

辉瑞酶化学奖与酶学发展

吴敏¹, 叶青^{1,2*}

1. 中国科学院大学人文学院, 北京 100049

2. 中国科学院中国现代化研究中心, 北京 100190

摘要 辉瑞酶化学奖是酶学领域唯一的专业奖项, 迄今为止已有 76 位科学家获奖。分析了 70 余年中, 辉瑞酶化学奖的整体情况, 研究发现, 获奖者的机构分布早期呈现集聚特点, 女性获奖比例在 2000 年以后明显提升。此外, 9 位诺贝尔奖得主在获诺奖之前, 都曾获得过辉瑞酶化学奖, 辉瑞酶化学奖更是其中 5 位诺奖得主科研生涯的第一个学术奖励。

关键词 辉瑞奖; 酶化学; 诺贝尔奖; 美国化学会

2018 年 10 月 3 日, 美国科学家弗朗西斯·阿诺德 (Frances H. Arnold), 凭借其在酶的定向进化方面的杰出工作荣获该年度诺贝尔化学奖^[1]。历史上曾有 20 多项酶学研究的成就与诺贝尔奖结缘, 对此, 已有学者关注并进行了研究^[2-5]。诺贝尔奖是一个覆盖多学科的综合奖项, 它难以展现酶学发展史上的所有重要成就。而辉瑞酶化学奖作为酶学的专业奖项, 其设立的时间是第二次世界大战后, 美国的生物化学和酶学学科勃发之际, 其颁奖历史与当代美国酶学发展的历史基本同步, 相当于一部酶学发展的记录簿, 为人们更为细致地勾勒了酶学发展的轨迹。

1 辉瑞酶化学奖概况

辉瑞酶化学奖是由美国化学会 (American Chemical Society, ACS) 生物化学部管理的一项奖项^[6]。ACS 的生物化学部始建于 1913 年, 第二次世界大战之后, 美国政府在生物化学领域投入了大量科学资源, ACS 生物化学部也迎来了突飞猛进的发展, 成员人数从战前的

不足 200 到了 20 世纪 60 年代末的 3000 有余。20 世纪上半叶, 美国生物化学的研究重心也发生了变化, 逐渐从营养学和临床化学转向蛋白质、核酸、酶和中间代谢化学等问题的研究, 酶学成为战后美国重点投资的研究领域之一^[7]。

辉瑞酶化学奖, 最初源于 1945 年威斯康星州密尔沃基市的保罗-刘易斯实验室 (Paul-Lewis Laboratories) 设立的杰出人士年度奖, 旨在激励美国大学或研究机构的年轻毕业生积极投身酶学基础研究。该奖项后被 ACS 生物化学部接管, 为感谢保罗-刘易斯实验室的资助而被命名为“保罗-刘易斯实验室酶化学奖” (The Paul-Lewis Laboratory Award for Enzyme Chemistry), 奖励额度为 1000 美元奖金和一枚铜牌, 另提供 150 美元出席颁奖典礼的旅费^[8-9]。1963 年, 辉瑞制药公司收购保罗-刘易斯实验室, 成为新的赞助商, 奖项因此更名为“辉瑞保罗-刘易斯实验室酶化学奖” (The Pfizer Paul-Lewis Award in Enzyme Chemistry)^[10], 1964 年再次更名为美国化学会酶化学奖 (ACS award in Enzyme Chemistry)^[11]。1974 年正式命名为辉瑞酶化学奖 (Pfizer

收稿日期: 2019-01-28; 修回日期: 2019-03-21

作者简介: 吴敏, 硕士研究生, 研究方向为化学史, 电子邮箱: wumin215@gmail.com; 叶青 (通信作者), 研究员, 研究方向为科技史与现代化研究, 电子邮箱: yeqing429@163.com

引用格式: 吴敏, 叶青. 辉瑞酶化学奖与酶学发展[J]. 科技导报, 2019, 37(8): 104-112; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2019.08.012

er Award in Enzyme Chemistry)并沿用至今。奖励力度也经过几次调整:1950年奖牌从铜牌升级为金牌^[12];1971年奖金提高至2000美元;此后奖励形式固定为2000美元与一枚金牌^[13]。

