



百年诺贝尔化学奖与生物化学的发展

王悦 彭蜀晋 周媛 张丹 游晓莉

(四川师范大学化学与材料科学学院 四川成都 610068)

摘要 从1901年首次颁发诺贝尔奖以来,有39次化学奖颁给了生物化学领域。诺贝尔化学奖的颁发既反映了百年来生物化学发展取得的巨大成就,也有力地推动了生物化学从叙述生物化学阶段向动态生物化学和机能生物化学阶段的不断迈进,促进了生物化学学科快速发展。

关键词 诺贝尔化学奖 生物化学 发展阶段

生物化学是探讨生命现象化学本质的学科,它以研究生命物质的化学组成、性质、结构和功能等静态问题为基础,设计研究各种化学物质在生物体内怎样变化、怎样相互转换、怎样相互制约以及在变化过程中能量转换等动态问题^[1]。在百余年来诺贝尔化学奖的颁发过程中,有39次奖项属于生物化学领域。这既反映了20世纪以来化学与生命科学研究的紧密联系,也反映了化学科学的发展对解析生命现象的巨大贡献。

1 百余年来诺贝尔化学奖与生物化学发展概览

生物化学是在18世纪70年代以后,伴随着近代化学和生理学的发展逐步兴起的。1775年,A. L. Lavoisier提出一种观点,认为生物体呼吸过程的本质与燃烧过程一样,均要消耗氧气,释放出二氧化碳和水。这种观点引发了人们对生物体能量代谢的关注,是近代生物化学研究的开端。1877年,德国科学家 Hoppeseyler 等提出了生物化学(biochemie)这个名词^[2]。在这一时期,科学家从生物体内提取出了卵磷脂等有机物质,这对以后的研究起了很大的推动作用。

19世纪末到20世纪初,酶、维生素和激素的发现被认为是这一时期最为重要的三大发现^[3]。1897年,E. Buchner 证明了发酵过程在没有酵母菌存在的情况下也可进行,其本质是由酵素即酶引起的催化过程,由此开创了酶化学的研究。这项研究,成为近代生物化学诞生的标志,E. Buchner 也因此获得了1907年诺贝尔化学奖^[4]。1926年,J. B. Summer 首次制备出脲酶的结晶,使酶学获得迅速的发展,他也因此项发现获得了1946年诺贝尔化学奖。1911年,C. Funk 结晶出抗神经炎维生素,取名为“维他命”(vitamine),意思是“生命的胺”。他当时认为可能所有维生素都是胺类物质,但后经研究发现并非如此,于是又改名为 vitamin。1902年,J. Abel 分离出肾上腺素并制成结晶。1905年,W. M. Bayliss 和 E. H. Starling 提出“激素”(hormone)一词。1926年,C. Went 从燕麦胚芽鞘分离出植物激素——生长素。

20世纪30年代以后,生物化学在研究生物体的新陈代谢及其调控机制方面取得了重大进展,相继对糖酵解、三羧酸循环、氧化磷酸化、磷酸戊糖途径等进行了详细的研究。在研究糖酵解方面,G. Embden、O. Meyerhof、J. K. Parnas 3位科学家做出了非常大的贡献。H. A. Krebs 证明了三羧酸循环,M. Calvin证明了光合碳代谢途径,并获得了1961年诺贝尔化学奖。

从20世纪50年代开始,生物化学的研究逐渐深入到了分子水平。有许多杰出的科学家做出了突出贡献:F. Sanger 于1953年确立了胰岛素的分子结构,为蛋白质的一级结构测定打下了基础,并因此获得1958年诺贝尔化学奖。M. F. Perutz 和 J. C. Kendrew 用X射线衍射法研究得到了球蛋白和纤维蛋白的结构,获得1962年诺贝尔化学奖。1953年,J. D. Watson 和 F. H. C. Crick 提出DNA的双螺旋结构模型,奠定了分子生物学的基础。

