

科学家

严谨治学 追求真理

——邹承鲁先生从事科研五十年

王志新* 王志珍*

(生物物理研究所 北京 100101)

关键词 邹承鲁, 科研成就

邹承鲁先生今年整 80 岁了, 还跟以前一样, 天天上班, 早上八点到实验室, 下午四点离开实验室, 周末还要看文献, 阅读、思考、写作……, 一句话, 工作几乎是邹先生的全部生活。只是这几年年纪大了, 按照医生的建议增加了一点走路的时间。

邹先生是江苏无锡人, 但讲一口标准的普通话。虽然在上海工作多年, 他的上海话却带些“上海本地话”的口音, 原来是在宝山县四清时“实践”上海话的结果。邹先生 1941 年重庆南开中学毕业, 1945 年西南联大化学系毕业, 1947 年获公费资助到英国留学。1951 年获剑桥大学生物化学博士学位后立即回国, 在中国科学院上海生物化学研究所工作, 1971 年到生物物理研究所工作。80 年代他领导创建了生物大分子国家重点实验室。他曾任中国科学院学部主席团成员, 生物学部主任, 中国生化学会理事长等职。1978—1997 年任第五至八届全国政协委员, 八届全国政协常委。1980 年当选中国科学院学部委员(院士), 现为第三世界科学院院士, 美国生物化学与分子生物学会荣誉会员。多年来, 还担任一些国内外重要科学期刊编委, 包括《中国科学》和《科学通报》副主编, *Analytical Biochemistry*(美国) 和 *Biochimica et Biophysica Acta* (荷兰) 编委, *FASEB Journal* (美国) 和 *Biochemistry* (美国) 顾问编委等。邹先生 1981—1982 年被聘为哈佛大学访问教授, 并于 1986—1990 年分期被聘为美国国立健康研究所 Fogarty resident 研究员。

从邹先生做博士研究生开始发表的研究论文到国际同行多年来对他的评价, 都表明他对国际生

物化学的多个领域做出了杰出的贡献, 为中国科学家在国际生物化学界占领了一定的地位。

一 丰硕的科学成就

1 蛋白质结构与功能的关系

邹先生在剑桥大学做研究生期间, 在导师, 当时非常有名的生物化学家 Kelin 教授的指导下, 在国际上最早设计用蛋白水解酶部分水解方法来研究蛋白质结构与功能的关系。他发现细胞色素 c 蛋白经轻微水解即导致功能的丧失, 单独署名的论文发表在 *Nature* 上。

上世纪 60 年代以前, 化学修饰方法是研究蛋白质结构功能关系的主要方法, 但积累的大量数据整体上仍处于一种定性描述状态。组成蛋白质的氨基酸有 20 种, 不同大小的蛋白质分子可由几十、几百、甚至几千个不同的氨基酸组成; 当时可采用的化学修饰剂通常不够专一, 能和不止一类基团发生作用; 即使同类基团也常常因所处环境不同而被同一修饰剂有不同程度的修饰。因此, 对化学修饰后得到的某种生物效果很难判断究竟是哪种基团, 或在某种基团之中究竟有几个基团与活性丧失直接有关。60 年代初期相继发表的两篇论文解决了这个问题。一个是 Ray 和 Koshland 的动力学方法, 另一个就是邹承鲁的统计学方法。前者是基于对化学修饰反应和酶活性丧失反应的动力学分析, 比较二者的一级反应速度常数而对活性必需基团的性质和数目做出判断。这一方法反应很快对速度不易测定, 或反应复杂、不属一级反应等情况无法应用。邹

