

探索有机体的奥秘

——谈世纪交替时代的有机化学

吴毓林 陈耀全

(上海有机化学研究所 上海 200032)
生命有机化学国家重点实验室

提要 有机化学经历了巨大发展之后,在这世纪交替之际,正面临着重大的转折。本文主要就有机化学进入生命科学,重新将生命过程作为主要研究方向的发展现状和趋势作了一些评述。最后对我国化学界如何迎接这一转折谈了一些看法。

一、引言

有机化学作为一门现代科学的分支,发轫于上世纪初。当时“有机化合物”这一术语,正是表明这些化合物来源于有机体,是生命过程的产物。因此,有机化学从一开始就与生命科学密不可分。上世纪末至本世纪初从煤焦油出发的有机化工的发展,以及染料工业的兴旺,使有机化学的领域急剧扩展,从而多少与生命科学拉开了距离。但即使在这个时期,天然产物的分离、结构测定和合成也有很大的发展。与生命科学紧密相关的药物化学作为有机化学的一个重要分支正是在那个时候成长起来的。今天深受科学家重视的糖化学中的单糖研究也是在那时候打下了基础。著名的糖化学先驱者 Emil Fischer 100 年前在研究糖苷酶水解过程中提出的著名的锁-钥原理,是今天分子识别、分子互补观念的雏形。去年在纪念这个原理诞生百年之际,国际知名的有机化学家 Eschenmoser 对有机化学与生命科学的关系曾不无感慨地讲道:自 Emil Fischer 时代以后的半个多世纪中,有机化学经历了一个光荣的孤立和孤芳自赏的时期,直到最近才“回归”到把和生命科学的结合作为主要的发展方向。

二、迅猛发展的 20 世纪下半叶

在讨论世纪交替时期的有机化学之前,有必要先回顾一下 20 世纪下半叶有机化学的发展。这确实是十分辉煌的年代。下面从三个方面来讲:

1. 有机化合物的分离分析和结构测定的能力有了飞跃的发展,新的分离手段不断涌现,人们不再仅仅依靠经典的萃取和结晶手段,各种层析技术以至近年的毛细管电泳技术正成为有机化学实验室的常规操作。分离分析的量可以少到毫克以至微克,检出的灵敏度则可从 ppm(百万分之一)到 ppb(十亿分之一)甚至更高。结构测定的技术由于四大谱,即紫外、红

外、核磁、质谱,特别是核磁共振的发展和普及,再结合 X 衍射结晶分析等手段,使得当前一般有机化合物的结构问题已很少能够难倒有机化学家。

2. 作为有机化学中心的有机合成在这一时期更有突飞猛进的发展。新的有机合成反应,新的试剂,新的方法不断涌现,特别是各种金属有机试剂的广泛采用,使得有机合成中反应选择性这一核心问题取得了很大的进展。人们已经能有效地使反应在化学选择性、区域选择性和立体选择性,亦即从一维到三维空间上得到控制。由于建立了庞大的反应库,特定目标分子的合成已不再是一件十分艰难的工作。70 年代以来发展的有机合成设计,使有机合成从艺术成为一门系统工程。60 年代末维生素 B₁₂ 的全合成和 90 年代初海葵毒素的合成是有机合成化学的里程碑式的成就,尤其后者由于结构极其复杂,合成工作中如无很好的立体控制,则可能生成多达 2×10^{21} 个异构体! 这一成功充分显示了有机合成化学当前达到的水平。

3. 有机结构分析和有机合成的成就促进了有机化学的理论基础——物理有机化学的发展,物理有机化学理论又反过来发挥巨大的指导作用。由 Ingold 等发展起来的有机反应机理理论和 Pauling 共振论之后发展的有机结构理论, Woodward-Hoffmann 轨道对称守恒规则以及前沿轨道理论,使得有机化学有了扎实的理论基础。计算机的普及正使得有机分子的分子力学模拟、半经验量化计算和从头计算进入寻常的有机化学实验室。

总之,有机化学经历了高速发展的几十年,确实取得了值得自豪的成就,同时为进入一个新天地打下了坚实的基础。

三、有机化学“重返”有机体

纵观有机化学发展的历史,关心并致力于和生命科学结合的化学家还是不少的。E. Fischer 可以说是十分突出的一位,他在当时许多有机化学家认为既没有美丽的颜色,又不能结晶,而且十分“难弄”的蛋白质、核酸和糖的化学方面都作出了奠基性的贡献,成为生物有机化学、生物化学和分子生物学的先驱。后来在化学领域作出了重大贡献,又深刻地影响了生命科学发展进程的化学家,我们可以举出 Todd、Pauling、Merrifield 等。近 30 年来,生物学的迅猛发展,向化学提出了挑战,同时又提供了极好的机会,越来越多的有志于此的有机化学家“重返”有机体,并作出了艰难而巨大的努力,试图用他们的研究成果去阐明生命的本质。有关化学和生命科学结合的学术讨论会逐年增多,一份致力于连通两大学科的国际学术刊物《Biology and Chemistry》两年前已在美国创刊。

