran nimmt.“ Dieser Ausspruch findet sich bemerkenswerterweise — unter der Teilüberschrift „Die katalytische Kraft“ — in dem Kapitel „Elektrizität“¹, und daran anschließend werden die bekannten Zündversuche mit Platinschwamm oder Platinmohr, die Oxydation von Alkohol zu Essigsäure und die Zerlegung von Wasserstoffsperoxyd angeführt; dann heißt es weiter: „Ich werde in dem folgenden sehr merkwürdige Beispiele von dieser Vis occulta abhandeln, welche nicht allein von Körpern ausgeübt wird, die dabei unverändert bleiben, sondern auch von solchen, die dabei selbst verändert oder zerstört werden, wiewohl bei diesen letzteren schwer zu unterscheiden ist, was eine Wirkung dieser Kraft oder Folge von gewöhnlichem durch Vereinigungsstreben entstandenen Austausch von Bestandtheilen ist.“ BERZELIUS rechnet hierher unter anderem die alkoholische Gärung und die Bildung von Äther aus Alkohol in Gegenwart von Schwefelsäure und weist dann, wie er es 1835 schon getan hatte, wiederum auf die lebenswichtige und ungemein vielseitige Rolle der Katalyse in der organischen Natur. Schließlich gibt er noch seiner Vermutung über das Wesen der Katalyse in folgenden Worten Ausdruck:

„Sind unsere oben angeführten Ideen gegründet, daß die chemischen Verbindungen von den elektrischen Beziehungen der Grundstoffe bedingt werden, so ist es klar, daß diese katalytische Kraft in einem Einfluß auf die Polarität der Atome bestehen muß, welche sie vermehrt, vermindert oder verändert, und daß sie also im Grund auf erregten elektrischen Verhältnissen beruht, von deren innerem Verlauf wir uns gegenwärtig keine wahrscheinliche Vorstellung machen können.“

Daß die lebenden Organismen das wichtigste Betätigungsfeld katalytischer Agenzien bilden, hat BERZELIUS noch nachdrücklicher als an der obengenannten Stelle etwas später in der gleichen Auflage seines Lehrbuches, Bd. 4², ausgeführt, wo er in der Einleitung zur „Pflanzen- und Thierchemie“ über „die in lebenden Körpern wirkenden Umstände, wodurch die einer jeden besonderen Art von Pflanzen und Thieren angehörenden eigenen Stoffe gebildet werden“, spricht und zunächst das allgemeine Problem des Lebens mit den Worten kennzeichnet: „Die innewohnende Kraft, welche unter den dazu erforderlichen Einflüssen bestimmt, daß der von außen aufgenommene Nahrungstoff zu der Art von Pflanze oder Thier wird, von welcher der Same oder das Ei herrührte, ist das Rätsel des Lebens, welches wir niemals lösen werden. Wie

¹ In der ersten Auflage, 3, 77 (1827), ist die elektrochemische Theorie der Verwandtschaft in dem kurzen Satze zusammengefaßt: „Jede chemische Wirkung ist also, ihrem Grunde nach, ein elektrisches Phänomen, das auf der elektrischen Polarität der Partikel beruht.“

² BERZELIUS, Lehrbuch der Chemie (5. Aufl., deutsch 1847), Bd. 4, S. 53.

Dynamiskerna.

Ljuset

Det allvariga kemiska inflytandet
kropparnas egenskaper i olika ljusförhållanden
i mörkhet.

Den prismatiska färgbildningen och spek-
tulen i verkningsområdet af det bärta ljuset.

Värmet

Ämnen
Förändring af ljus till värme.

Strålade värme

Strålad värme.

Värmens verkan på färgämnen
Temperatur

Fröta värme

Ägent värme

Värme värme

Bränsleformigt flytande tillstånd

Luftformigt flytande tillstånd.

Permanenta gaser.

Löslösliga gaser

Oslösliga gaser.

Luft.

Sublimation och sublimation

Äfverströmning.

Gasers dilatationscoefficienter.

Gasers diffusionscoefficienter

Hvaras atomistiska constitution

Antalet atomer i hvar atom för hvar atom

Äfverströmning

Värmens verkan på färgämnen

Electricitet

Franklins teori om

Electricitet

Electricitet

Electromagnetiska fenomenen

Thermo-magnetiska fenomenen.

Den hydroelectriska fenomenens kemiska
verkningsområden.

Genförelser om orsakerna till dessa fenomen.

Electrochemiska teorier

Den katalytiska krafterna.

Kemiska egenskaper om Electricitetens
utveckling.

Kontopp

Janis Krenkows
463-4757

Ljuset

Dess allmänna kemiska inflytande
kroppars egenskap af blisva lysander
i mörket

Den prosomaliska färgbilder och
olegheten i verkningar af dess bäcke andar

Wärmet

Färvandling af ljus till värme

Strälände värme

Stadnadit värme

Varmete verkar på sammanhangs kraften

Temperatur

fritts värme

Egentligt värme

Bundt värme

Droppformigt flytande tillstånd

Luftformigt flytande tillstånd

Permanent gaser

Coercibba gaser

Obeständiga gaser

auga

Destillation och Sublimation

Afdunsting

Gazers dilatations coefficienter

Gazers diffusibilitet

Deras atomistiska constitution

Latent värme i bestända förhåttanda
avficiell hold

Varmets verkan på foreningskraften

Electricitet.

Franklins teori derom

Elektriska Stapeln

Elektriska Strömmen

Elektromagnetiska fenomen

Thermo-magnetiska fenomen

Den hydroelectriska strommens

kemisko verkningar

...ninger om ..faken till dessa fenomen

Electrochemiska teorien

Den Katalytiska kraften

Historiska upgifter em Electricitetläre utveckling.

Fig.6. Transcription of Fig.5.

$$\int_{t_1}^{t_2} \frac{m c^2}{2} dt \quad \text{von} \quad \int_{t_1}^{t_2} \frac{m c^2}{2} dt$$

nur um eine endliche Größe verschieden sein und der Quotient

$$\frac{\int_{t_1}^{t_2} \frac{m c^2}{2} dt}{\int_{t_1}^{t_2} \frac{m c^2}{2} dt}$$

sich um so mehr der Einheit, also sein Logarithmus der Null nähern, je mehr man $t_2 - t_1$ und mit ihm die beiden Integrale wachsen läßt, also je genauer man die mittlere lebendige Kraft nimmt; sind jedoch die beiden Grenzen von $\iint (\delta Q / T) dk$ verschieden, so übertrifft das eine Integral das andere im allgemeinen eine endliche Anzahl mal, es ist daher auch ihr Quotient und dessen Logarithmus trotz des unendlichen Anwachsens beider eine endliche Zahl. Es ist diese Auseinandersetzung eigentlich nichts weiter, als die mathematische Präzisierung des Satzes, daß man die Bahnen, falls sie in keiner endlichen Zeit geschlossen sind, doch in einer unendlichen Zeit als geschlossen ansehen darf.

Man sieht leicht, daß unsere Schlüsse von der Bedeutung der darin vorkommenden Größen in der Wärmelehre vollkommen unabhängig sind und daher zugleich ein Theorem der reinen Mechanik beweisen, welches dem zweiten Hauptsatze gerade in derselben Weise entspricht, wie das Prinzip der lebendigen Kräfte dem ersten; es ist dies, wie ein Blick in unsere Rechnungen lehrt, das Prinzip der kleinsten Wirkungen, jedoch in einer etwas allgemeineren Form, in der es etwa so ausgesprochen werden kann:

„Wenn ein System von Punkten unter dem Einfluß von Kräften, für die das Prinzip der lebendigen Kräfte gilt, beliebige Bewegungen macht, und dann allen Punkten eine unendlich kleine lebendige Kraft zugeführt wird und alle gezwungen werden sich auf unendlich nahen Kurven zu bewegen, so ist $\delta \Sigma (m/2) f c ds$ gleich der Summe der zugeführten lebendigen Kraft, multipliziert mit der halben Zeit, während der die Bewegung geschieht, wenn die Summe der Produkte

aus den Verschiebungen der Punkte, ihren Geschwindigkeiten und den Kosinus der Winkel beider für beide Grenzen gleich sind, z. B. die neuen Ausgangspunkte in den durch die alten Grenzpunkte gelegten Normalebenebenen der alten Bahnen liegen.“

Dieser Satz gibt, wenn man die zugeführten lebendigen Kräfte und die Variation der Grenzen gleich Null setzt, das Prinzip der kleinsten Wirkungen in seiner gewöhnlichen Form.

Man könnte das Problem auch umgekehrt auffassen; es würde dann, wenn man den zweiten Hauptsatz als theoretisch und experimentell bereits hinlänglich begründet ansähe oder gar, wie Zeuner in seiner neuen Auflage der mechanischen Wärmetheorie die Temperatur als den integrierenden Divisor des Differentialausdrucks δQ definierte, die gegebene Ableitung den Beweis liefern, daß der reziproke Wert der mittleren lebendigen Kraft eines Atoms integrierender Faktor von δQ ist und daher die Temperatur gleich dem Produkt dieser mittleren lebendigen Kraft in eine willkürliche Funktion der Entropie sein muß. Diese vollkommen willkürliche Funktion müßte auf ähnliche Weise, wie es in der ersten Abteilung geschah, bestimmt werden; denn es ist klar, daß man bloß mittels des zweiten Hauptsatzes den Temperaturbegriff niemals von ihr befreien kann.