* 中国科学院院士, 邹承鲁先生的学生

收稿日期: 2003 年 2 月 26 日

先生提出的对基团化学修饰程度和活性丧失程度相比较的方法则可普遍适用。这一方法经许根俊等的实验验证(论文在《中国科学》发表),逐渐得到国际上广泛采用,其关系式和作图法在国际上分别被称为“邹氏公式”和“邹氏作图法”,并多次被国内外的一些教科书和专著详细介绍。早期的文献常把 Ray 和 Koshland 方法与邹承鲁方法并列;由于邹方法的普遍适用,后来的专著中则以主要篇幅介绍邹氏方法,而把 Ray 和 Koshland 方法列于次要地位。邹方法的另一个优越性在于可以利用文献中已有数据进行处理而得出新的定量信息。邹先生 1962 年的原始论文中考虑了对蛋白质进行化学修饰的六种可能的情况,结合当时文献中已有的大量数据,针对各种不同情况逐一进行分析的结果表明,在蛋白质分子中虽然常常含有多个同类基团,但其中仅有少数为蛋白质表现活性所必需。可见对于酶分子而言,其活性部位仅处于整个酶分子的有限的局部区域。这一新结论改变了当时流行的理论,并已被 30 年来多方面的大量事实充分证明。仅在《中国科学》发表的原始论文就被引用 200 多次。该项工作获 1987 年国家自然科学奖一等奖。

邹先生在文化大革命后,发现甘油醛-3-磷酸脱氢酶在活性部位能形成荧光衍生物的论文 1979 年在 *Nature* 发表。

2 细胞与呼吸酶系

邹先生在研究生期间发现细胞色素 c 经提取纯化后与它在细胞内结合在线粒体上相比,在配体结合性质上发生了显著变化,这是蛋白在体内外性质差异的首次报道。后来他又证明细胞色素 b 与琥珀酸脱氢酶是完全不同的物质。回国后与王应睐等合作纯化了琥珀酸脱氢酶,并发现其辅基是与蛋白部分共价结合的 FAD,这是第一个被发现与蛋白质共价结合的 FAD 辅基。这些开创性工作的有关论文在发表 50 余年后仍不断被人引用。邹先生在呼吸链及其它酶系所进行的一系列工作,为我国酶学及呼吸链的研究奠定了基础。

3 胰岛素的人工合成

1958 年,邹先生参与发起人工合成胰岛素工作。如何确定胰岛素的合成路线是当时尚无先例的

未知问题。邹先生负责的胰岛素 A 和 B 链拆合研究的成功确定了遵循分别合成 A 和 B 链,然后将 A 和 B 链组合而生成活性胰岛素的路线,为胰岛素的人工合成做出了重大贡献。胰岛素人工合成研究集体获 1981 年国家自然科学奖一等奖和 1997 年求是杰出科技成就集体奖。

胰岛素拆合工作在 1959 年即获得成功,重组胰岛素的活力恢复达到了 10%,但由于德国和美国的两个研究小组也在进行胰岛素合成的研究,因此这个结果必须保密;同时由于在“大跃进”期间,中国所有的学术刊物都被迫停刊,他们的研究结果不可能及时发表。直到 1960 年 Dixon 和 Wardlaw 在 *Nature* 上报道将被还原的胰岛素 A 和 B 链共同氧化得到 1%—2%的胰岛素活力恢复之后,邹先生他们才得以在 1961 年 10 月《中国科学》复刊后的第一期上发表了活力恢复达到 10%的结果。1959 年即获得的这个成果实际上与 Anfinsen 获得诺贝尔奖的工作,即将二硫键还原的核糖核酸酶肽链重新氧化得到活力恢复几乎是同时完成的。核糖核酸酶只有一条肽链,其八个巯基的所有组合方式亦仅有 105 种可能性;而胰岛素则是由两条肽链组成的,两条肽链可能以不同比例与方式组合,其六个巯基所有的可能组合方式实际上是无穷大。与单肽链的核糖核酸酶相比,胰岛素的问题要复杂得多;所得到的活力恢复 10%的结果,在本质上远远超过二硫键随机配对的几率。据此,他们提出了“天然胰岛素的结构是所有可能结构中最稳定的结构之一”的重要结论。后来他们又改进重组条件,使活力恢复达到 30%。此后,邹先生又确定了胰岛素所以拆合成功的理论基础,即“胰岛素 A、B 链本身已经含有形成天然胰岛素正确结构的全部信息,并具有一定的结构,在溶液中能正确配对,这些成果获得 1995 年国家自然科学奖二等奖。