辉瑞酶化学奖于1946年正式开始颁发,此后每年一次,从未中断。奖励人数未作限定,但迄今为止的获奖记录为每年1~2人。评奖委员会的成员由非商业性的化学家组成,美国农业部农业研究局的研究员William任第一届评奖委员会主席。奖励对象为在酶学基础研究领域做出杰出贡献的青年科学家。该奖创立之初要求提名对象是年龄不超过36周岁的美国公民,且是大学或研究机构的年轻毕业生^[8]。后来逐渐放宽限制条件,比如,1950年该奖得主Britton Chance的年龄为38岁。此后,将奖励对象的年龄限定在40周岁以下;2015年后放弃了对奖励对象年龄的硬性要求,改为完成最后一期博士后工作不超过12年。关于获奖者为美国公民这一国籍限制在1993年以后的提名指南中也不再出现^[14]。此外,还要求获奖对象的研究是非商业性的

基础研究,且不能以同一项研究重复申请辉瑞制药公司赞助的其他奖项。辉瑞酶化学奖的获奖结果与获奖者信息,在《Science》的“新闻与消息”(News and Notes)栏目以及美国化学会发行的《Chemical & Engineering News》“新闻”(News)或“人物”(People)等板块予以报道。该奖的颁发仪式一般在美国化学会的年会上举行,获奖者还会受邀在年会上发表专题演讲。

2 获奖成果的区域分布

对76位获奖者的研究领域简单分析发现,酶学研究的热点问题主要集中在表1所示的几个专题方向。其中物质代谢和能量变化领域的研究交叉较多,这一直是酶学的研究基础。酶与生物遗传学的化学基础领域主要研究对象为参与中心法则的酶类,在获奖成果中占比最大,约为24%。酶的改造设计与酶抑制剂的研究则是当下酶学领域的热点问题。此外,还有一些特殊酶类及技术等方面的非主流研究。

表1 辉瑞酶化学奖得主获奖成果的区域及人次分布

Table 1 Distribution of the number of award-winning work in different areas of Pfizer Award in Enzyme Chemistry

领域	获奖人次	代表人物
酶与生物系统中的物质代谢	24	Merton F. Utter, Bernard L. Horecker, Salih J. Wakil, Roy P. Vagelos, Britton Chance 等
酶与生物系统中的能量变化	15	David E. Green, Albert L. Lehninger, Eugene P. Kennedy, Paul D. Boyer 等
酶与生物遗传学的化学基础	27	Arthur Kornberg, Howard Temin, Thomas R. Cech, Gerald F. Joyce 等
酶的改造与设计	14	Donald Hilvert, Virginia W. Cornish, Michelle C. Chang 等
酶抑制剂	18	Van Rensselaer Potter, Michael S. Brown, JoAnne Stubbe, Michael H. Gelb 等
其他(金属酶、晶体学等)	15	Frederic M. Richards, Gregory Petsko, David W. Christianson, Carsten Krebs 等
合计	113	

注:获奖成果没有对应的颁奖词,分布领域依据获奖报道与获奖前发表论文的关键词分类;获奖成果存在领域交叉,因此总人次超过76。

2.1 酶与生物系统中的物质代谢

糖代谢方面的重要发现有 Merton F. Utter 提出的糖异生不是反向糖酵解的新观点, Bernard L. Horecker 阐明,葡萄糖氧化分解的磷酸戊糖途径等。脂肪代谢研究方面, Salih J. Wakil 和 Roy P. Vagelos 等工作驳斥了脂肪酸生物合成仅是脂肪酸氧化的逆转的旧观点,阐述了分解代谢和合成代谢途径的差异性。细胞结构的研究让磷脂分子得到重视, Eugene P. Kennedy 开创的磷脂合成的肯尼迪途径至今仍然有效。蛋白质代谢主要是代谢调节的研究, Stadtman 发现了谷氨酰胺合成酶与“累积反馈抑制”调节机制, Alton Meister 发现

谷胱甘肽通过抑制 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶的活性来控制自身的合成代谢。科学家开始关注微生物的新陈代谢途径和其中一些具有特殊化学作用的酶。

此外,技术领域做出的贡献也值得关注, Britton Chance 作为生化反应和代谢途径数值模拟的先驱,将物理学方法和技术引入酶代谢研究体系。他发明了现代标准的停流装置来测量酶反应中酶-底物复合物的存在,还提倡引入核磁共振、光谱学和荧光法等方法研究活体组织中的代谢控制现象。

2.2 酶与生物系统中的能量转化

辉瑞酶化学奖首届得主 David E. Green, 其生物氧

化机制方面的著作,清晰地概述了氧化还原过程中涉及的酶系统,对新生的酶学领域产生了深远的影响^[15]。Albert L. Lehninger 和他的学生 Eugene P. Kennedy 发现几乎所有细胞的氧化活性都发生在线粒体中,并且 Lehninger 和他的另一名同学 Morris E. Friedkin 证明了从烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)到氧的电子传递是氧化磷酸化的直接能量来源;这些发现开创了生物能学这一未来的生化经典研究路径。