Schließlich will ich noch mit wenigen Worten die Anwendbarkeit der Formel (24) zur Berechnung der Wärmekapazität berühren. Die Differentiation der Gleichung

$$T = \frac{\int_{t_1}^{t_2} \frac{m c^2}{2} dt}{t_2 - t_1}$$

liefert nämlich:

$$\delta T = \frac{\delta \int_{t_1}^{t_2} \frac{m c^2}{2} dt}{t_2 - t_1} - \frac{\int_{t_1}^{t_2} \frac{m c^2}{2} dt}{t_2 - t_1} \cdot \frac{\delta (t_2 - t_1)}{t_2 - t_1},$$

die auf Temperaturerhöhung verwendete Wärme δH wird gefunden, indem man δT bezüglich aller Atome summiert; sie ist also:

346

Baltzer 1866

Inhalt und Methode der Relativitätstheorie lässt sich trotz der Mannigfaltigkeit der physikalischen Erfahrungsthatigkeiten, auf die sie sich gründet, in wenigen Worten charakterisieren. Im Gegensatz zu der seit dem 17ten Jahrh. behaupteten Thatsache, dass Bewegung nur als relative Bewegung wahrnehmbar ist, war die Physik auf dem Begriff der absoluten Bewegung gegründet. Die Optik hatte vorausgesetzt, dass in der Welt einen von allen ausgezeichneten Bewegungsstandort, nämlich denjenigen des Lichtäthers. Auf den Lichtäther wären die Bewegungen körperlicher Objekte zu beziehen; der Lichtäther selbst erscheint so als eine Verkörperung des im ziele leeren Begriffes absoluten Ruhe. Existierte ein körperlicher, stofflicher, wahrnehmbarer ^{einige ganzem Raum erfüllender, stabiler} Bewegungsstandort, so könnten die Bewegungen der körperlichen Objekte auf ihn bezogen werden, und es könnte in diesem physikalischen Sinne von „absoluter Bewegung“ gesprochen und auf diesem Begriff auch die Mechanik gegründet. Nachdem aber die Bemühungen gescheitert waren, den durch den etherealen stabilen bevorzugten Bewegungsstandort durch physikalische Methode aufzufinden, lag es nahe, das Problem umzukehren. Das ist die Relativitätstheorie im systematischen Sinne. Sie setzt voraus, dass es physikalisch bevorzugte Bewegungsstände in der Natur nicht gebe und fragt nach den Folgerungen, welche aus dieser Voraussetzung bezüglich der Naturgesetze gezogen werden können. Die Methode der Relativitätstheorie ist diejenige der Thermodynamik weitgehend analog; denn diese letztere Wissenschaft ist zunächst systematische als die Beantwortung der Frage: Wie müssen die Naturgesetze beschaffen sein, damit es unmöglich sei ein perpetuum mobile konstruieren?

**5. Folgerungen aus den Capillaritätserscheinungen;
von Albert Einstein.**

Bezeichnen wir mit γ diejenige Menge mechanischer Arbeit, welche wir der Flüssigkeit zuführen müssen, um die freie Oberfläche um die Einheit zu vergrössern, so ist γ nicht etwa die gesamte Energiezunahme des Systems, wie folgender Kreisprocess lehrt. Sei eine bestimmte Flüssigkeitsmenge vorliegend von der (absoluten) Temperatur T_1 und der Oberfläche O_1 . Wir vermehren nun isothermisch die Oberfläche O_1 auf O_2 , erhöhen die Temperatur auf T_2 (bei constanter Oberfläche), vermindern dann die Oberfläche auf O_1 und kühlen dann die Flüssigkeit wieder auf T_1 ab. Nimmt man nun an, dass dem Körper ausser der ihm vermöge seiner specifischen Wärme zukommenden keine andere Wärmemenge zugeführt wird, so ist bei dem Kreisprocess die Summe der dem Körper zugeführten Wärme gleich der Summe der ihm entnommenen. Es muss also nach dem Princip von der Erhaltung der Energie auch die Summe der zugeführten mechanischen Arbeiten gleich Null sein.

Es gilt also die Gleichung:

$$[1] \quad (O_2 - O_1)\gamma_1 - (O_2 - O_1)\gamma_2 = 0 \quad \text{oder} \quad \gamma_1 = \gamma_2.$$

[2] Dies widerspricht aber der Erfahrung.

Es bleibt also nichts anderes übrig als anzunehmen, dass mit der Aenderung der Oberfläche auch ein Austausch der Wärme verbunden sei, und dass der Oberfläche eine eigene specifische Wärme zukomme. Bezeichnen wir also mit U die Energie, mit S die Entropie der Oberflächeneinheit der Flüssigkeit, mit s die specifische Wärme der Oberfläche, mit w_0 die zur Bildung der Oberflächeneinheit erforderliche Wärme in mechanischem Maass, so sind die Grössen:

$$dU = s \cdot O \cdot dT + \{\gamma + w_0\} dO$$

und

$$dS = \frac{s \cdot O \cdot dT}{T} + \frac{w_0}{T} dO$$

vollständige Differentiale. Es gelten also die Gleichungen:

5. *Ueber die thermodynamische Theorie der Potentialdifferenz zwischen Metallen und vollständig dissociirten Lösungen ihrer Salze und über eine elektrische Methode zur Erforschung der Molecularkräfte; von A. Einstein.*

§ 1. Eine hypothetische Erweiterung des zweiten Hauptsatzes der mechanischen Wärmetheorie.

Der zweite Hauptsatz der mechanischen Wärmetheorie kann auf solche physikalische Systeme Anwendung finden, die im stande sind, mit beliebiger Annäherung umkehrbare Kreisprocesse zu durchlaufen. Gemäss der Herleitung dieses Satzes aus der Unmöglichkeit der Verwandlung latenter Wärme in mechanische Energie, ist hierbei notwendige Voraussetzung, dass jene Processe realisirbar seien. Bei einer wichtigen Anwendung der mechanischen Wärmetheorie ist es aber zweifelhaft, ob dieses Postulat erfüllt ist, nämlich bei der Vermischung zweier oder mehrerer Gase mit Hülfe von semipermeablen Wänden. Auf der Voraussetzung der Realisirbarkeit dieses Vorganges basirt die thermodynamische Theorie der Dissociation der Gase und die Theorie der verdünnten Lösungen. (1)

Die einzuführende Voraussetzung ist bekanntlich folgende: Zu je zwei Gasen A und B sind zwei Scheidewände herstellbar, sodass die eine durchlässig für A , nicht aber für B , die andere durchlässig für B , nicht aber für A ist. Besteht die Mischung aus mehreren Componenten, so gestaltet sich diese Voraussetzung noch complicirter und unwahrscheinlicher. Da nun die Erfahrung die Resultate der Theorie vollständig bestätigt hat, trotzdem wir mit Processen operirt haben, deren Realisirbarkeit wohl bezweifelt werden kann, so erhebt sich die Frage, ob nicht vielleicht der zweite Hauptsatz auf ideale Processe gewisser Art angewendet werden kann, ohne dass man mit der Erfahrung in Widerspruch gerät.

In diesem Sinne können wir auf Grund der gewonnenen Erfahrung jedenfalls den Satz aussprechen: Man bleibt im Einklang mit der Erfahrung, wenn man den zweiten Haupt-

Thermodynamische Theorie der Potentialdifferenz etc. 799

satz auf physikalische Gemische ausdehnt, deren einzelne Componenten durch in gewissen Flächen wirkende conservative Kräfte auf gewisse Teilräume beschränkt werden. Diesen Satz verallgemeinern wir hypothetisch zu folgendem:

- Man bleibt im Einklange mit der Erfahrung, wenn man den zweiten Hauptsatz auf physikalische Gemische anwendet, auf deren einzelne Componenten beliebige conservative Kräfte wirken.
- (2)

Auf diese Hypothese werden wir uns im Folgenden stets stützen, auch wo es nicht absolut notwendig erscheint.

§ 2. Ueber die Abhängigkeit der elektrischen Potentialdifferenz einer vollkommen dissociirten Salzlösung und einer aus dem Lösungsmetall bestehenden Elektrode, von der Concentration der Lösung und vom hydrostatischen Druck.

- In einem cylindrischen Gefässe, dessen Axe zusammenfalle mit der z -Axe eines cartesischen Coordinatensystems befinde sich ein vollkommen dissociirtes Salz in Lösung. νdo sei die Anzahl der Grammmolecüle des Salzes, welche sich im Volumenelemente do gelöst finden, $\nu_m do$ die Anzahl der Metallionen, $\nu_s do$ die Anzahl der Säureionen daselbst, wobei ν_m und ν_s ganzzahlige Vielfache von ν sind, sodass die Gleichungen bestehen:
- (3)

$$\nu_m = n_m \cdot \nu,$$

$$\nu_s = n_s \cdot \nu.$$

- Ferner sei $n \cdot \nu \cdot E \cdot do$ die Grösse der gesamten positiven elektrischen Ionenladung in do , also auch, bis auf unendlich Kleines, die Grösse der negativen. n ist dabei die Summe der Wertigkeiten der Metallionen des Molecüls, E die Elektrizitätsmenge, welche zur elektrolytischen Ausscheidung eines Grammmolecüles eines einwertigen Ions erforderlich ist.
- (4)

Diese Gleichungen gelten jedenfalls, da die Anzahl der überzähligen Ionen einer Gattung zu vernachlässigen sein wird.

- Wir wollen ferner annehmen, dass auf die Metall- bez. Säureionen eine äussere conservative Kraft wirke, deren Potential pro Ion die Grösse P_m bez. P_s besitze. Wir vernachlässigen ferner die Veränderlichkeit der Dichte des Lösungsmittels mit dem Druck und der Dichte des gelösten Salzes, und nehmen
- (5)

The application of Boltzmann's theory of heat to layers opened the way to explain contact potentials by Einstein in 1902, which we now see fluctuating as required by the Second Law:

„Man bleibt im Einklang mit der Erfahrung, wenn man den zweiten Hauptsatz auf physikalische Gemische ausdehnt, deren einzelne Componenten durch in gewissen Flächen wirkende conservative Kräfte auf gewisse Teilräume beschränkt werden.“

Today, we witness the validity of Einstein's prediction, no matter whether electrical excitation or chemical catalysis is observed in single molecule spectroscopy. Both turn out to be two sides of the same coin: the theory of contact heat. The decision between Einstein-type and Hodgkin-Huxley-type membrane theories, and between Berzelius-Boltzmann-Einstein-type and molecular-type theories of catalysis arrives at the following result:

The Second Law in two macroscopic dimensions (2D) in Boltzmann-Einstein formulation originates both, electrical and chemical expression of 2D entropy, reversible forces, and fluctuations.

The electrical expression is present in all cases, but from 3D volume experimentally best accessible if 2D layers are macroscopic not just by some hundred water molecules around an active center, but due to extended layers. Therefore, historically, 2D electrical excitation was discovered at membranes and electrodes, excitable by the 3D environment, but was not seen at single molecules in solution. Membrane or electrode theory took care of these observations, not the theory of catalysis. Briefly, electrodes see even the reversible forces in 2D, while catalysis, to be seen, did require irreversible diffusion in 3D bulk volume.

The chemical expression is present in all cases as well, but only in case of sufficient irreversible dissipation into the environment is it seen from the 3D experimental view-point of reaction kinetics. Still, the reversible forces in the layers are the crucial ones, and the observed irreversible catalysis is only the ignorant, partial observation of 2D possible from 3D, and is related to 2D by the fluctuation-dissipation theorem, after Einstein 1905, however, to be extended here for the fluctuations of reactive adsorbants, "substrate" or "product", in 2D and 3D.

However, when observed from an experimental view-point in the three-dimensional aqueous environment, the theories that humans will develop before insight into the physical origin, will be very different depending on whether the electrical or the chemical aspects of heat theory are looked at. From the electrode view-point in three-dimensional bulk, the history of the theories of nerve excitation is the result, briefly sketched by their author's names, from Galvani and Volta till today, being forced finally to assume unrealisable pores, as admitted by Hodgkin 1964 and 1976, to mathematically compensate the lack of laws which was due to the lack of insight into the thermodynamics in two macroscopic dimensions. From the enzyme kinetic view-point, receptor specific binding sites, induced fit, allosteric excitation, hydrogen-bridged water, free-energy-coupling conformations, and molecular simulations will be preliminary representations chosen to describe catalysis.