2 生物化学发展的3个阶段

根据生物化学发展史中这些代表性的成就,可将生物化学的发展划分为叙述生物化学、动态生物化学与机能生物化学3个阶段^[5]。

2.1 叙述生物化学阶段

1775年前后,C. W. Scheele 对生物体各种组织的化学组成进行了研究,他的这一研究奠定了生物化学的基础^[5]。这一时期生物化学处在起步阶段,称为叙述生物化学阶段。

1779年,I. Hönse 说明了绿色植物在阳光下可以放出氧气。1782年,J. Senebier 证明植物在此过程中吸入二氧化碳,成为光合作用的早期研究。1785年,A. L. Lavoisier 首先阐明了呼吸的本质,证明呼吸是一个吸入、消耗氧气,呼出二氧化碳,同时产生热能的过程,开启了对生物氧化与能量代谢的研究。1828年,F. Wohler 在实验室中成功地用无机化合物氰酸氨合成了有机化合物尿素,这是首次在生物体外由无机物合成有机物,突破了无机化合物和有机化合物之间的研究界限^[5]。

这一时期,得力于微量分析技术的帮助,生物体中的一些重要物质如维生素、激素和抗生素相继被发现并得到了研究。比如,1868年,瑞士科学家 F. Miesher 首次得到核酸;1902年,E. Fisher 提出蛋白质的多肽理论。总之,叙述生物化学阶段的特点是对生物体内物质的化学组成、含量和性质等进行研究,这为后续生物化学的研究发展提供了新思路,开拓了新方向。

2.2 动态生物化学阶段

20世纪初至20世纪50年代,生物化学在已有的基础上,在诸如电子显微镜技术、层析技术等众多实验方法的帮助下得到迅速发展,进入到动态生物化学阶段。生物化学能有如此的发展,从1901年开始颁发的诺贝尔奖可以说起到了明显的推动作用,有代表性的有以下几个方面。

2.2.1 糖类、维生素的研究

1902年,Fisher 因合成糖和嘌呤衍生物而获得诺贝尔化学奖,由此开始了糖化学的研究。在糖化学中,糖酵解过程非常重要。糖酵解普遍存在于生物界,被认为是生物界最古老、最基本、最原始的获取能量的方式,是最早的被阐明的酶促反应系统^[5]。1905年,英国科学家 A. Harden 和 W. J. Young 在实验室中证明了无机磷酸的作用,证明了磷酸盐是发酵过程中的关键物质,参与发酵过程中间产物的形成,缺少磷酸盐则发酵过程无法进行。这一观点的提出使对糖酵解的阐明又近了一步。A. Harden 也因此获得了1929年诺贝尔化学奖。

在此之后,更多科学家投入到糖酵解的研究中,经过许多科学家的连续工作,终于在1940年,由德国生物化学家 G. Embden、O. Meyerhof 和 J. K. Parnas 等人阐明了糖酵解的整个途径,也就是以他们名字命名的 EMP 途径——葡萄糖在己糖激酶的作用下形成6-磷酸葡萄糖,经过糖酵解准备阶段和放能阶段后变化分解为丙酮酸。因为糖酵解过程在生物中普遍存在,且是一个酶促过程,因此对糖酵解过程的阐明让人们明确认识到生物的糖代谢过程以及酶促反应系统的工作过程。

维生素是维持机体正常生命活动所必需的一类小分子有机化合物。它在生物体内既不构成各组织,也不提供能量,但却是维持生物体生长发育及新陈代谢不可缺少的物质^[5]。1928年,A. Windaus 因其在1907年研究了胆固醇和其他维生素的结构并合成了维生素D₃而获得诺贝尔化学奖。此次诺贝尔化学奖的颁发,促进了科学家对于维生素的研究。1933年,W. V. Haworth 合成了维生素C,并对碳水化合物进行了研究。P. Karrer 在1931年确定了维生素A的结构并在1933年将其合成成功,而后,他又在1935年合成了维生素B₂。这两位科学家因其对维生素领域的贡献,共同获得1937年诺贝尔化学奖。在这次颁奖之后,R. Kuhn 因其在1935~1937年间研究了类胡萝卜素和维生素而获得1938年诺贝尔化学奖。