生物学确定了能量转化场所是细胞内的线粒体后,如何进行能量转换,转换的机制是什么? 20世纪60年代,一场关于线粒体中氧化磷酸化机制的激烈辩论在科学家中间展开,科学家一直寻找一种“高能磷酸中间体”的物质,最终 Paul D. Boyer 给出了“三磷酸腺苷(ATP)生物合成的酶促机制”的答案,结束了这场争议。

2.3 酶与生物遗传学的化学基础

分子生物学的中心法则中 DNA、RNA 和蛋白质之间的信息流动与酶的作用息息相关。Arthur Kornberg 早期主要研究核苷酸合成与分解的酶学机制,而后 Kornberg 的目标转向核苷酸组成的 DNA 长链的合成研究,并成功分离出了 DNA 聚合酶。DNA 聚合酶在多种技术中如 DNA 重组、DNA 测序、聚合酶链式反应(PCR)技术等都具有广泛应用。20世纪70年代,Howard Temin 关于动物细胞被致癌性 RNA 病毒感染的研究导致了逆转录酶的发现。

1982年,Thomas Robert Cech 发现了核酶,随后 Gerald F. Joyce 发现第一个 DNA 酶(脱氧核酶),他的另一项开创性的工作是 RNA 和 DNA 酶的定向进化的工作,开发了第一个自我复制的 RNA 酶。Daniel Herschlag 则通过严格的动力学和机械方法来研究 RNA 的催化机制,重点研究对象是核酶中的 I 组和锤头状核酶,其研究推进了蛋白质促进的 RNA 催化的“RNA 伴侣”假说的证明。

2.4 酶的改造与设计

随着酶的结构与功能深入的研究,酶学研究开始了人工改造的尝试。在此领域有突出贡献的是 Donald Hilvert、Virginia W. Cornish、Michelle C. Chang 等。苏黎世联邦理工学院教授 Donald Hilvert 通过修饰侧链改变天然酶,例如将硒代半胱氨酸引入分子中,得到具有新的氧化还原和水解特性的酶。哥伦比亚大学化学系教授 Virginia W. Cornish 实验室将化学合成和 DNA 技

术的现代方法结合在一起,通过计算化学和定向进化设计出具有定制结构和功能的酶,并试图以定向进化的方式解答酶催化的分子基础的基本问题。加州大学伯克利分校亚裔女科学家 Michelle C. Chang 团队通过在微生物宿主中设计并创造了新的生物合成途径,从不同的环境生物中提取酶,并将它们组合在一个基因工程宿主中。

2.5 酶抑制剂

威斯康星大学肿瘤学教授 Van R. Potter,于1951年针对酶抑制剂疗效设计的对照实验为后来人们尝试化疗试剂的配比提供了思路。这个想法很快就应用于临床情况,直到今天已经成为一种很普遍的方法。Michael S. Brown 和 Joseph L. Goldstein 合作研究胆固醇代谢时,发现家族性高胆固醇血症的病症机理以及受体介导的内吞作用,据此开发出了他汀类药物,这种胆固醇降低化合物是美国使用最广泛的药物之一。Michael H. Gelb 研究的法尼基转移酶,是一种针对热带寄生虫疟疾的药物靶标抑制剂,同时他们研究了磷脂酶 A2 的功能和调节,该酶是重症胰腺炎出现一系列并发症的早期标志物。康奈尔大学化学与化学生物学教授 Hening Lin 团队主要研究参与蛋白质翻译后修饰并具有重要的生物学功能的酶,如去乙酰化酶、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)、聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(PARP)和 CD38 受体等,这些酶类抑制剂中的部分已经证明具有广泛的抗癌活性。

2.6 其他

辉瑞酶化学奖的获奖成果还包括一些冷门的酶学研究,如金属酶、信号传导与分子识别等。金属酶是活性中心中含有金属离子的蛋白酶,David W. Christianson、Ruma Banerjee、Wilfred A. van der Donk、Carsten Krebs 等分别在金属酶的功能结构与催化机理方面做了相关工作。信号传导与分子识别的研究主要集中在激酶和磷酸酶上,Dorothee Kern 实验室使用生物物理分析技术来揭示酶与信号蛋白及其影响的分子的动态个性;Jin Zhang 专注于信号酶对蛋白激酶和磷酸酶的分子机制和功能作用的研究。此外,还有科学家通过 X 射线衍射、蛋白质晶体学的一些物理学方法研究特定的酶的结构与功能,如 Frederic M. Richards 研究的核糖核酸酶 S, Frederik C. Hartman 研究核酮糖二磷酸羧化酶等。