The new theory starts from the statistical interpretation of the Second Law in 2D after Boltzmann and Einstein. These are not just the statistical theories of Albert Einstein, but the unifying construction principle of Einstein's theories, documented in Fig.9. It includes his theories on 2D surfaces, their heat 1901, electrical contact potentials 1902, generalised thermodynamics 1903, 1904, quanta of light emitting and absorbing surfaces 1905, fluctuations in three dimensions, 3D, as the cause of apparent diffusion, 1905. The Second Law even was the method in relativity for the systematic answer to the question: how have the laws of nature to be constructed to make it impossible to construct a perpetuum mobile?

„Die Methode der Relativitätstheorie ist derjenigen der Thermodynamik weitgehend analog“ is part of a most lucid description of relativity which is in place here, because the rediscovered unification between electrical and catalytic excitation in this theory of catalysis reminds of the fact that physics, not only biological excitation, originated from one unifying principle:

„Inhalt und Methode der Relativitätstheorie lässt sich trotz der Mannigfaltigkeit der physikalischen Erfahrungsthaten, auf die sie sich gründet, in wenigen Worten charakterisieren. Im Gegensatz zu der seit dem Altertum bekannten Tatsache, dass Bewegung nur als relative Bewegung wahrnehmbar ist, war die Physik auf den Begriff der absoluten Bewegung gegründet. Die Optik hatte vorausgesetzt, dass es in der Welt einen von allen ausgezeichneten Bewegungszustand gebe, nämlich denjenigen des Lichtäthers. Auf den Lichtäther wären alle Bewegungen körperlicher Objekte zu beziehen; der Lichtäther selbst erscheint so als eine Verkörperung des an sich leeren Begriffes der absoluten Ruhe. Existierte ein körperlicher, den ganzen Raum erfüllender, starrer Lichtäther, so könnten alle Bewegungen der körperlichen Objekte auf ihn bezogen werden, und man könnte in diesem physikalischen Sinne von „absoluter Bewegung“ absehen und auf diesen Begriff auch die Mechanik gründen. Nachdem aber alle die Bemühungen gescheitert waren, den durch den hypothetischen Lichtäther bevorzugten Bewegungszustand durch physikalische Versuche aufzufinden, lag es nahe das Problem umzukehren. Das tat die Relativitätstheorie in systematischer Weise. Sie setzte umgekehrt voraus, dass es physikalisch bevorzugte Bewegungszustände in der Natur nicht gebe und fragte nach den Forderungen, welche aus dieser Voraussetzung bezüglich der Naturgesetze gezogen werden können. Die Methode der Relativitätstheorie ist derjenigen der Thermodynamik weitgehend analog; denn diese letztere Wissenschaft ist nichts weiter als die systematische Beantwortung der Frage: Wie müssen die Naturgesetze beschaffen sein, damit es unmöglich sei ein perpetuum mobile zu konstruieren? Charakteristisch für die Relativitätstheorie ist ferner ein (zweiter) erkenntnistheoretischer Gesichtspunkt. Es gibt in der Physik keinen Begriff, dessen Verwendung a priori nötig oder berechtigt wäre. Ein Begriff erhält seine Daseinsberechtigung nur durch seine klare und eindeutige Verknüpfung mit Erlebnissen bzw. mit physikalischen (Erfahrungs)thaten. So werden in der Relativitätstheorie die Begriffe absolute Gleichzeitigkeit, absolute Geschwindigkeit, absolute Beschleunigung verworfen, weil sich ihre eindeutige Verbindung mit der Erlebniswelt als unmöglich herausstellt. Dasselbe Schicksal traf die Begriffe „Ebene“ ... „Linie“ etc., auf welche die euklidische Geometrie gegründet ist. Jedem () Begriff muss eine solche Definition gegeben werden, dass auf Grund dieser Definition das Zutreffen oder nicht Zutreffen desselben im konkreten (Fall) prinzipiell unterschieden werden kann.“

Einstein for that reason, to make impossible the construction of a perpetuum mobile, from the beginning of his work excluded specific pores, or layers that could be permeable for A, but not for B. Instead, he predicted the reversible forces in layers as cause of electrical potentials. Later, these reversible forces were even proven to cause, apart from equilibrium potentials, the nervous action potential dynamics (Kaufmann 1989).

Today, we experience in single-molecule detection the crucial decision between Einstein-type and Hodgkin-Huxley-type membrane theories.

“Der zweite Hauptsatz der mechanischen Wärmetheorie kann auf solche physikalische Systeme Anwendung finden, die im stande sind, mit beliebiger Annäherung umkehrbare Kreisprozesse zu durchlaufen. Gemäss der Herleitung dieses Satzes aus der Unmöglichkeit der Verwandlung latenter Wärme in mechanische Energie, ist hierbei notwendige Voraussetzung, dass jene Prozesse realisierbar seien. Bei einer wichtigen Anwendung der mechanischen Wärmetheorie ist es aber zweifelhaft, ob dieses Postulat erfüllt ist, nämlich bei der Vermischung zweier oder mehrerer Gase mit Hülfe von semipermeablen Wänden. Auf der Voraussetzung der Realisierbarkeit dieses Vorganges basirt die thermodynamische Theorie der Dissociation der Gase und die Theorie der verdünnten Lösungen.

Die einzuführende Voraussetzung ist bekanntlich folgende: Zu je zwei Gasen A und B sind je zwei Scheidewände herstellbar, sodass die eine durchlässig für A, nicht aber für B, die andere durchlässig für B, nicht aber für A ist. Besteht die Mischung aus mehreren Componenten, so gestaltet sich diese Voraussetzung noch complicirter und unwahrscheinlicher. Da nun die Erfahrung die Resultate der Theorie vollständig bestätigt hat, trotzdem wir mit Processen operirt haben, deren Realisierbarkeit wohl bezweifelt werden kann, so erhebt sich die Frage, ob nicht vielleicht der zweite Hauptsatz auf ideale Prozesse gewisser Art angewendet werden kann, ohne dass man mit der Erfahrung in Widerspruch gerät.

In diesem Sinne können wir auf Grund der gewonnenen Erfahrung jedenfalls den Satz aussprechen: Man bleibt im Einklang mit der Erfahrung, wenn man den zweiten Hauptsatz auf physikalische Gemische ausdehnt, deren einzelne Componenten durch in gewissen Flächen wirkende conservative Kräfte auf gewisse Teilräume beschränkt werden. Diesen Satz verallgemeinern wir hypothetisch zu folgendem:

Man bleibt im Einklange mit der Erfahrung, wenn man den zweiten Hauptsatz auf physikalische Gemische anwendet, auf deren einzelne Componenten beliebige conservative Kräfte wirken.

Auf diese Hypothese werden wir uns im Folgenden stets stützen, auch wo es nicht absolut notwendig erscheint.”

Fig.13.
Albert Einstein, Annalen der Physik 8, 798-799 (1902)
Full citation, including the non-realisaibility of specific pores,
but the reversible forses to cause the electrical interface potentials.

Avant-propos

Why do we think the way we think?
How come we link
light to law? Look, green is seen or red or pink,
we draw what we saw:
a line, a sine in time
even though time does make no rhyme.

Why do we think the way we think?
Because great men wrote so in ink.
So sink, you ought, into the history of thought
-up molecules and entropy
and times and tools and what told he
on light, on heat, catalysis.

Now, know we better what it is?

In 1835
one single man was there to dive
into the truth,
up to the rooth,
where some force, some mysterious knife
cuts molecules in shape for life
at times where there were lots of doubt
which others later even loud spelled out
on atomism, Democrit,
on molecules that we well wit:
how nice
they catalyse
and mate
substrate
to fluctuate. But wait!

Isn't it still that rapid rate
that, at that last heaven,
the Nobel Conference 1967,
Manfred Eigen had called "damned fast"?

Why do we think the way we think?
The first who wrote about in ink
in 1835 to open chemistry for life:
Jöns Jacob, he, who is still right,
Berzelius of Stockholm. He brought to light,
to understanding what life's cause might
be, ending today this mystery: Catalysis!

It is, as Berzelius thought,
 as Boltzmann brought
 to the truth of the Second Law that ought, as Einstein taught,
 be physics' principle of construction.

I add: of 2D catalytic action.

The fluctuations Rudolf sees
 do Jacob, Ludwig, Albert please.
 When W.E. Moerner molecules saw single,
 Boltzmann long turned their light to twinkle - or blinkle.

Most mean to lean on those odd isms
 called molecular mechanisms,
 were keen,
 seemed seen in genes and rotors,
 in tastes and rods and cones and odors.
 Berzelius didn't think in isms. Blink-
 ing molecule, twinkling Boltzmann rule
 give you a wink to open your schools
 for Einstein's tools!

Molecular biologist,
 open your mind for what you missed:
causa materialis non efficiens est!
 It messed
 up thinking upon matter.
 The real molecules do better.
 Einstein's creation:
 Fluctuation,
 that time-less cause of dissipation,
 dear friends, though seen in time,
 though time can't help to find the rhyme;
 it's time-less entropy,
 not trapped by any energy,
 by landscapes' many-body inflations.

Read!

In ink
 is written the reason why molecules blink
 like "ion channels" - the reason is old.
 Mechanisms are cold!
 The real molecules do beat
 by heat!

That surprises
 and lyses
 thought-up machines,
 perpetum mobile, human mind's spleens
 of the second kind.
 Molecular mechanisms in time are blind
 to see that they have not been seen,
 because as we say entropy has ever been
 the way-out of the paradox.
 Never sind Boltzmann James Clerk knocks
 with Maxwell's demons at the doors
 of unseen molecular pores.

For physics ends
 the paradox bents
 in Einstein's hands
 to obey what lends
 single molecules sense:

entropy, the causa efficiens.

Details are not to put in prose.
 Entropy, forces, fluctuation
 of water, surfaces, hydration,
 of proton bridges
 beyond two-body-ridges,
 beyond Coulombic diverging witches
 who raise their artificial intelligence nose.

Trust me: those fluctuating surface modes
 were seen since Galvani's electrodes
 and 3D reaction kinetic quotes.

Jöns Jacob had vowed: that's it!

Adsorbant's excitation
 of layers with electric fluctuation,
 and damned fast chemic dissipation.
 That's Life.
 Dive into the Archipelago of truth,
 see single molecules
 confirm the rules
 that long ago three men wrote for future schools.

Do clone t h e m .