2.2.2 酶的研究

酶是由活细胞产生的,具有催化活性和高度专一性的一种生物大分子,众多新陈代谢活动都需在酶的催化下才可以进行。生物的各种生命活动都与酶的催化过程密切相关。正因为如此,酶化学对于生物化学的发展起了很大的推动作用。

1929年的诺贝尔化学奖颁给了 A. Harden 和 H. von Euler-Chelpin,除了因为他们关于糖酵解的研究外,还因为他们阐明了酶和辅酶的作用,并确定了辅酶的结构。继 1878 年 Kuhne 首先使用“酶”这个词后,1926 年,美国化学家 J. B. Summer 从刀豆中提取出脲酶并获得结晶,证明脲酶具有蛋白质的性质,并提出酶本身就是一种蛋白质。在同一时期,J. H. Northrop 结晶出了胃蛋白酶、胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶,并证明了它们的生物活性。另外,W. M. Stanley 在 1930 ~ 1935 年间制得病毒蛋白酶。这 3 位科学家的研究为酶化学的进步做出了巨大的贡献,因此,共同获得了 1946 年诺贝尔化学奖。

2.2.3 蛋白质的研究

20 世纪初,科学家开始了对蛋白质结构的探讨。1902 年,德国生物化学家 E. Fisher 和 F. Hofmeister 同时提出了有关蛋白质结构的模型假说,认为蛋白质的结构是多肽链结构,是由肽键连接起来的氨基酸的长链。以这个假说为基础,E. Fisher 在 1907 年首次成功地合成了 18 肽的长链,为其多肽链假说提供了初步的实验证据,更为重要的是,这个成果使人类在蛋白质的人工合成道路上迈出了第一步。

此后,英国生物化学家 F. Sanger 在 1945 年开始测定牛胰岛素多肽链中的氨基酸的结构顺序,并最终于 1953 年确立了胰岛素的分子结构。虽然这一研究经历了数年时间才成功,但这几位科学家在此项研究中所用的实验方法对于日后蛋白质化学的发展具有重要的意义。F. Sanger 因为这项成就获得了 1958 年的诺贝尔化学奖。

2.3 机能生物化学阶段

自 20 世纪 50 年代以来,生物化学发展迅速,进入到真正意义上的生命化学阶段。随着放射性同位素示踪技术、红外光谱技术、NMR 核磁共振技术、高效毛细管电泳技术(HPLC)、基因工程技术等先进实验方法的诞生,生物化学跨入了在分子水平研究的时期^[4]。在这一时期,对蛋白质和核酸这两大生物基础物质的研究是生物化学领域最为重大突破。

2.3.1 蛋白质化学

虽然在 20 世纪前期,人们对蛋白质已有一定的研究,但蛋白质化学的迅速发展,还是在 20 世纪 50 年代以后。

继 1956 年英国生物化学家 F. Sanger 揭示了牛胰岛素的全部 51 个氨基酸的排列顺序和两个肽键之间的硫硫键之后,中国科学家在 1965 年合成了结晶牛胰岛素。这是世界上第一个人工合成的具有生物活性的蛋白质,它标志着人类在认识生命、探索生命奥秘的征途中迈出了关键性的一步,促进了生命科学的发展,标志着世界进入了人工合成蛋白质的新阶段。此项成果在我国基础研究、尤其是生物化学的发展史上有巨大的意义与影响。

2.3.2 核酸化学

1944 年,O. T. Avery 通过肺炎链球菌遗传转化实验证明了改变肺炎链球菌遗传性状的转变因子是脱氧核糖核酸(DNA),即证明了 DNA 是基因的基础物质。这一发现极大地推动了有关核酸的结构与功能的研究。

1953 年,J. D. Watson 和 F. H. C. Crick 在 Chargaff 定则的启示下,利用 R. Franklin 和 M. Wilkins 得到的 DNA 的 X 射线衍射图对 DNA 的结构进行推测,不仅确认了 DNA 是一种螺旋结构,还得到了几个主要参数。有了这样的发现,经过不懈的努力,他们终于构建出了 DNA 的双螺旋结构模型。这一发现拉开了现代分子生物学的序幕,为现代生命科学的发展奠定了基础^[5]。