4 酶活性不可逆抑制动力学

酶活性抑制的研究对于酶作用机制研究和药物设计都是十分重要的。在一般酶学教科书中通常只对酶的可逆抑制动力学有所论述,几乎看不到对不可逆抑制动力学的叙述。1965 年,邹先生最早系统地提出了酶的可逆与不可逆抑制统一动力学理论。从同一模型出发,应用他的统一动力学理论就

可以得到可逆与不可逆两套动力学公式。这一理论还指出,多年来在可逆抑制动力学方面广泛应用的底物与抑制剂之间竞争关系的概念,对不可逆抑制也同样适用。测定不可逆抑制反应速度的传统方法是在不同时间用各种方法停止反应,取样测定剩余活力,根据不同时间取样测定的结果进行动力学分析。这一方法不仅繁琐,并且不可能测定较快的不可逆抑制反应。邹先生设计了一种全新的连续追踪在不可逆抑制剂存在下的底物反应过程,根据反应过程的动力学处理得到反应速度常数的测定方法。这一方法不仅十分简便,并且用停流仪能可靠地测定半寿期为毫秒数量级的抑制反应速度。多年来与王志新一起在理论上的发展和实验上的验证、推广,邹先生的理论和方法已经在国际上得到广泛的采用,几篇有关的主要论文已获引用 500 余次,特别是对可能作为药物靶酶的不可逆抑制剂的大量筛选已经起了重要作用。以介绍邹先生工作为主的综述论文应邀在国际酶学领域权威丛刊 *Adv. Enzymology* 上发表。此项工作获 1993 年国家自然科学奖二等奖。

5 酶活性部位的柔性

早在 19 世纪, Fischer 就已根据酶作用的高度专一性,对酶作用机制提出了著名的“锁钥学说”,认为底物和酶在结构上严密互补,正如一把钥匙只能开一把锁一样,是酶进行催化作用的基础。这一学说同时意味着酶分子活性部位具有严密的刚性结构。一直到上世纪中期, Koshland 才首先认识到底物的存在可以诱导酶活性部位发生一定的结构变化,并提出了著名的“诱导契合学说”。但是人们通常仍然认为酶活性部位具有严密的刚性空间结构。以后发展的所有企图说明酶高催化效率的学说,如邻近效应、定向效应、张力效应、酸碱共同催化以及酶和底物过渡态中间物的紧密结合等,也都建立在酶活性部位是相对刚性这一概念的基础上。一般认为,由于高催化效率的需要,酶活性部位必须具有严格的、因底物存在的保护作用而变得更为稳定的空间结构。

蛋白质变性是蛋白质研究中极为重要的问题。但国际上长期以来都着重注意蛋白分子变性过程中的构象变化,很少把分子的构象变化与其活性变

化联系起来。其部分原因是缺少一个研究酶快速失活的动力学方法。1984 年以来,邹先生从研究蛋白质空间结构与活性关系出发,用自己创立的动力学方法,比较研究了多种不同类型的酶在变性过程中构象和活力的变化,发现变性时酶活性丧失先于可察觉的构象变化。在排除了变性剂的抑制和寡聚酶解聚等可能性之后,提出了“酶活性部位处于分子的局部区域并柔性较高”的结论。在他们最早的论文发表后,国际上几十个实验室用不同的酶进行了类似的研究,并得到和他们相同的失活先于构象变化的结果。随后他们用荧光、自旋试剂、蛋白酶部分水解等多种方法直接证实了酶活性部位的构象变化确实发生在整体构象变化之前并与活性丧失同步。1995 年,他们又发现酶在活化时活性部位柔性增加,而限制酶活性部位的柔性则可以导致酶活性下降,进一步提出“酶活性部位柔性为酶充分表现活性所必需”的观点。可以说,这是自 19 世纪的锁钥学说、Koshland 的诱导契合学说以来酶作用机制研究中的又一重大进展;同时也把蛋白质变性研究从单纯的结构研究推向与功能紧密结合的新水平。有关论文已被引用 600 余次,对此项工作的总结已在 *Science* 和生物化学界著名的 *Trends in Biochemistry* 杂志发表。此项工作获 1999 年国家自然科学奖二等奖。