Inhalt und Methode der Relativitätstheorie lässt sich trotz der Mannigfaltigkeit der physikalischen Erfahrungsthatssachen, auf die sie sich gründet, in wenigen Worten charakterisieren. Im Gegensatz zu der seit dem Altertum bekannten Thatsache, dass Bewegung nur als relative Bewegung wahrnehmbar ist, war die Physik auf den Begriff des absoluten Raumes gegründet. Die Optik hatte vorausgesetzt, dass es in der Welt einen von allen ausgezeichneten Bewegungszustand gibt, nämlich denjenigen des Lichtäthers. Auf den lichtäther wären alle Bewegungen körperlicher Objekte zu beziehen; der Lichtäther selbst erscheint so als eine Verkörperung des an sich leeren Begriffes der absoluten Ruhe. Existierte ein körperlicher, den ganzen Raum erfüllender, starrer Lichtäther, so könnten alle Bewegungen der körperlichen Objekte auf ihn bezogen werden, und dieser könnte in diesem physikalischen Sinne von „absoluter Bewegung“ best(?)ehen und auf diesem Begriff auch die Mechanik gründen. Nachdem aber die Bemühungen gescheitert waren, den durch den hypothetischen Lichtäther bevorzugten Bewegungszustand durch physikalischen Versuche aufzufinden, lag es nahe, das Problem umzukehren. Das tat die Relativitätstheorie in systematischer Weise. Sie setzte voraus, dass es physikalisch bevorzugte Bewegungszustände in der Natur nicht gebe und fragte nach den Folgerungen, welche aus dieser Voraussetzung bezüglich der Naturgesetze gezogen werden können. Die Methode der Relativitätstheorie ist derjenigen der Thermodynamik weitgehend analog; denn diese letztere Wissenschaft ist nichts weiter als die systematische Beantwortung der Frage: Wie müssen die Naturgesetze beschaffen sein, damit es unmöglich sei ein perpetuum mobile zu konstruieren?“

Albert Einstein in a letter to Maurice Solovine, undated

Thermodynamics inverts another insolvable problem: the electrical foundation of chemical reaction and catalysis. The result we obtain is: catalytic and electrical excitation in biology are two sides of the heat in contact interfaces, seen from kinetic and electrode view-points. The pioneer of electrochemistry unified these fields already before the thermodynamic era:

„Jede chemische Wirkung ist also, ihrem Grunde nach, ein elektrisches Phänomen, das auf der elektrischen Polarität der Partikel beruht.“

Berzelius 1827

Until heat was understood, the phenomenon that is unifying both electricity and chemical reaction in biological interfaces, there were still forty years until Boltzmann, and another forty years until Einstein who predicted this origin of contact electricity on the basis of reversible forces. This is unified physics, for the last time in this century, on the basis of the Boltzmann principle and its method to ensure the absence of any perpetuum mobile, including the Maxwellian of specific pores. Einstein did not complete this approach for adsorption and chemical reaction, but mentioned 1920 in the first theory of chemical kinetics the catalysis at surfaces, and still in the 30's commented in Reichinstein's monography the need for such an investigation. It is the aim of this manuscript to fill this gap.

Crucial Personalities of the Character of Present Theories of Physical Biology

Galvani
Volta

Berzelius

Faraday

Helmholtz

Maxwell

Boltzmann

Ostwald

Bernstein

Einstein

Second Law

Two Dimensions
(Layers)

Three & One D
(Diffusions)

Two Dimensions
(Photoelectric)

Four Dimensions
(Special Relativity) Geometry
(Gravity)

Quantum Theory

Electro-Dynamics Relativity

Membrane Theory

Two&One D
Catalysis

Bohr

Transition State

First Law

Heisenberg

Dirac

Electrical Excitation

Chemical Catalysis

Theoretical Physics

Hill
Danielli
Tasaki

Wigner
Eyring
Eigen

Szilard
Landau
Gödel

Hodgkin
Cole-Curtis
Hodgkin-Katz-Huxley
Neher-Sakmann

Watson-Crick
Koshland
Monod-Wyman-Changeux
Fersht

Wheeler
Feynman
Weinberg
Penrose-Hawking

In the light of single molecule detection, the Second Law is confirmed in Boltzmann-Einstein interpretation as principle for the construction of physical law, in biology, too. In chemistry, Berzelius' prediction of the origin of catalysis is now seen on the single-enzyme level to be of the same probability nature as is electrophysiological excitation in nerve, both being consequences of entropy, forces, and fluctuations governing hydrated molecular and membrane surfaces. Two macroscopic dimensions of the proton-bridged water layers at DNA, protein, and lipid membrane surfaces are crucial to see the thermodynamic origin of biological excitations, even on the single molecule level. The reversible forces in these layers, following the prediction of Einstein, thus originate electrical and electrochemical potentials of these layers; moreover their two-dimensional vibrations, whether acoustic or optical modes, and their signal propagation and oscillation in nerve. No isolated molecular mechanisms are requested nor observed in single molecule detection to date. The arguments therefore favour Berzelius, Boltzmann, Einstein: that single molecules and biological excitations do obey the laws, previously hidden, of the heat in electrochemical surfaces. The *causa materialis*, molecules and their energy landscapes, does not explain the *causa efficiens*: the Second Law in excitable layers of two macroscopic dimensions.

„We are to admit no more causes of natural things than such as are both true and sufficient to explain their appearance.“

Isaac Newton, Principia:

The controversy between Galvani and Volta similarly to today's between electricitta moleculare and contact entropy has its roots in the controversy between matter and force as causalities by which human minds satisfy their curiosity. According to Aristoteles, causality is used in four kinds: *causa materialis*, *causa formalis*, *causa efficiens*, *causa finalis* - such as in matter, symmetry, physics, teleology. The antique example given is quite relevant: the cause of the emperors statue at the Akropolis is thought to be four-fold: bronze, the *causa materialis*, satisfied in popular thinking of molecular mechanisms, too; form, of the horse with the emperor, the *causa formalis* present in the deepest foundation of physics, too, in symmetry; the third cause of the statue is the artist, how he constructs what is to become the statue; Boltzmann-Einstein physics is *causa efficiens*, it does not satisfy material and teleological causation, but the physical law as the cause of electrochemical excitation in nerve and enzymes: Entropy, and the symmetry of reversibility of the laws in time. The fourth cause of the statue was Alexander, the emperor, who ordered it. This *teleological causation*, too, has since vitalism been popular in biology, and rules many of the soft-wares used today to shape molecules for molecular mechanisms in life. It does not answer how life originates. The objection of Manfred Eigen at the Nobel Conference, that the logic of physics could not understand the cause of biological evolution, is still justified, notably for the material and the teleological cause. Physical brain theory might however explain the origin of Aristotelian causalities, may-be by symmetry argument underlying already the *causa efficiens*, reversibility or entropy conservation in nerve excitation, generalised to synaptic membrane networks.

The detection of single molecules has visibly replaced isolated molecular mechanisms. There is no *causa materialis* explaining biological function. Instead, the Second Law in Boltzmann's interpretation even on the single molecule level of detection turns out the only observable principle for the construction of the physical laws; alike the principle of relativity, it systematically ensures the impossibility of constructing a perpetuum mobile.

In the light of this novel insight, Einstein's way of construction of statistical physics is confirmed by single-molecule detection. Experimentally, the reality of single molecules is moreover substantiating the Einstein-Podolski-Rosen paradoxon on the incompleteness of quantum mechanical description of physical reality, and the paradox role of measurement and of macroscopic time for this reality. Since, quantum mechanics cannot explain fluctuating spectra.

For biological excitations, the reversible entropy, forces, and fluctuations generalise Einstein's prediction of 1902 for layers of two macroscopic dimensions, such as surface hydration layers. The Second Law as in physics gives rise again to the construction principle of the physical law of these excitations' origin. Alike molecular chemistry originates from Bohr's physics of electron states, biological excitation originates from Boltzmann-Einstein's physics in two interfacial dimensions, even on the single molecular level.

This general, 2D thermodynamic, construction principle for the macroscopic physical laws of biological excitations is in contradiction to microscopic, isolated molecular mechanisms to cause the phenomena of life. In contrast to the inobservable text-book cartoons, e.g. of protein channels, isolated molecular free energy coupling motors, or catalysts, the Second Law with its implications is reconfirmed as the only experimentally compatible theory in the light of single molecule detection. It naturally explains the otherwise mysterious similarity of channel-like phenomena in single molecules, whether in DNA, proteins, with or without catalytic activity, or whether in pure synthetic lipid membranes devoid of isolated text-book molecular mechanisms *a priori*.

Single molecule detection in agreement with the Second Law but in contradiction to molecular mechanisms senses these macroscopic, statistical, including stepwise, channel-like phenomena, seen now far beyond patch clamp electrodic observations: in quantum yield, in stepwise spectral shifts, causing inhomogeneous line broadening by thermodynamic noise, reminding even for homogeneous line the thermodynamic origin of quantum theory, see Einstein 1917.

Remarkably, in addition, the spectra of the single molecules become sophisticated by surface-enhanced Raman side bands, reminding Chladni-type acoustical modes' spectra in 2D. These vibrations, again, strengthen the argument that it is macroscopic physics which holds even for single molecules, in biology, chemistry, and in quantum theory.

This being given, the once provocative theory of the macroscopic thermodynamic origin of membrane excitation (Kaufmann 1977, 1989) now only generalises the reality, present already at single molecules, to extended layers of hydration.

The physical origin of the function of receptors, signals, and noise in nerve, respectively, according to this thermodynamic instead molecular membrane theory, is due to the membrane's reversible, two-dimensional

entropy $S = S(n_i)$

forces dS/dn_i

fluctuation strength $(d^2S/dn_i dn_j)^{-1}$

n_i being the macroscopic observables,

$(d^2S/dn_i dn_j)^{-1}$ the equilibrium susceptibilities, or inverse elasticities of the membrane.

Optical, electrical, mechanical, or temperature observations have long demonstrated this true origin of nerve excitation. Notably the experiments of Tasaki ruled out isolated molecular mechanisms decades before access to the single-molecule level of detection.

Analogous to music, where the function of instruments, sound, noise in air originates in 3D, nerve excitation originates in 2D from the same physical law of entropy, forces, and fluctuations, apparent in receptor membranes, propagating action potentials, and channel-like membrane fluctuations. These macroscopic laws since Leonard Euler are known to originate the function of instruments, which never function isolated in vacuum. Now, since Boltzmann and Einstein's physics originates, likewise, the observable function of single molecules in 2D environment, macro-molecules appear as the instruments, e.g. in hydrated membrane layers. "Music is in the air, like membrane excitation is in the bimolecular lipid layers" (Kaufmann 1989) now appears true even inversely, where the instruments are seen to be excited by their macroscopic micro-environment (Katchalsky 1968) in single molecule spectroscopy.