3 获奖者背景分析

辉瑞酶化学奖自 1946 年开始颁发,迄今已有 74 届,共 76 人获奖,其中 1967 年和 1976 年由于研究方向一致且贡献相当而出现了两人并列获奖的情况。

3.1 机构分布

76 位获奖者来自 32 个机构(表 2),其中,获奖人数超过 5 人的有威斯康星大学、美国国立卫生研究院(NIH)、宾夕法尼亚大学、麻省理工学院。具体而言,获奖者都来自这些大学或者学院的生化系、医学部或者药学院。

表 2 辉瑞酶化学奖得主机构的人次分布
Table 2 distribution of the number of winners per institution of Pfizer Award in Enzyme Chemistry

获奖人次	获奖机构
7	威斯康星大学
5	NIH、宾夕法尼亚大学、麻省理工学院
4	华盛顿大学、加州大学伯克利分校、加州大学旧金山分校
3	康奈尔大学、密歇根大学、斯克里斯普斯研究所、斯坦福大学、芝加哥大学、伊利诺伊大学、杜克大学
2	德克萨斯大学、明尼苏达大学、耶鲁大学
1	其他机构(15所)

威斯康星大学高居榜首,有 7 位获奖者,其中辉瑞酶化学奖前四届的得主均来自这所学校,《Chemical & Engineering News》关于“威斯康星大学继续垄断保罗-刘易斯奖”(University of Wisconsin continues monopoly of Paul-Lewis Award Winners)的专题报道,侧面反映了威斯康星大学当时在美国酶学领域的超强地位^[16]。威斯康星大学是当时美国酶学研究实力最为雄厚的机构,战后美国拟建设一个新的生物化学以及酶学研究中心和人才培养基地,经多番考察后选定威斯康星大学,并于 1947 年,在此建立了一个专门的酶学研究所,威斯康星大学的酶学实力得以进一步加强^[17]。此外,其他机构的获奖者中还有 11 位曾就读或者供职于威斯康星大学。

NIH 是美国首屈一指的生物医学科研机构,同时也是美国生物化学科研和博士后工作的主要中心,继威斯康星大学后,它也连续四年(1951—1954 年)获得辉瑞酶化学奖。更可观的是 9 位辉瑞酶化学奖兼诺贝尔科学奖获得者都曾供职于 NIH 或受到 NIH 的资助。NIH 与一般大学不同的是该研究所更注重实用技术的

研究,尤其是预防、治疗和治愈人类疾病的方法。因此,NIH 的酶学研究侧重于医疗健康方面,如营养学层面的维生素和癌症治疗方面的酶学抑制剂。该机构下设的代谢和消化疾病研究部门和癌症研究部门一直在跟进酶学领域的热点问题。

威斯康星大学和 NIH 作为美国战后重点建设的机构,在前十届辉瑞酶化学奖中风头强劲。此后,辉瑞酶化学奖的得主逐渐分布到其他更多机构,美国宾夕法尼亚大学、麻省理工学院、加州大学、康奈尔大学、密歇根大学等机构依托自身生物或者化学学科的雄厚实力逐步壮大了各自的酶学研究队伍。

3.2 性别分布

76 位获奖者中男女比例悬殊,男性 65 人,约占 85.5%,女性仅有 11 人,约占 14.5%。11 位女性获奖者的分布以 2000 年为分界线,2000 年之前,仅 1986 年有 1 位获奖;2000 年之后有 10 位女性科学家获奖。