6 新生肽链的折叠与分子伴侣

蛋白质发挥特定的生物功能依赖于蛋白质分子的正确空间结构。长期以来,对于分子生物学中心法则从 DNA 遗传密码到肽链合成的细节已经基本阐明。但新生肽链如何折叠成为具有特定空间结构的蛋白,即遗传信息传递全过程中一个不可缺少的环节,现在还不甚了解,它是中心法则中一个尚未解决的重要环节。一个时期以来,不少研究者认为,新生肽链折叠是在其合成终了之后由完整的多肽链开始进行的,因此,多用蛋白变性后伸展的完整肽链的重新折叠作为新生肽链折叠研究的模型。邹先生在 1988 年对新生肽链折叠提出了新的假说。他认为,新生肽链卷曲折叠既与合成同步进行,又在合成过程中不断调整,并在合成完成后经最后调整修正而完成。十几年来进行的模型实验已初步证实了这一设想。最近,他又和王志珍共同

提出“蛋白质二硫键异构酶既是酶又是分子伴侣”的假设,打破了与蛋白质折叠密切有关的折叠酶和分子伴侣两大类蛋白之间的界限。这一假想已得到国际上许多实验室体内外实验结果的证实,被国际科学界广泛接受。此项工作获得 2002 年国家自然科学奖二等奖。

另外,邹先生还为我国生物学界培养了一大批人才,不少现在已经是国内外知名的科学家,其中包括中国科学院院士 3 名。自建立博士后和学位制度以来,他已培养了博士 30 多名,博士后 8 名,其中来自美国和德国各 1 名。邹先生在国内外重要刊物发表科学论文 200 余篇。其中 63 篇论文 2002 年经检索获引用 2 681 次,其中他引 2 387 次。由于邹先生在生物化学领域方面的贡献,除上述获国家自然科学奖一等奖 2 次、二等奖 4 次外,还获得 1989 年陈嘉庚奖,1992 年第三世界科学院生物学奖、1994 年何梁何利基金奖以及中国科学院自然科学奖和科技进步奖多次。他是我国第一位应邀在有影响的国际性丛书 *Comprehensive Biochemistry* 生物化学史部分发表自传的科学家,他的贡献已载入国际生物化学史册。

二 高尚的科学道德

邹先生不仅在科学上为我们的祖国和民族做出了重要贡献,他维护科学尊严的精神,反对科学界不正之风的斗志和作为更是难能可贵,更需要我们后辈学习。邹先生多次撰文并在不同场合公开发表意见,维护科学尊严,反对科学界的不正之风。他一贯坚持科学上的重大决策应该充分听取科学家

的意见,反对用行政手段决定科学问题。他主动地、满腔热情地为中国科学和教育的发展谏言献策。他认为科学上的贡献只能从持之以恒的、扎实的工作中取得,通过在科学期刊上公开发表的论文,经国内外科学界反复的实践,逐渐取得国际上的公认。绝不能靠向领导作自我夸张的宣传或利用新闻媒体谋求廉价的新闻价值而取得所谓荣誉。科学是严峻无情的,这样取得的廉价荣誉是经不起时间考验的,终将被时间所淘汰。自 1981 年以来,由邹先生执笔,多位院士署名在报刊上发表多篇关于维护科学道德和正确评价基础研究成果等问题的文章,引起有关领导、科学家和媒体的注意。邹先生为维护科学尊严所做的努力,得到广大科学界的赞赏和尊敬。

邹先生一贯尊重别人的工作,决不在论文署名上“搭车”。前不久,《光明日报》载文描述邹先生是“令人尊敬的”。当别人称他是第一位基于国内工作在 *Nature* 发表论文的中国科学家时,他马上纠正并告知,1946 年李四光先生和 1957 年汤佩松先生都曾在 *Nature* 发表过论文。他决不接受他认为不属于自己的“荣誉”。文章作者说那是因为他有真正的信心,太对了,《光明日报》的编者称他是个“倔老头”,也对了,邹先生对是非问题从不顾自己的个人利益,坚持要以最直接的方式表达自己鲜明的观点,确实够“倔”的。我们是他的学生,除了跟他学做学问,更要跟他学做人,做一个真正的人,做一个有良知的科学家。

(相关图片请见封四)