Berzelius' early predictions about catalysis, now, in the light of single molecule detection, appear confirmed as the consequences of heat in 2D. His pro Volta versus Galvani, pro causa formalis et efficiens versus causa materialis, position on the role of electrochemical contact potentials enabled him to anticipate the physical origin of catalysis: the unifying Boltzmann principle as exemplified in Einstein's writings in the new theory of catalysis where it is applied to even single macro-molecules and their hydration layers, originating

"reactive adsorbants"

at

"fluctuating surfaces":

the physical cause of catalysis to be called

"substrate"

at

"enzymes"

observed from 3D bulk volume.

In contrast to the remarkably appropriate theories of catalysis:

by Ostwald, Fischer, later Warburg, Wieland, the quantum mechanically inspired transition state theory of Polanyi, Eyring, Wigner, and more recent theories of, say, Koshland, of Monod-Wyman-Changeux, Warshel, or Fersht, and in view of the fast-kinetic insight by Manfred Eigen,

the major obstacle to the theory of catalysis was that, by necessity, the experiments imposed the 3D experimental view-point of reaction kinetics onto 2D heat.

The Catalytic Paradoxon

Now, the fundament paradoxon of catalysis resolves for the first time:

How can catalysis simultaneously be effective and specific?

The 2D thermodynamic theory for hydration layers, applied to such reactive absorbants which induce critical surface states, resolves theoretically the historical contradiction between specificity of binding, and the non-specific fluctuations required for catalysis. Entropy, forces, and fluctuations of the adsorption layer, however, originate simultaneously: Binding by surface entropy, vibrations by surface forces, and catalysis by induced fluctuations.

This physical origin of catalysis is optimised at critical points.

Optimisation, if achieved in Darwinian evolution of surfaces, will create enzymes that are both specific and rapid:

Specific due to criticality,
catalysis due to reaction fluctuations, and
rapid rate due to the two-dimensionality that creates new scales of observable rates.

Diverging fluctuation strengths assure observed catalysis in 3D. Slowing-down at critical points, if met exactly, would slow-down the reaction rate again even to zero at infinite surface layers; but near a critical point, and at finite surfaces, which is the more probable case, 2D fluctuations will be large and therefore catalyse, and the rate surprises an observer used to much weaker fluctuations in 3D, if in non-critical states, and used to invisible fluctuations in 2D; despite of being more rapid away from the critical point, these fluctuations will not be strong enough to be seen as "catalysis".

The predictions of Boltzmann-Einstein's physics for optimally adsorbing surfaces are testable, and free of paradoxes so far, even against single enzyme molecule detection. It is then the water at surfaces, whose theory of heat was missing, and which is specified by electrodes, membranes, or molecular surfaces at proteins. It explains the surprises the enzymologist discovers in the bulk solution, and by transition state theories inversely tries to understand in the non-aqueous, non-entropic energy landscapes that, in single molecule spectroscopy, are seen to fluctuate - the hidden power of "katalytisk kraft" described already in 1835.

Berzelius' vision of catalysis was closer to the physical truth than many a later mathematical molecular simulation; and the best we have, theories in the Eyring-Wigner tradition, have to use Einstein's conclusions from the Second Law to explain catalysis.

383

Berzelius' unification

Two original citations from Berzelius' handwritten manuscripts are in place to prove that, even if no explicit formulation can be found and could not be reasonably made in 1835, he was able of correctly describing catalysis because Berzelius associated light and heat and contact potentials. By this same capability, and the construction principle evident in his 1905 revolution of physics, Einstein, born hundred years after Berzelius, was formulating the last unified approach successful in physics: characterising his statistical theories, from 1901 on surface thermodynamics, till 1924 on so-called Bose-Einstein condensation, a success impossible on the foundation of quantum mechanical description of reality he proved incomplete 1935.

Catalysis, however, was not touched by Einstein's approach in this past century. Instead of entropy, energy of hamiltonians due to their success in explaining static spectra were used in transition state theory, and the role of entropy, although acknowledged, was only formal in 3D but inaccessible in 2D.

Therefore, today's observations of spectra's fluctuations of single molecules cannot be explained by quantum theories, and the original work of the Berzelius, Boltzmann, Einstein is most relevant.

Of the manuscripts one can study in original in the Stockholm Kungliga Vetenskapskademien, I select two for presentation in original, one from the yearly reports Berzelius wrote, Årsberättelse om framstegen i fysik och kemi afgiven den 31 mars 1835, and one handwritten list of contents found in a later edition of his Lehrbuch der Chemie.

Copy of handwritings

to be replaced by coloured photographs

Transcription (please, correct my poor Swedish)

Innehall

Begreppet och kemi och huvu
denna vetenskap utbildat sig

Definition af kemi
Grundlagen af kemiens historia

Materier och Krafter

Allmänna begrepp om ..nkla och
sammanfatta kroppar
Grundämnen
Sammanfalla kroppar
De gamla syra elementer
Sonderdelning eller kemiska
Mijeg analys
Atomer och atomvigt
Isomeri
Allotropi
Sammanfall atomer af olika ordningar

Allmänna begrepp om foreningskraft
och sammanhangskrat

Föreningskraft, kemisk affinitet
Substitution och reduction
Bio... stadig... inflytande
på föreningskraften
...vande föreningskraft
Sammanhangs-Kraft, cohesion
aggregationsformer
atomernas form och storlek
kristallisation
...emarte
Afstandemellan atomerna
Molekuler
Molekul-volumer
Isomorfi
Amorfi
fällning

En kraft, vas inflytand man för ungefär 15 år sedan begynte varsebliva I den organiska naturen, där dess verkan sällan, men alltid på ett förvånande sätt utövas, har begynt röja sina fina spår även I den organiska naturen, där den torde äga ett huvudsakligt inflytande på den levande naturens kemiska processer. Denna kraft är en vissa kroppar tillhörig egenskap att så snart de kommer I beröring med en annan av viss sammanfattning I denna uppväcka en sönderdelningsprocess, genom vilken kan förstöras och nya kroppar uppkommer av dess beståndsdelar, utan att dess kropp, form är orsaken till detta det minsta detager I sönderdelningsprocessen, men denna verkan har och en annan sida, den att andra kroppar som för sig själva icke yttra benägenhet att förenas, dåde kommer I beröring med en sådan kropp, förenas genom det obegropliga inflytande dennes närvaro utöva, under det han för övrigt ör alldeles passiv, I ... på egen förenings ... Det första exemplet härpå upptöcktes år 1819 av Thénard, somm fann att platina, guld, solver, bandsten, blodets trådamne m..fl..har den egenskapen att mer eller mindre hastigt åtskilja vätesuperoxidens beståndsdelar I vatten och syrgas. Döbereiner upptäckte dörpå 1823 att platinan förenar vätgas me dysgas ända till att tända dem. Vi har sedan ... försökt begagna denna kraft till förklarande av organiskt kemiska fenomen så har jag t..ex.. sökt göra sannolikt att saftens verkan på en varm sockkerlösning, varvid sockrets beståndsdelar åtskiljas alcohol och kolsyra ärav denna natur. Ett under loppet av nästlidna år av Mitscherlich anstallat högst shillrikt förök, barättigar oss likväl nu att med mera tillförlitligt använda denna kraft I våra förklaringar. Det är ett av alla kemister känt förhållande att svavelsyra förbyter alcohol till eter. Teorin av denna process har man otaliga gånger försökt att uppgöra. Man har alltid tyckt sig vara på rätta spåret, men det har alltid varit något försakat. I allmänhet har man antagit att svavelsyran, genom sin stora frändskap till vatten förvandlat syre och väte I alkoholen till vatten och lämnar därvid eter. Denna förklaring är precist enligt med sammanfattningspropertionerna, men förloppet vid operationens visade alltid att förklaringen ej var tillräcklig och de givna försöken att bättre förklara utmärkte att ingen var nöjd med teorin.

.....
 Detta faktum kan ej vara ensamt i sitt slag fast det är det första, som varit och nog nära för att falla i ögonen - vad jag nu anfört är blott gryningen till en ljusare dag som framledes skall tubreda sig över den fysiologiska kemin. Ve behöver särskilda ord fär all uttrycka denna kraft och dess verkningar. Jag har föreslagit att kalla dess kroppars katalytiska kraft och sönderdelning därigenom katalys, liksom vi kallar sönderdelning genom reagentia analys.

on the Physical Origin of Biological Excitations.

The following theses are to be proven:

1. Physics in 2D explains biology.
2. 2D entropy, forces, fluctuations originate biological excitation.
3. Isolated molecular mechanisms for life do not exist.

Instead, Boltzmann-Einstein type theory unifies the origin of

4. Membrane receptors, signals, and noise.
5. Enzyme specificity, rate, and channel-like reaction noise.
6. Single-Molecule real properties detected in biology.

Hitherto paradoxes in molecular mechanisms resolve. The Second Law after Einstein's construction principle ensures the absence of any perpetuum mobile in biology. Hodgkin-Huxley like models are not real but ruled-out on the molecular level by Optical Patch Clamp. Electrical and chemical aspects of the macroscopic instead of molecular physics of 2D hydration layers in agreement with single molecule detection unify the appearance of 3D bulk aspects of nerve excitation and catalysis. Named contact potential and catalytic force, this point was pioneered by Volta and Berzelius. Entropy in 2D thus explains biology.

This answers the hitherto mysterious physical origin of specificity in catalysis and in nerve excitation. It implies the causality of catalysis of acetylcholine for cholinergic transmission at synapses, as well as the senses for catalytic, protonic, electric, mechanic, optic, anaesthetic or olfactory "adsorbants"; as consequence of the entropic instead electrical nature of the nervous impulse really observed by Galvani, Helmholtz, duBois-Reymond, von Kries, Bernstein, A.V.Hill, Hodgkin, Katz, and notably Tasaki who established the true nature of the action potential, not only the electric aspect. This theory also unifies the mysterious channel-like phenomena in non-channel single molecules, reported at the Nobel Conference of June 1999.

Thesis 1: Physics in two macroscopic dimensions ("2D") explains biology.

Following-up ideas pioneered by Volta, Berzelius, Helmholtz, Boltzmann, in the form given by Einstein, the Second Law is assumed to hold, too, in aqueous interfaces of one microscopic and two macroscopic dimensions in space. The entropy then is an analytical potential of the observables, phenomenologically determined from the experimental diagrams of state if available. The first three terms of the Taylor expansion around a given state determine three consequences of the Second Law, no matter what the precise specifications of the aqueous interface are, whether at macromolecular or membrane surfaces. A macroscopic number of molecules, including 2D water, is assumed present even if one single molecule is detected only.