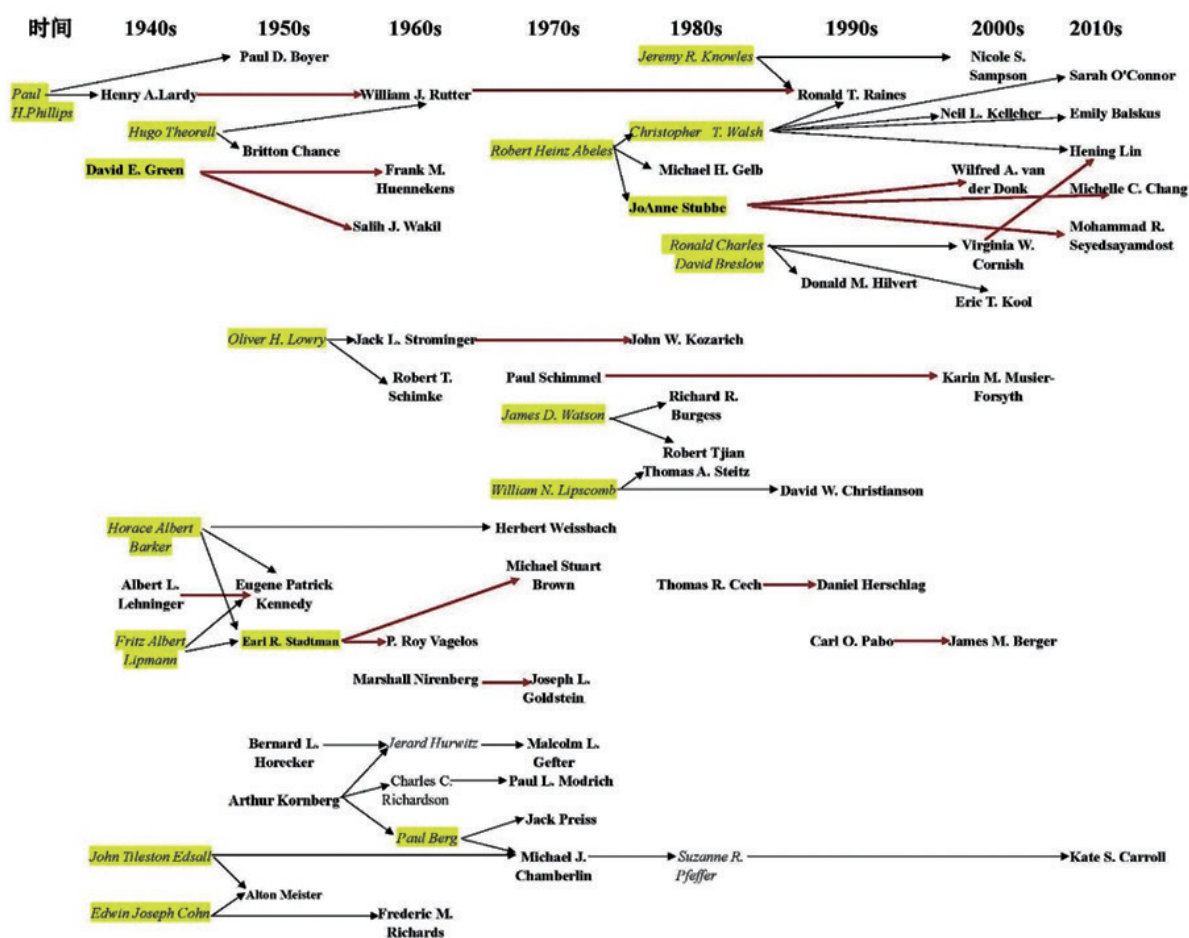
1986 年前,辉瑞酶化学奖的得主虽然都是男性,但是他们的成就背后却不乏女性科学家的身影。Arthur Kornberg 在其自传中肯定了妻子 Sylvly Kornberg 对 DNA 聚合酶发现作出的重大贡献^[18]。Earl R. Stadtman 及其妻子 Thressa Stadtman 是 NIH 国家心脏研究所第一对科学家夫妇,他们在 NIH 的实验室里共同培养了 100 多位科学家,两人的教育方式被称为“施塔曼式教育”(The Stadtman Way)^[19]。Thomas Steitz 及其妻子 Joan A. Steitz 都在核糖体方面取得重要成就,Joan A. Steitz 先后发现了 mRNA 与核糖体的结合位点和小核核糖核蛋白(sn-RNP)。

辉瑞酶化学奖在颁发 40 年后,实现了女性获奖的零突破,威斯康星大学教授 JoAnne Stubbe 由于核糖核苷酸还原酶方面的研究而获奖,而核糖核苷酸还原酶正是三种目前使用的癌症疗法的可靠靶标之一。这项工作 2009 年再次受到了美国国家科学奖章的肯定。2000 年以后,10 位女性科学家获得了辉瑞酶学家,在这一时期,女性科学家和男性科学家可谓是平分秋色。

对诺贝尔科学奖做性别统计,发现 1901—2018 年间女性科学家获奖人次为 20 次,同样是在 2000 年以后,女性获奖人数明显增多,高达 9 人。

3.3 师承关系

76 位辉瑞酶化学奖获奖者中大部分人是互有关联的,他们之间通过师承关系形成联系网络,其中 52 位获奖者构成了一个有 16 组师生以及 17 组同门的关系网络图(图 1)。



注: 按获奖情况每10年排列在一起, 黑色加粗字体标注获奖者姓名, 斜体字体标注非获奖者姓名; 红线连接的是均获奖的师生的姓名; 黄色标亮的是有多位获奖学生的导师的姓名