1955年,英国科学家 A. R. Todd 确定了核苷酸结构,合成了低分子的核苷酸,鉴于 A. R. Todd 在核苷酸与核苷酸辅酶结构方面的杰出成就,瑞典皇家科学院授予他 1957 年诺贝尔化学奖。

在这些工作的启发与帮助下,众多科学家对核酸化学领域开展了不断的探索。获得诺贝尔化学奖的有 L. F. Lelior, 他因发现核糖核苷酸及其在碳水化合物生物合成中的作用而获得 1970 年诺贝尔化学奖; C. B. Anfinsen、S. Moore、W. H. Stein 因研究核糖核苷酸酶的活性区位以及确定蛋白质的一级结构而获得 1972 年诺贝尔化学奖。

P. Berg 因成功地操纵基因重组脱氧核糖核酸分子,获得 1980 年诺贝尔化学奖。P. Berg 的工作,不仅实现了将原本不相关的 DNA 组合在一起,而且意味着人类可能制造出全新的生命。这标志着现代基因工程技术的诞生,同时也将生物化学带入了一个全新的发展时期。

3 诺贝尔生物化学奖获奖成果的应用

从百余年来生物化学领域的获奖看,诺贝尔化学奖的颁发与生物化学的发展交相辉映,推动了生物化学学科的快速发展。

3.1 核酸及蛋白质的新设计

因为蛋白质和核酸是构成生命的基本物质,因此对于它们的研究,尤其是其空间结构和活性的改变会带来如何的变化将成为研究生物化学的方向,并将长期受到关注。

3.2 生物膜的应用

生物膜是构成细胞所有膜的总称,是生命系统重要的组成部分之一,对调节细胞生命活动意义重大。生物膜的功能主要有物质运输、能量转化、细胞识别和信息传递等,因此膜生物工程的应用是当今生物化学的研究热点^[4]。2003年,美国科学家 P. Agre 和 R. M. Kinnon 共同获得了诺贝尔化学奖,原因是二人均在细胞膜通道领域作出了开创性的贡献。具体来说,R. M. Kinnon 发现了细胞膜水通道及运作机理,而 P. Agre 则发现了水通道蛋白及其结构和工作原理。他们的成就开辟了一个全新的研究领域,即细胞化学,这使有关生物膜的研究成为科研热点。

生物膜将细胞与其外部世界隔离开来,但却并不是完全隔离的。实际上,细胞膜由不同的通道所贯通,这些通道专门为特定的离子或分子使用并且不允许其他物质通过。之所以这样,是因为通道最重要的特性——选择性。细胞膜通道包括水通道和特种离子通道。所谓水通道,实际上是一种水通道蛋白(aquaporin, AQP)。由于水通道蛋白的存在,机体的水平衡才得以维持。比如细胞膜不允许泄漏出质子:水分子因为通道壁的原子所形成的局部电场作用而缓慢地通过狭窄的通道,但是质子(或 H_3O^+)却不能通过,因为它们自身所带的正电荷使它们在途中停下来而被拒绝通过。对于离子通道,以允许钾离子通过而阻止钠离子通过的通道为例:在进入离子过滤器之前,两种离子均被水分子所包围,离子被水分子束缚,其与水中的氧原子的距离一定。在过滤器中,钾离子与氧原子之间的距离是与其在通过通道前被水分子所包围时的距离相同,因此可以通过过滤器;然而钠离子却不能通过,这是由于它在过滤器中与氧离子的距离不匹配,因此仍留在水溶液中。

利用细胞膜通道的原理,对细胞通道进行的研究可以帮助科学家寻找具体的病因,并研制相应的药物。比如一些神经系统疾病和心血管疾病就是由于细胞膜通道功能紊乱造成的。另外,利用不同的细胞膜通道,可以调节细胞的功能,从而达到治疗疾病的目的。比如,中药就是通过调节人体体液的成分和不同成分的浓度而达到治疗疾病的目的^[5]。对于生物膜,除了治疗疾病,其应用还可以体现在污水治理方面,即将某种微生物菌种制成制剂后,按要求直接投放到受污染水体,形成生物膜,以便对污水进行降解和净化。