The proof consists in the demonstration that these three consequences of 2D physics, entropy, forces, and fluctuations, when observed from 3D view-points such as of electrodes in neurophysiology or as of concentrations in enzyme kinetics, do characterise biological excitations. They from 3D views appear as conformational binding, free energy coupling, reaction fluctuations, or electrically as sensory receptors, electrical impulses, channel-like noise, pending on the case considered.

Thesis 2: Two dimension's entropy, forces, and fluctuations originate biological excitation.

The proof in brief is by analogy to music. Here, in 3D, the medium is excited by instruments, but the music is in the air: 3D entropy is by the instrument reversibly decreased away from equilibrium, the reversible forces propagate the signals, and the reversible thermodynamic fluctuations generate the inevitable noise, which does not cause, but accompany the propagating signal.

If the instrument is an enzyme, and the medium a 2D membrane, then, too, the Second Law has analogous three consequences, originating entropic excitation, forced propagation of this signal, inevitably accompanied by thermodynamic noise which, for liquid-crystal fluctuations, can take the form called "channels".

Critical states thus excited have the mysterious coincidence of high specificity together with strong fluctuations, that all previous theories of catalysis failed to explain, molecular models not providing any physical law that originates catalysis. The physical law that originates catalysis is the large value of the susceptibilities, that is the inverse second derivatives of 2D entropy, a value that diverges at the critical point in the usual Taylor expansion up to Gaussian order of the fluctuations.

Thus, optimal specificity of response always coincides with states of optimal equilibrium fluctuations. Acetylcholine, for example, is thus specifically hydrolysed with high rate while

2D protonation induces strong fluctuations in the hydration layer. The chemical aspect of the noise appears as catalysis, the electrical noise aspects appears channel-like, not only when viewed from 3D, but also from 2D, as the optical noise and the sometimes step-wise quantum yields in fluorescence. This was not yet investigated in acetylcholinesterase, but already proven for various other enzyme molecules.

In membranes or any very extended 2D thermodynamic interfaces, moreover, the forces propagate 2D sound, that I have earlier proven to be the origin of the nervous impulse.

Thesis 3: Isolated molecular mechanisms for life do not exist.

The Nobel Conference on Single Molecule Spectroscopy approved, in brief: all molecules seen obey Boltzmann-Einstein physics, none obeyed any independent, isolated molecular mechanism. Such mechanisms had seriously influenced human thinking about biology before. This error is sufficient to explain why biological excitations could not be understood in this way.

That single molecules obey macroscopic statistics but not individual microscopic laws may even decide another controversy in favour of Einstein, the major one in physics of our last century: about the meaning of Bohr's correspondence principle, and of the time of our clocks for molecules. While time-independent quantum mechanical description is still correct in the light of single molecule spectroscopy, it is incomplete as we see, as proven 1935 by Einstein, Podolski, and Rosen. It cannot serve as the basis of future physics:

spectral jumps in quantum emission wavelength and in quantum yield of single molecules, and their surface Raman scattering "enhanced" in 2D, could not be explained; these observations remind that quantum theory originated from the theory of entropy at surfaces, equilibrium fluctuations imposing both, the emission and absorption of photons.

Isolated molecular mechanisms for life, that is in aqueous media, are not only incomplete, as all schools admit, but do not exist, as one should finally admit. Whatever the reaction of schools, referees, editors was in the past decades to predicting that reality: molecular models are falsified, and the physics in 2D instead explains biological excitations. Single Molecule Spectroscopy, after many earlier crucial experiments, leaves no doubt.

Thesis 4: Boltzmann-Einstein type theory unifies the origin of membrane receptors, signals, and noise.

Instead of molecular mechanisms, that are only mathematics but not the physics of membranes, the 2D entropy of hydration layers, specified at lipid monolayer or bilayer membrane surfaces, further by membrane proteins and other constituents, does as follows unify the origin of receptors, signals, and noise. This membrane theory was first predicted 1977 and published in final form 1988.

If S is the 2D layer entropy and n_i are the membrane observables, then the Second Law imposes that $S(n_i)$ be a potential. This analytical function of n_i unifies three consequences: entropy S , forces dS/dn_i , and susceptibilities $(d^2S/dn_i dn_j)^{-1}$ that originate the thermodynamic fluctuations. Higher terms in the Taylor expansion modify these consequences, but do not change the basic conclusions.

Analogous to music in 3D, in 2D, too, entropy explains the origin of excitation, the reversible forces explain the propagation, and the susceptibilities explain the origin of Gaussian noise, while higher terms create nonlinear effects relevant in case of instabilities that arise when the matrix $(d^2S/dn_i dn_j)$ is not negative definite.

Unification of the origin of receptors, signals, and noise is due to the fact that there is only one entropy potential. The proof consists on the one side in the solution of paradoxes that ruled out previous molecular hypothetical mechanisms, on the other side in the reconfirmation of the correct aspects of previous theories, such as 2D environmental allostery, and in crucial experiments e.g. at lipid membranes in the absence of proteins.

Single Molecule Detection in the form of Optical Patch Clamp is such a crucial experiment:

the rotation and translation fluctuations of lipids in membranes are the mechanical aspects of the same heat that creates the electrical noise, simultaneously observed in Rudolf Rigler's laboratory since 1995, to be cross-correlated and unified by Boltzmann-Einstein theory. Their time scale agrees with that of the gating and lifetimes of so-called "channels" as recorded by the electrodes.

Thesis 5: Boltzmann-Einstein type theory unifies the origin of enzyme specificity, rate, and reaction noise.

Single enzyme molecule and single reaction step detection has, as now observed, the same ubiquitous, channel-like appearance in quantum yield. This fact has no place in molecular mechanisms of channels, and no place yet in present quantum mechanics and energy-related transition state theory, because these had no place for 2D entropy.

Encouraged by the universality of single molecule and membrane phenomena, I considered macroscopic 2D entropy valid even of single macro-molecules with a hydration shell of less than thousand H_2O molecules, near any catalytically active site. The same membrane theory as in the previous thesis, now solved as follows the fundamental paradoxon: the simultaneous observation of both specific and efficient catalysis.

The observables of catalysis, predicted by Berzelius to be due to contact electrochemical relationships, were hitherto only seen from the view-point of 3D bulk. Now, whenever a ligand induces, by adsorption, a critical surface state, optimal specificity originates in 2D, but also optimal reaction fluctuations, observable by single molecule spectroscopy. Due to these fluctuations, reversible "emission" and "adsorption" into and from 3D arises as shown 1905 for photons, and fluctuation-dissipation into 3D for surface reaction of adsorbants.

Specific and efficient catalysis is the consequence for reactive adsorbants, and have to be accompanied by electrical and optical fluctuations as observed. In liquid crystal 2D order, these can appear in jumps looking channel-like.

Or, in terms of Berzelius 1835: "Die katalytische Kraft scheint eigentlich darin zu bestehen, daß Körper durch ihre bloße Gegenwart, und nicht durch ihre Verwandtschaft, die bei dieser Temperatur schlummernden Verwandtschaften zu erwecken vermögen, so daß zufolge derselben in einem zusammengesetzten Körper die Elemente sich in solchen anderen Verhältnissen ordnen, durch welche eine größere elektrochemische Neutralisierung hervorgebracht wird." "Sie - nämlich die katalytisch wirksamen Körper - wirken dabei im ganzen in derselben Art, wie die Wärme, und es kann hier die Frage entstehen, ob ein ungleicher Grad von katalytischer Kraft bei ungleichen Körpern dieselbe Ungleichheit in katalytischen Produkten erregen könne, wie oft die Wärme oder ungleiche Temperaturen bewirken, und also, ob ungleich katalysierende Körper von einem gewissen zusammengesetzten Körper verschiedenartige katalytische Produkte hervorbringen können? Ob diese Frage mit Ja oder Nein beantwortet werden soll, ist jetzt nicht möglich zu entscheiden."

The answer is Yes. And this thermodynamic conclusion should encourage experiments which, not only for optimal catalysis, due to long-ranged correlations relate different catalyses at the same enzyme complex, to the various fluctuations at different locations of the catalytic surface, explaining, too, the presence of co-factors by the nature of catalysis.

Thesis 6: Boltzmann-Einstein type theory unifies single molecule properties in biology.

Rudolf Rigler's experiments are distinguished, and therefore capable of proof, by their goal, establishing Boltzmann's principle, its pursuit, measuring the fluctuations of very different molecules, and its success in so varied fields of biology as DNA, enzymes, and patch-clamped membranes, so that the reality of single molecule properties in biology is most generally established. The Nobel Conference in June 1999 confirmed this proof:

1. all single molecule detection in aqueous solutions, if pursued with similar care for physical origins, appear unified phenomenologically. This already rules out isolated specific molecular mechanisms: lipids, proteins, substrates or products of catalysis, and single enzyme and single DNA molecules, unified by having hydration layers in all cases, are seen by photon count rates or electrode responses and their cross-correlations. Basically, all to do the same thing;
2. this experimental reality in single molecules has only one counterpart in physics: Boltzmann-Einstein-type theory. Such theory is not simply mechanical statistical average on independent, isolated molecular mechanisms. This procedure is frequently applied in molecular biology to ensure the Second Law. But it has no meaning experimentally, and even the temperature thus introduced remains mysterious. Boltzmann-Einstein theory is as we have seen the construction principle of the physical law, whether of quantum or macroscopic physics, that ensures the impossibility of a perpetuum mobile. Only by thus constructing 2D laws, the origin of the observations at single molecules becomes

meaningful in this theory, and unified.

3. In the special case of Optical Patch Clamp, Boltzmann-Einstein type membrane theory after Kaufmann 1989 is apparently approved. A long history of competing molecular models and macroscopic approaches to understand the origin of nerve excitation, sketched by authors' names in the historical table, thus had come to the natural end of its time by scientific falsification.

Single Molecule Spectroscopy

The Nobel Conference in June 1999 turned the page of the history of catalysis:

single molecule spectroscopy in physics, chemistry, and biology is now established, with results that revolutionise the theory of catalysis. Molecular biology from now on has to face the reality in single molecules. The replacement of text-book cartoons is inevitable of hypothetical molecular mechanisms, by the aesthetic observation of unifying fluctuations. These fluctuations look similar and even indistinguishable for very different aspects of very different single molecules.

There were lectures of challenging optimisation of experimental methods, and of unchallenged beauty of fluctuations traced in the time of our clocks. But neither of the observers could explain these traces.

Fig. 14.

For comparison to Fig.15, electrode recording of conductivity steps in lipid bilayer membrane in the absence of proteins.

Fig.15.

Experimental traces on Single Molecules from the laboratories of Rudolf Rigler, William Moerner, Michel Orrit, Sunney Xie. Time scales of Fig.14, 15 are all of the same order of magnitude. For experimental details see Special Issue of Chemical Physics.