图1 辉瑞酶化学奖获奖者(1946—2019年)之间的师承关系

Fig. 1 Teacher-student relationship between winners of Pfizer award in Enzyme Chemistry (1946—2019)

师生之间的研究大多存在继承发展关系。David E. Green 是美国酶学 20 世纪 40 年代的领军人物, 其弟子 Frank M. Huennekens 和 Salih J. Wakil 分别继承了 Green 关于线粒体中黄素蛋白的电子转移问题与脂肪酸氧化问题的研究。Lehninger 与 Kennedy 这对师生年龄相仿, 他们关于线粒体的研究开启了生物能量学的现代研究之路, 这项里程碑式的杰出工作被编入《The Journal of Biological Chemistry》百年经典系列。Thomas R. Cech 与 Herschlag 是一对合作密切的师生, Cech 于 1982 年发现了核酶, Herschlag 于 1989 年加入了 Cech 实验室, 开始了对核酶机制的研究, 两人合作时间长达 8 年, 发表了 11 篇论文。导师的言传身教影响深远, 而导师实验室良好的科研环境对学生的学术人生的塑造也颇为重要。Michael Stuart Brown 在 Stadtman 实验室学习代谢调节理论知识以及先进的酶学技术, 为后来的

胆固醇代谢与调节研究奠定了基础。Joseph L. Goldstein 的导师 Marshall Nirenberg 也是在国立卫生研究院担任临床助理期间, 与家族性高胆固醇血症患者的接触确立了以后高胆固醇血症的研究方向。

然而, 由于学科的不断发展和学术际遇的不同, 以及个性差异, 师生的学术方向也不尽相同。获奖者师生关系链条中之间最长的一条的是 Henry A. Lardy、William J. Rutter 和 Ronald T. Raines 的三代师生。Lardy 主要研究新陈代谢的机制, Rutter 的关注点则是遗传学领域基因的表达与 RNA 聚合酶转录系统等, 而 Ronald T. Raines 选择的研究方向则是 RNA 裂解酶作为抗癌剂的临床实验。师生三代的研究领域侧面反映了整个酶学领域研究热点从传统的代谢研究向分子遗传学靠拢, 从纯粹的理论研究转向药物治疗的应用研究的变化。

17组师出同门的获奖者的导师并非都是辉瑞奖的得主。John T. Edsall、Edwin J. Cohn、Oliver H. Lowry等蛋白质科学家, James D. Watson等遗传学家, William N. Lipscomb等无机化学家, 培育了一批优秀的酶学家, 则充分反映了酶学与蛋白质学、分子遗传学以及化学、生物等学科之间密切的交互关系。

4 获奖者中的诺贝尔科学奖得主

76位辉瑞酶化学奖得主中有9位获得了诺贝尔奖

(表3), 占比约为12%, 其中对于 Arthur Kornberg、Paul D. Boyer、Thomas A. Steitz、Thomas R. Cech、Paul L. Modrich这5位科学家而言, 辉瑞酶化学奖作为他们科研生涯的第一份学术奖励, 具有重要意义。

对比两个奖项的获奖工作发现, 有4人两次获奖的研究工作相同, 其余5人的前期辉瑞酶化学奖的获奖工作是后面诺奖工作的基础, 即便是 Arthur Kornberg、Marshall Nirenberg这两位科学家从酶学领域转向了生物遗传学领域, 两个领域之间的工作也存在着明显的过渡印迹。

表3 辉瑞酶化学奖得主中的诺贝尔科学奖得主

Table 3 Nobel Prize winners on the list of Pfizer Award in Enzyme Chemistry

获奖者	辉瑞酶化学奖		诺贝尔奖	
	获奖年份	获奖理由	获奖年份	获奖理由
Arthur Kornberg	1951	辅酶	1959	脱氧核糖核酸的生物合成机制(DNA聚合酶)
Paul D. Boyer	1955	脂肪氧化酶、磷脂酶	1997	阐明三磷酸腺苷合成的酶促机制(ATP合成酶)
Marshall Nirenberg	1964	癌细胞代谢和酶缺陷	1968	破译遗传密码
Howard M. Temin	1973	逆转录酶	1975	逆转录酶
Michael S. Brown & Joseph L. Goldstein	1976	胆固醇代谢调节	1985	胆固醇代谢调节
Thomas A. Steitz	1980	酶X射线衍射	2009	核糖体的结构和功能
Thomas R. Cech	1985	核酶	1989	核酶
Paul L. Modrich*	1983	EcoRI限制性内切酶	2015	DNA修复