我们把近一二十年来国内外化学家的努力及成果归纳如下:

1. 以化学键理论为基础,试图为诸如酶-底物,抗体-抗原,受体-结合分子,通道-离子相互作用等重要的生命运动建立化学模型,从而创立了一门称为“超分子化学”的学科。有机化学家设计、合成了各种能够识别、结合有机和无机分子,催化它们的化学反应,甚至能够自我复制的分子体系。这门学科的发展,将对许多重要的生命运动的化学机理的阐明作出贡献,并且可能发展新型的人工催化体系。

以具有设定的性质的蛋白质为目标,运用现有的一级结构、高级结构和性能的关系的知识,从头设计、合成结构块,再按蓝图组装成具有设定性能的四级结构体系。这种“全新蛋白”的研究,对于研究和模拟酶、通道和受体具有重大的意义。

2. 利用有机合成手段,对生物大分子进行化学修饰,使它们具有新的性质,以使用作生物学研究的工具,测定生物大分子的结构,阐明生化反应的机理,或成为新型的药物。“蛋白质芯片”或“DNA 芯片”是利用光刻技术和有机合成技术在面积很小的玻片或硅片上同时产生数量很大的蛋白质或 DNA 片段,用于药物快速筛选,后者还可望用于 DNA 顺序的快速测定。去年的另一个有趣的报道,是将一条寡聚脱氧核苷酸连接在富勒烯(C_{60})上,它能够和特定顺序的 DNA 形成双链或三链,在光的照射下能在一定位置切断 DNA,抑制基因的表达。

3. 扩展自己的视野,把生物材料如微生物或酶制剂用于有机合成。催化性抗体是有机化学和免疫学结合产生的新型生物催化剂。以应用有机化学过渡态理论设计合成的半抗原形成的抗原来免疫动物,获得的多克隆抗体或进而筛选得到的单克隆抗体,能够催化多种有机反应。它的可贵之处在于它的高度选择性,而且能催化某些因能量不利而不能发生或酶不能催化的有机反应。催化性抗体还有些用于阐明酶的催化机理。分支酸异构酶催化分支酸为预苯酸,这是芳香性氨基酸生物合成的重要一步。过去对这个反应的机理作了大量研究,但仍了解得很少。最近通过对催化这种反应的酶以及抗体的结构的研究,使人们见到了了解这个重排反应机理的新曙光。

4. 应用天然或人工合成的有机分子阐明细胞过程,过去有两件事例可说明化学和生物学结合所产生的巨大成就。在 30 年代,由于应用了含有稳定同位素的示踪化合物来追踪它们在活体中的命运,阐明它们的代谢途径,因而奠定了现代生物化学的基础。70 年代,有机化学家合成了高亲和力的甾体类似物,并和生物化学的蛋白质方法结合,鉴定了甾体受体家族,因而导致内分泌学和医学的发展。90 年代,有机化学和细胞生物学的联姻正在形成,并已取得一些令人鼓舞的成果。美国有机化学家和细胞生物学家合作,用一种从真菌中分离得到的天然产物 brefeldin A 研究了细胞内蛋白质的转运,揭示了细胞中的蛋白质转运存在两种类型。另一项极有意义的研究是用天然产物环孢菌素 FK506 和 rapamycin 研究了细胞中信号的传递。化学合成的小分子 FK1012 和 FK506M 可以开关 T 细胞的基因。此类研究,国外有人称之为“化学细胞生物学”(“chemical cell biology”),它不仅从分子水平揭示细胞内的过程,而且在天然产物有机化学面前展现了新的天地。

这些研究,表现了有机化学的长处,即它不但能够研究天然材料,还能修饰天然分子甚至建立全新而性能更为优异的非天然分子,如人工改造的青霉素就远胜于天然的青霉素。

四、机遇和挑战

近年来,有机化学又重新将研究有机体作为主要的领域。这一状况是和生物学研究的飞跃发展紧密相关的。生物学今天发展到分子生物学和结构生物学,既是基于氨基酸、多肽、蛋白质化学和核酸化学的成就,同时也给一直面向分子的化学提供了新机会。通常认为有机体中的生物分子可以归纳为四大类,即多肽、蛋白质,核酸,糖和脂类(Lipid)。相对而言,后两类的研究仍十分不足,尤其是它们在分子水平上是如何参与生命过程的。这已经影响到生命科学的进一步发展。因此,要求化学研究要有一个新的发展。如对糖的研究,它的分离分析、顺序测定以及糖的合成远不能与蛋白质和核酸研究达到的水平相比。因此也就不奇怪为什么糖化学从结构分析、溶液构象到立体选择性糖苷键的形成以及其缀合物在分子识别、信息传递

中的作用等都成了目前最热门的课题。脂类是有机体中广泛存在的许多化合物的总称,包括各类结构大不相同的脂链、脂环等化合物。过去较多地注意它们贮能和在构成细胞膜中的作用,而现在则正一步一步认识到脂类以及脂类与多肽、与糖等的缀合物在信息传递,从而控制细胞的反应,包括生长、发育乃至死亡中的作用。这些领域的深入研究也都为化学家,尤其是有机化学家提供了新的机会。