These traces, so familiar from patch clamp recording of membranes by electrodes, appear in photon quantum yield, in quantum spectral position, in Raman spectra, at surfaces of channel-like and non-channel-like molecules, too, whether in membrane function, in catalysis, or in the non-living world of inorganic molecular sensors in condensed liquid, liquid-crystalline, or solid state phases.

One of the lecturers only, did mention the physics that can deal with this reality of single molecules: Rudolf Rigler. It is therefore not surprising that this was the only lecture capable of covering experimentally so diverse molecules as DNA, membrane proteins, or catalytic reaction steps at single enzyme molecules.

The Nobel Conference thus had two results:

- I. There is one physics only that can deal with the reality of single molecules in aqueous environment. It is the physics of Boltzmann and Einstein.
- II. Isolated molecular mechanisms do not exist.

Conclusion

Boltzmann's formulation of the Second Law in Einstein's generalisation to layers, to quanta, to fluctuation-dissipation, and to critical states, does predict the fluctuating reality of single molecule spectra, but only once applied systematically to layers of two macroscopic dimensions, "2D". Thus replacing "channel" interpretation and molecular mechanisms, the unification of quantum spectral "channel-like" steps, or jumps, with those of photon count rates, or quantum yield, and with those of electrode currents, is then

the consequence of the Second Law.

The reason is that the entropy of the 2D layers is an analytical function of these observables. The unification of this mysterious reality, seen in so diverse molecules, then is the consequence of 2D layers that have their own entropy, excitable in 2 macroscopic dimensions, independent of the observer's hitherto three dimensional 3D macroscopic view-point. Just around single molecules or along molecular membrane layers, fluctuating in liquid-crystalline conformations, for historical reasons of electrophysiology only appearing "channel-like": it is the heat at the contact layers that originates the entropy whose forces and fluctuations have since two centuries been observed.

The history of the theory of catalysis, the history of electrical excitation of nerve, and the history of the quantum theory of photon emission and absorption can be understood when acknowledging the crucial role of the heat in 2D layers:

it is a history of different aspects of the Second Law, available methods of observation, their influence on the plausibility of theoretical models, and the surprisingly simple, unifying role of heat for light, electricity, and reactions fluctuating in 2D.

The original authors of our present thinking about single molecules were not, as we for historical reasons became, limited in imagination by later specifications of their theories. Influencious due to objective and subjective merits in explaining the real observations and convincing human minds, some present theories have become *a priori* in the contemporary thinking about single molecules: "channels", "landscapes", "specificities" as material images in space of single molecules came later, for reasons related to objective experimental observations, but also to subjective experimental view-points, including those of bulk electrodes, bulk titrations and reaction rate observations, and other 3D observations on 2D layers in biology.

These view-points are helpless in view of the reality of single molecules, where channel-like phenomena are seen in non-channel molecules, and energy landscapes had to fluctuate so as to erase all specificity.

Instead of energy, free energy, and channel concepts from 3D views, the existence of entropy of 2D hydration layers turns out the ruling physical law of the observed reality, evident from the fluctuations and their ubiquity.

Subjective is also the plausibility of text-book cartoons. They imprint spatial specifications of structure as a priori into thinking in molecular biology. Specific gates that open channels for ions, e.g. only for K^+ , not for Na^+ , have nothing in common with the fluctuating reality in single molecules, even if of "channel"-like appearance. These pictures have by plausibility convinced many without ever having been seen in reality. Plausible then also seemed the semantics introduced. Semantics is crucial for premisses of our thinking, and can render impossible to write, and even to think about, reality. "Channels" as used today semantically are observations that have nothing in common, except in hypothetical molecular mechanisms, with an observable channel for specific transport of matter in space. The indifference to very different observations proves that this semantics, popular not only for "channels", makes proper logic argument impossible and imposes unobserved, and meanwhile even falsified, hypotheses to writing about scientific results *a priori*. The same term "channel" is used for deterministic and indeterministic, for macroscopic and microscopic phenomena, making undoubtable in this language the paradigm that "proteins" that in lipid bilayers induce "fluctuating conductivity steps" were one and the same thing, and that these thermodynamic fluctuations seen in patch clamp were what Hodgkin and Huxley mathematically assumed for their "deterministic equations" describing the action potential by Na and K "channels".

Catalytic pathways likewise to conductivities across membranes cannot be spatially presented. The long-ranged Coulomb interaction, apart from the fluctuations, rules spatial aspects as seen by X-ray as insufficient to understand dynamic function. But even if electrical forces could be handled, they meet the paradoxon that neutral substrates can be catalysed in cases even more efficient than substrates charged complementary to the enzyme, as is the case for the most rapid hydrolysis of the neutral ester phenyl acetate, compared to the positively charged natural substrate, at the negatively charged nerve enzyme acetylcholinesterase. And the plausibility of single molecule structures calculated by teleological, function suggesting computer soft ware, are to be taken with caution in the light of single molecule spectroscopy.

Specificities are plausible due to every-day experience of specific selection without observable expenditure of work: at gates, spatially, or at lunch, chemically. While specificities are subjectively plausible, the Second Law is not. It is not the human experience. The improbable can apparently be selected reproducibly without expenditure of work, every human does so daily.

Perpetuum mobile of the second kind will therefore even in future be plausible, and theories judged by plausibility arguments will continue to ignore the Second Law. The reason is that human plausibility is related to the brain and its specific selection of attention by principles of inhibition and ignorance.

The original authors of our present thinking in physics and chemistry were careful. They did not use plausibility arguments, and no specific channels at all. Examples are Berzelius' argument for catalysis, Boltzmann's argument for the Second Law, and Einstein's principle of construction of physical law: the systematic method to make impossible (to theories developed by human brains) to construct a perpetuum mobile.

When a page is turned in the history of science by the falsification, as now of isolated molecular mechanisms, it is crucial to restart from where present theories originated historically; to keep what still holds, and to change what went wrong at some stage in the history of theories. This is the reason for this historical review: the new theory is not just to identify falsification, but to reconfirm what was right, according to the new view.

Since, to prove the new theory of catalysis to the reader acquainted with the merits of the old theory, it is necessary to approve

- I. the requirement of a new theory due to paradoxes in the old theory;
- II. the absence of the paradoxes in the new theory;
- III. the confirmation of former theories by reappearance of their true aspects.

The reappearance of Berzelius' 1835 definition of catalysis in the physical laws of 2D entropy and fluctuations is the first example. Berzelius dormant powers, which "uppväcka en sönderdelningsprocess", and their unknown relation to the effects of heat and light are reconfirmed. The "katalytisk kraft" turns out the substrate's adsorption-induced 2D fluctuations, that is, the entropy at the „katalytisk kroppor“. The adsorption-induced entropy decrease, from 3D experimental view-point, appears as "activation" in Arrhenius' phenomenological thermodynamic, and as "transition state" in Wigner-Polanyi-Eyring's quantum mechanically inspired representation. The still mysterious relation between kT and $h\nu$ was hoped to provide deeper insight into the reaction rates, which it didn't. Alan Fersht has written on this point a detailed and popular book.

The key problem could not be addressed:

Whose entropy provides the law of the catalytic reaction fluctuations?

Whatever transition states will turn out to mean in molecular reality, they fluctuate considerably according to single molecule spectroscopy, and in optimal catalysis even extremally according to the new theory. The physical law of catalysis and the associated reaction fluctuations is provided by the entropy of the macroscopic two dimensional interfacial layer at the catalytic site.

Other paradoxes than those evident from single molecule spectroscopy, too, have their history and have to be absent in the new theory of catalysis:

The catalytic paradoxon of extremal reaction rate despite of extremal substrate specificity.

Stereo-specific static binding sites in the tradition of Emil Fischer's theory appear well-proven, but cannot catalyse, lacking fluctuations. And fluctuating or vibrating reaction coordinates in Wigner-Eyring tradition, or fluctuation in Onsager-Carisi proposals, cannot bind specifically in space. This paradoxon disappears in the new theory of adsorption-induced critical states that, by necessity, in the optimal case of a critical point induced, are in contrast to earlier theories both, extremal in specificity and extremal in fluctuation strength.

A non-specific adsorbant is not catalysed, because it does under the same conditions too weakly fluctuate.

A crucial prediction of the new theory is that, due to entropy being an analytical function of all observable variables, optimal enzymes will not only have optimal substrates, but also optima of any thermodynamic surface variable, and optimal properties will cease when any variable is chosen non-critical. Specificity and rate must be in optimal enzymes sensible to many co-factors. An example is the bell-shaped dependence of catalytic activity on surface proton activity, seen in 3D bulk pH dependence e.g. of acetylcholinesterase, even pH-shifted due to the 2D origin of catalysis (Silman and Karlin 1967).

Or, the chirality paradoxon of the impossible distinction of "right" and "left" by physical laws which have parity in space.

This paradoxon hitherto forced any physical theory of the origin of chirality, and of enantiomeric specific catalysis, to impose chirality at some stage, thus making the theory meaningless.

This paradoxon disappears in 2D layers since these turn out to be bi-axial: one polar and one axial vector characterising the interface. An example is the electrical polarisation and the normal of hydration layers.

Therefore in 2D, despite of parity, any conformation change is inseparably associated with a rotation that, from the 3D view-point, does break parity, having only one of two options: "left" and "right". There is twist during adsorption. Since space is not a priori, but introduced only a posteriori, the space-less and time-less Boltzmann entropy after Einstein's procedure arrives at the fluctuation-dissipation theorem 1905, e.g. in space and time as special observables chosen in diffusion measurements.

Therefore, despite of parity in the physical law, 2D hydration layers do distinguish "right" and "left". Any conformation change during adsorption-induced catalysis in 2D then will, from 3D view-point, appear as either one of the enantiomeric alternatives. Once there is a choice, it will be made in catalysis. Within 2D, in terms of structure, however, this origin of chirality is only seen as some kind of tilt. Taylor expanding the 2D entropy with respect to parity-violating observables, such as circular dichroism, or auto-correlated cross-polarisations in fluorescence spectroscopy of rotational fluctuations, the bi-axial handedness as origin of chirality may become experimentally accessible directly; if not in reversible fluctuations, eventually in the phenomenon of anti-bunching.

Whatever the case, the paradoxon does not appear in the new theory of catalysis.

Among the paradoxes crucial in the history of catalysis has also been that of Manfred Eigen's rapid kinetics of previously "unmeasurably fast" chemical reactions. Made experimentally accessible in 3D bulk solution by, initially 2D entropy conserving, macroscopic thermodynamic jump techniques, like temperature-jump, pressure-jump, field-jump, followed by relaxation in 2D and then 3D, in the time of our clocks, it had become evident that the protons in water and ice render certain enzymes under certain conditions

extremal in both specificity and rate. The macroscopic, called hydrogen-bridged, state of protons in water and notably in ice and surface water, does create crucial time scales (Eigen and deMaeyer 1958). The new theory claims to answer why.