注: *ACS官网上公布的获奖名单中1983的获奖者Paul L. Mordich拼写有误, 实为Paul L. Modrich。

两个奖项的时间间隔最短的为2年, Howard M. Temin在1973年因逆转录酶获辉瑞酶化学奖, 1975年同样因为这一成绩获得诺贝尔生理学或医学奖; 两个奖项时间间隔最长的为42年, Paul D. Boyer早在1955年就获得辉瑞酶化学奖, 但是直至1997年才获得诺贝尔化学奖。

4.1 同一研究成就先后获奖

病毒学家Howard M. Temin在研究劳氏肉瘤病毒时发现了逆转录的现象, 并于1969年中找到了逆转录酶。这项发现拓展了遗传学的“中心教条”, 是现代医学中的重大突破, 同时逆转录酶也是分子生物学中PCR等重大技术的重要组成部分^[21]。基于这项成就, Temin获得了1973年的辉瑞酶化学奖, 然后在1975年, Temin与Renato Dulbecco和David Baltimore分享了诺贝尔生理学或医学奖。

Michael S. Brown与Joseph L. Goldstein两人是诺贝尔史上合作时间最长的科学合作伙伴, 共同发表论文

400余篇。他们在研究家族性高胆固醇血症的过程中发现了低密度脂蛋白(简称LDL)受体, 开发了他汀类药物。这项研究提供了一个新的胆固醇代谢的研究思路, 是胆固醇研究中的一个里程碑, 因此Brown与Goldstein, 获得了1976年的辉瑞酶化学奖与1985年的诺贝尔生理学或医学奖。

Thomas Robert Cech的主要研究领域是细胞核转录过程。Cech在研究单细胞生物嗜热四膜虫时发现未加工的RNA分子可以自我剪接, 并在1982年进一步证明了在无蛋白质存在的情况下RNA具有催化效用。核酶的发现让Cech获得了诸多荣誉, 其中最早给予这项成就肯定的是1985年的辉瑞酶化学奖, 1989年诺贝尔化学奖则由Sidney Altman和Thomas R. Cech共享。

4.2 承前发展的研究先后获奖

Marshall Nirenberg是分子生物遗传学中的代表人物, 但他的工作起点却是在酶学领域, Nirenberg在博士后期间的研究方向是腹水癌细胞的代谢和酶缺陷。到

了1958年, Nirenberg被遗传信息表达的难题吸引,转而研究DNA、RNA与蛋白质产生之间的关系。1961年至1962年被称为“编码竞赛”的那段时期, Nirenberg和Matthaei另辟蹊径设计出Poly-U实验, 抢在Severo Ochoa实验室之前破解了遗传密码的第一个密码子。1964年的辉瑞酶化学奖对Nirenberg的这项工作给予了肯定。1966年, Nirenberg破译了所有的RNA密码子。由于在遗传密码方面的突破性工作, Nirenberg被授予1968年诺贝尔生理学或医学奖。

Kornberg早期研究对象是维生素, 由于维生素是作为辅酶在生物体内发挥作用, 因此Kornberg在Severo Ochoa实验室接受了酶纯化技术的训练。1947年Kornberg担任了NIH的酶实验室的主任, 开始专注于酶促合成辅酶和无机焦磷酸盐的机制的研究, 发现了核苷酸焦磷酸酶与代谢辅酶FAD等, 为核苷酸合成与分解的酶学机制的研究带来了突破, 因此获得了1951年的辉瑞酶化学奖。而后Kornberg转向了核酸的生物合成的研究, 并在1956年成功分离得到了DNA聚合酶I, 在1957年首先在试管中合成了DNA。1959年, 因为“脱氧核糖核酸(DNA)的生物合成机制”的发现而授予Kornberg诺贝尔奖生理学或医学奖。

Paul D. Boyer在明尼苏达大学开始了其独立研究的生涯, 引入动力学、同位素等化学方法的来研究脂肪氧化酶、磷脂酶等酶的机理并卓有建树, 于1955年获得辉瑞酶化学奖。19世纪60年代, ATP合成酶的工作机理尚未解答, Boyer巧妙地使用同位素标记结合质谱法得到了该酶的第一个晶体结构, 并提出了旋转分子引擎的模型^[7]。该模型后被约翰·E·沃克(John E. Walker)的晶体学结构研究证实, 两人因此分享了1997年的诺贝尔化学奖。