3.3 基因工程技术的应用

通常所说的基因工程,实质上就是利用 DNA 重组技术改造生物的基因结构以达到预期目的的一项

高新技术。具体方法是利用分子生物学的方法分离目的基因,并对目的基因进行剪切,将剪切好的基因片段与载体连接,然后引入宿主细胞进行复制和表达的生物学技术。

基因工程的具体步骤包括两个:首先从某些生物体获取(或人工合成)所需要的DNA片段,即目的基因,将目的基因与获得的基因的载体进行体外重组;然后将重组的DNA转化到受体细胞中,以此可以改变受体细胞的遗传性质。通过这样的手段,可以获得需要的产品或特定的优良性状^[1]。正因为可以产生人类所需要的物质或者组建出新的生物类型,从而定向改变生物性状,因此基因工程有着广泛的应用前景。现在,人们在农业、医疗、环境保护等方面都在使用基因工程技术。基因工程技术可以让人们直接定向并达到预期的目的。

3.3.1 农业技术的新方法

在农业上,科学家利用基因重组得到预想中的新品种。将目的基因(比如抗虫基因和耐除草剂基因)与某些农作物的基因重组,以降低新品种的生产成本,例如抗虫西红柿等。还有经过大鼠的生长素基因改造的超级小鼠,生长速度和体重都比正常小鼠大很多,此项技术应用于家畜的培育有可能产生巨大的生产价值。

3.3.2 医疗技术的新进步

在成功进行了动植物基因的改造之后,1999年,美国科学家破解了人类第22组基因排序,“人类基因组计划”由此迈出了成功的一步。通过对每个基因的测定,我们可以找到治疗和预防多种疾病的新方法,有关人类生长、发育、衰老、遗传和病变的秘密也将随之揭开。可以预见,在今后的时间里,科学家就可能揭示人类大约5000种基因遗传病的致病基因,可以根据基因图有针对性地对有关病症下药,从而为癌症、糖尿病、心脏病等各种致命疾病找到基因疗法。此外,由于基因工程方法成本低且产量高,目前市场上的很多药品(比如多种疫苗、蛋白质类药物、抗生素等)都是通过基因工程制备出来的。

3.3.3 环境保护的新举措

基因工程的成果还可以应用在环境保护方面,比如基因工程做成的DNA探针。DNA探针是由一个特定的DNA片段制成的,将其与被测病毒的DNA杂交,就可以检测病毒。此法可以灵敏并快速地检测环境中的病毒、细菌等污染。利用基因工程培育的指示生物能灵敏地反映环境污染的情况,却不易因环境污染而大量死亡,甚至还可以吸收和转化污染物。基因工程做成的“超级细菌”能吞食和分解多种污染环境的物质,如石油中的多种烃类化合物,或吞食转化汞、镉等重金属,分解DDT等毒害物质。

从1901年至今,百余年来诺贝尔化学奖的历史使我们认识到,化学触及人类生产与生活的各个方面,生物化学作为从化学学科衍生出来的一门学科,在不长的时间内得到了迅速的发展,从叙述生物化学、动态生物化学到机能生物化学阶段,每一次生物化学领域的新成就和诺贝尔化学奖的获得都标志着生物化学的一个新里程碑出现。展望未来,我们应该相信,生物化学的研究将更加辉煌。

参 考 文 献

- [1] 张家治. 化学史教程. 第3版. 太原: 山西教育出版社, 2004
- [2] 黄卓烈, 朱利泉. 生物化学. 北京: 中国农业出版社, 2004
- [3] 吕淑霞, 任大明, 唐咏. 基础生物化学. 北京: 中国农业出版社, 2003
- [4] 彭万华. 化学通报, 2001(11): 735
- [5] 张平. 福建畜牧兽医, 2004(1): 45
- [6] 高中化学必修1. 第2版. 济南: 山东科学技术出版社, 2005
- [7] 王梦姣. 陕西农业科学, 2009(5): 112
- [8] 全俊. 在炼金术之后——诺贝尔化学奖获得者100年图说. 重庆: 重庆出版社, 2006