Protons are crucial in aqueous reaction kinetics and catalysis, because their state in 2D aqueous interfaces is inseparable from the state of the water, its fluctuations, including the causal reaction fluctuations whose consequences are observed in reaction kinetics from the 3D view-point. There is truth in both Wieland and Warburg earlier theories on redox reactions, and in more recent Koshland induced-fit and in Monod-Wyman-Changeux allosteric theories, since the catalytic states with reaction fluctuations are adsorption-induced aqueous states, of hydrogen-bridged correlation-length, long-ranged beyond sterically localised sites. But thinking in space and structure cannot understand the origin.

Rapid kinetics in the new theory is due to 2D, independent from 3D. It is then a 2D fluctuation-3D dissipation theorem that identifies the kinetic observables in 3D with the origin of catalysis: the induced fluctuations in 2D. The spatial Brownian fluctuations in 3D create a diffusion limitation to the observer in 3D, who cannot follow most of what really happens at the catalytic site in 2D. The independent fluctuations in 2D, if critically increased by adsorption, appear as "specific substrate"-induced "catalysis". They will only be observed if slower than diffusion due to 3D fluctuations, after Einstein 1905. Catalysis will then be directly observed, and surprising to the observer used to 3D aqueous reactions, and the influence of light, temperature, proton potentials and further 3D thermodynamic intensive or extensive variables in space.

For that independence of heat in 2D from 3D in fast kinetics, collision-type theories of reaction rates do not hold, as is well-known. Transition state vibrations have no meaning as collisions, but as 2D "surface-enhanced" reaction fluctuations. They also have to show-up in Raman spectra. These experiments can be predicted to elucidate the thermodynamic forces at the catalytic interface, apart from the fluctuations reported. To these fluctuating modes, Einstein's 1910 treatment of modes and fluctuations, generalising the theory of critical opalescence.

Whether for acoustical 2D modes in light-independent, or for optical modes in light-dependent catalysis, both are due to the previously hidden Berzelius powers of heat in 2D.

Berzelius' conclusion is therefore appropriate. Rephrased in the view of the new theory of catalysis, it reads:

The catalytic force, then, in essence consists in that bodies by their surfaces, and not by their relationships in binding site or energy landscape, by interfacial entropy awoken upon adsorption of reactands conformations in 2D, whose thermodynamic fluctuations else were dormant at these temperatures, and do so notably if the induced conformation is critical, so that in their consequence the elements in a composed body do by critically increased fluctuations order themselves in such different relationships, by which fluctuating relationships a more complete electrochemical neutralisation is being brought about.

Updated, after Berzelius 1835, modified in terms of the new theory of catalysis

Fig.16.

The new theory of catalysis represented by Langmuir-type diagrams of the thermodynamic states in two macroscopic dimensions at the active site. generalised from membrane theory, K.Kaufmann 1989, vol. V, Figs.2 and 3 there. Adsorption of reactands induces a change in conformation. In cases where the induced state is sufficiently close to a critical state, both specificity and fluctuations are close to optimal. The chemical reaction fluctuations, which are reversible in equilibrium, and in general escape observation in three-dimensional bulk essay of reaction kinetics, become observable in critical ranges of the interface due to the strength and the slowing-down of the fluctuations. 2D fluctuation-3D dissipation as in Einstein's 1905 fluctuation-dissipation theorem originate irreversible reaction. This is observed, but rate limited by fluctuation-diffusion in 3D, though caused by reversible 2D adsorption-reaction fluctuations due to the heat of the interface, or in brief:

caused by the 2D entropy potential.

The observer in 3D bulk will confirm Berzelius' definition of catalysis, call the reactive adsorbant "substrate", and the 2D interface represented in Fig.16 consequently "enzyme" or "catalytic surface", whether at macromolecules, at membrane layers, at electrodes, or, most disturbingly, at the wall of 3D experimental reaction kinetics. The observer will be surprised by properties mysterious to 3D physics, and their ubiquity in 2D observations: in membrane

and enzyme molecules, seen by electrodes and quantum yield, and even by the fluctuations in quantum spectral energy. Since local energy is only one of the variables, it in 2D is locally fluctuating, too, and it is not energy, but entropy and the Second Law that, as in Einstein's construction, originates physical law, not only of quantum statistics and fluctuation-dissipation, but also of the physical origin of catalysis.

Summary

Physics in 2D molecular layers explains phenomena of life, as physics of electron shells explained molecular chemistry. Chemical reactions however appear as a consequence of fluctuations in 2D. The times in reaction rates compare fluctuation correlations with clocks. There is a fluctuation-reaction rate theorem in 2D versus 3D. Catalysis obeys 2D laws. In 3D, it appears mysterious, although similar effects of heat or light can be observed in critical 3D states. 2D entropy, forces, fluctuations, however, physically explain biological catalysis:

- A. The hydrated active center does possess macroscopic 2D entropy and fluctuations.
- B. Enzymatic activity originates from the fluctuations, controlled by the 2D diagrams of state.
- C. Substrates, co-factors, ionic strengths, proton potentials, temperature thus control activity.
- D. The function of variable protein structure is to define aqueous 2D diagrams of states.
- E. Catalysis at aqueous interfaces therefore is always simultaneously, but to varying degrees, pending on the 2D states: proton-driven, surface-pressure dependent, temperature-dependent, and may appear as hydrolase, oxido-reductase, transferase, lyase, isomerase, ligase, supposed these degrees of freedom are present at the interface. The physical origin in all aqueous catalyses is predicted to be the same: the interfacial entropy.
- F. Non-aqueous, gas phase, and solid state catalysis are not considered, but expected.

“Die einzig richtige Weise, die Theorie der Wissenschaft zu ergründen, wird, wie zeither, auch künftig diejenige bleiben, wo man alle zur Erklärung der Erscheinungen taugliche Hilfsmittel aufsucht und ihre Wahrscheinlichkeiten gegen einander abwägt, niemals aber die Überzeugung faßt, daß eine, selbst wahrscheinliche, Erklärung gerade die richtige sey. Geht man anders zu Werke, so wird man die Grenzen zwischen dem zuverlässigen Wissen und dem bloß Wahrscheinlichen niemals kennen lernen, und jeder Versuch einer Theorie wird mehr oder weniger zu Irrthümern verleiten. Es ist mit den Hypothesen im Reiche der Wissenschaften, wie mit den Gerüchten in der Politik; sie stützen sich immer auf irgend einen Grund, der sie wahrscheinlich macht; man würde aber unrecht thun, wenn man ihnen vor ihrer vollen Bestätigung Glauben beimessen wollte.

BERZELIUS, übersetzt von K.A.Blöde, Dresden 1820

“Versuch über die Theorie der chemischen Proportionen und über die chemischen Wirkungen der Electricität.“ S. III.

“Toutes nos théories ne sont qu'une manière logique de nous représenter comment l'évolution interne des phénomènes s'est déroulée. Ces théories sont admises et satisfaisantes dans la mesure où tous les faits reconnus par la science peuvent en être déduits. Cette manière de voir peut malgré tout s'avérer fausse et c'est bien souvent le cas, bien qu'à un stade précis de l'évolution de la science elle puisse répondre au but recherché en tant que théorie justifiée. L'expérience s'accroît, des faits peuvent surgir qui ne s'accordent plus et l'on se trouve dans l'obligation de se faire une autre idée qui corresponde aussi à ces faits; et c'est ainsi que de siècle en siècle les théories évoluent dans la mesure où l'expérience s'accroît et l'on aboutira peut-être jamais à ce qui est rigoureusement exact. Mais si ce but ne pouvait être atteint, ne renonçons pas pour autant à tenter de nous en rapprocher.“

BERZELIUS, Manuel d'Enseignement de la Chimie, Tome 3, 1818
voir 1^e p. BERNHARD, Avec Berzelius en France, 1985

Contents

Abstract	2
Pinhole Photograph	3
Introduction	4
Berzelius	5
Boltzmann	10
Einstein	12
Avant-propos	18
Unification	21
Catalysis & Electrical Excitation	23
The Catalytic Paradoxon	27
Berzelius' unification	28
Six Theses	31
Proofs in brief	32
Single Molecule Spectroscopy	37
Conclusion	40
Summary	46

Kourad Kaufmann's Application

What to find where	page
a) Letter of application	3
why I apply	6
b) Curriculum vitae	11
venia legendi	12
Curriculum 2002	15
Wissenschaftlicher Werdegang 1991	32
c) Qualifications	45
Pedagogical	47
Time	53
Type and variety	58
Scientific	60
My Theory	65
Einstein's Principle	65
Unification	66
Life Sciences	67
Paradoxes	68
Catalysis	69
Interfaces	70
Music analogies	71

What to find where

page

Single Molecules 72

Flexibilities 73

"Ligand" 74

Adsorption 75

Aqueous catalysis 76

Physical law 77

Delocalisation 78

Transition state 78

Visual pictures 79

Entropy coupling 80

Excitable hydration layers 81

Synapses 82

Three principles 83

Without paradoxes 84

Memory 85

Senses 86

Philosophy 87

No theory of everything 88

"Naturwissenschaft des Geistes" 89

"Tour du monde" 90

What to find where

page

Scientific production

92

Coauthors

94

Publications

97

Courses

101

Symposia

102

Scientific collaboration

113

Supervision

114

Coordination

115

d) Future Research Plan

116

Pictures of exhibition on

119

Küster's Physics for Life Science

Berzelius' Catalysis in

122

Optical Patch Clamp

Science and Philosophy

142

Göttinger Studien Generale

145

Stockholm Lectures

148

Die ersten Prinzipien, Introduction 150

What to find where

513
page

"Everybody Believes that
Ion Channels are Lipid Fluctuations"

Report 182

e) Motivation of the Selection of
Ten Scientific Publications 195

1) Thesis on Laser Theory 206

2) Prediction of the Mechanism
of the Cholinergic Synapse 307

3) Proof of the Mechanism
of the Cholinergic Synapse 318

Patent 322

Eigen, Nachmansohn, Silman, Changew 323

Five Books on Membrane Theory
4) - 8)

9) Break - Through in Catalysis 324
(Original submitted to P. Riple)

10) Draft of Letter to Nature 406

What to find where

⁹¹
 "Berselius, Boltzmann, Einstein,
 and the Theory of Catalysis
 in the Light of Single Molecule
 Spectroscopy"

327

(This manuscript will be sent
 again in appropriate form as
 submitted)

"Physical Control of Membrane
 Channels"

411

(The physical foundation rejected
 by Nature in 1993)

"Die Funktionen der Hirnrinde

Wende der Philosophie?" 450

"Die ersten Prinzipien"
 Zyklus

493

Apology

503

Poem "Klosters Glocke"

505

Appendix (will follow)

*