但是,有机化学家在面对新的机会时也面临巨大的挑战。有方法学问题,也有对象方面的问题。从方法学来讲,尽管前面已提到近年来有机化学有了长足发展,但是要处理有机体中极微量而且常常是不均一的化合物时还是显得方法不多。大量非晶体的分子难以求助于X衍射分析来解析结构。而有机化学家最得力的分析手段——核磁共振谱仪尽管当今已发展到750兆赫甚至1000兆赫的水平,但它对微克级的样品和较复杂的生物分子仍然显得力不从心。与此同时,对有机合成也提出了新的挑战,要求发展更高效的立体专一的合成方法或称手性合成技术,以满足立体结构严格要求的生物分子。从某种意义上讲,生物体系是由各种生物分子间的弱作用力所组成的一个个超分子体系。因此,物理有机化学家也将更多地面临认识从氢键、亲水或疏水作用、亲脂或疏脂作用, $\pi-\pi$ 堆积到范德华引力等等分子间的弱作用力。

生命体系、生命过程是与有机化学家传统的研究对象大不相同的研究对象。由于学科发展历史所形成的学科隔阂,要把握好这个研究对象,对大多数有机化学家来讲都面临着一个再学习的问题。尤其生命过程是一个动态的过程,原位研究或建立一个恰当的模拟体系都不是一件容易的事。

总之,生命科学正在召唤着有机化学家进入这似曾相识,而对深层次问题又甚为陌生的领域。这一战略的转移已成为一股潮流。尽管目前尚处于转折的时期,还没有很大的突破,但是已可预见,随着新世纪的到来,新一代有机化学家的成长,有机化学对生命科学作出基础性重大贡献的日子一定会到来。

五、有所为,有所不为

有机化学进入生命科学领域不仅将对生命过程的认识作出基础性的贡献,而且可能对改善人类的保健事业和提高农业生产提供新的途径,从这一研究中发展出来的生物技术或生物-化学技术将服务于经济、社会和生态环境的发展与改善。因此,中国化学家应很好地把握这一机遇,实行这一战略转移。事实上,国家科委和国家自然科学基金委已经为此作出安排。国家科委的“八五”攀登计划项目“生命科学中的重要化学问题”研究已经运行了近五年,取得了一些可喜的成果,为今后继续工作打下了基础。国家自然科学基金委在规划“九五”时,也将这方面的研究列为支持的重点。显然,这个命题的解决不是5年或10年,而是需要更长时间跨度的努力。

虽然这一研究总体上是耗资并不巨大的“小科学”,但是也确实应像对待所有其它的基础研究一样,实行“有所为,有所不为”的方针。我们认为有所为的应是在学科上有普遍的基础性意义的课题和有我们自己传统的或特色的题目。前者可以说成是“有所赶”。例如糖化学的研究从结构分析和合成应当投入适当的力量;糖、蛋白质、核酸、脂类在与其它分子在分子识别、信息传递中的相互作用以及抗体酶、核酶、反义核酸等等研究,虽说我们毫无优势可言,但

由于这些都是科学发展的基础性问题,应该通过我们自己的努力去掌握,力求形成自己的特色,在国际上占有一席之地。在这方面应该强调的是,针对在生命过程中有重要生物活性的分子,来发展我们自己的有机合成方法,尤其是手性合成技术,这将对我国的医药、农业化学品产业有直接影响的研究工作。

至于传统的特色的研究题目,可能每个人都会有自己的考虑,但我们想大家都会同意以构成传统中草药有效成份的天然产物为钥匙,打开有机化学进入生命科学之门。近年来,我国以中草药为主的植物化学研究有了很大的发展,取得不少成绩,但却都在深入到它们在生物体中的作用过程面前停了下来。前面已经介绍了美国化学家以环孢菌素和 FK-506 这两个发酵产物为工具,深入研究了细胞内信号传递的调控。为什么我们不能从中药的一些有效成份,从分子水平搞清一些微观生物学的问题呢?许多中药的水溶性有效成份含有寡糖片段,有人认为是和受体识别或者和免疫作用有关。我国发现的天花粉蛋白,具有抗生育、抗艾滋病作用,是一种核糖体失活蛋白。我国发现的新一代抗疟药青蒿素,是阻止疟原虫蛋白质合成的过氧化合物,相信它的作用与血红素有关。是不是可以设想从中作出有特色的深层次的工作呢?这仅仅是我们想到的一些例子。而这些问题的解决有赖于生物学家和有机化学家的通力合作。

六、结 语

从研究有机体代谢产物发轫的有机化学现在又将以对生命过程的研究作为自己的主要方向,应该说是科学上顺理成章的发展结果。像所有科学发展一样,这里也没有平坦的大道,有待几代人的持续努力。我们的愿望,是以自己的粗浅工作为此铺一点路;在适当的场合起一点吹鼓手的作用。这也是我们写作本文的目的。

本文承戴立信院士提出宝贵意见,谨致谢忱。