利用X射线晶体学方法, Thomas A. Steitz先后确定了羧肽酶A、天冬氨酸转氨甲酰酶、丝氨酸蛋白质酶、酵母己糖激酶等酶的结构, 这为Steitz带来了1980年辉瑞酶化学奖的奖章。而后Steitz专注于分子生物学中心法则的机制研究, 为此展开了对一系列重要的酶和辅助因子的结构研究, 最终实现了50S核糖体亚基结构图的描绘。因其在核糖体结构和功能方面的突出工作, Steitz成为2009年诺贝尔化学奖三位获奖者之一。

Paul L. Modrich在斯坦福大学读博期间研究了酶连接酶的工作原理, 1974年加入杜克大学后, 早期工作重点是在EcoRI限制性内切酶, 凭此获得了1974年辉瑞酶化学奖。在DNA和与分子相互作用的蛋白质和酶方

面的经验使他在20世纪70年代后期开始研究一种系统, 该系统可以发现并修复DNA聚合酶错误导致的非常罕见的错配碱基对。这项工作最终为他带来了2015年诺贝尔化学奖的殊荣。

5 从辉瑞酶化学奖看美国酶学发展

每年颁发一次的辉瑞酶化学奖具有一定的实时追踪效果, 映射出酶学发展不同时期的不同热点问题, 这是二战后美国乃至世界酶学研究的前沿。

5.1 酶学发展的阶段性

获奖工作中, 关于酶与物质代谢和能量变化的研究主要集中在1940—1970年。辉瑞酶化学奖的获奖研究中半数以上都与酶的物质代谢和能量代谢相关, 且很多酶学家研究生涯的起点就是某个或者某类酶的代谢研究。代谢研究是酶学研究最传统的研究路径, 最早可追溯到1783年斯帕兰扎尼(Lazzaro Spallanzani)的鹰消化实验。酶学家们试图通过解析酶在代谢途径中的作用认识酶的催化机理。1950年后, 物理技术和仪器进步, 使其开始转向更精细的微观层面, 关注更细节的代谢中间体和能量转换与更复杂的代谢调控机制。物质代谢中蛋白质、糖类、脂肪的合成代谢与分解代谢并非可逆反应的研究打破了旧有的错误观点, 促进了酶催化机理的理解。能量代谢方面, 呼吸链和氧化磷酸化酶系成为研究热点, 线粒体和ATP酶研究解开了生物体能量供应之谜。今天, 特殊性质的酶成为代谢研究的主要对象, 传统路径的代谢研究仍在继续。

传统路径的代谢研究揭示了在不同的酶具有不同的催化功能, 但是酶为何具有这样的催化功能这个难题却未能解答。1980年代后, 兴起的人工改造与设计酶从一条新路径试图从新角度回答这个问题。蛋白质晶体学阐述了酶的结构后, 酶学家开始尝试像对待一个有机分子那样, 拆分替换天然酶中部分侧链基团以确定催化基团; 蛋白质工程、分子进化等技术进步后, 开始进一步尝试设计组装自然界没有的新酶; 而在确定了酶的活性中心和催化机理后, 实验室中通过化学方法制备出了更稳定的模拟酶; PCR技术和DNA改组技术则让酶在试管中进化成为可能。从侧链基团改造的化学修饰酶到基于定点突变技术的蛋白质工程酶到完全独立的人工模拟酶再到如今大热的进化酶, 每一步实践都在努力接近这个问题的答案。

酶学与分子遗传学的交互作用在1950年后渐趋频

繁,横跨酶学与遗传学领域的科学家在1950—1990年间尤为活跃。在双螺旋结构发现后,关于核酸的代谢问题自然引起了酶学家的关注。Kornberg先后研究了核苷酸和DNA长链的合成与分解,发现了DNA聚合酶I。RNA聚合酶、逆转录酶、限制性内切酶等相继被提取出来,继而衍生出DNA重组、桑格酶法测序和聚合酶链式反应(PCR)等技术。1980年代核酶的发现打破了统治酶学50余年的酶的本质是蛋白质的传统观念,核酶兼具遗传与催化的双重属性,暗示了酶在生命进化过程中扮演着重要角色,促进了人类关于生命现象的解读和理解。酶学领域研究的重心从物质代谢转至分子遗传学,直至今日酶学与遗传学的交叉研究依然方兴未艾。

以酶抑制剂为代表的临床酶学在1970年代后逐渐兴起,传统的酶学代谢研究和分子遗传学的交互建立起了基因与酶与疾病之间的联系,基础领域的理论研究促进了酶在临床医学领域的应用。代谢中酶促反应的研究使得醛缩酶、转肽酶、转氨酶等酶成为疾病的检测指标;酶学体系与基因理论在解释某些疾病机制的同时也给出了治疗的方案,即针对特定的疾病设计专门的酶抑制剂;基因工程和蛋白质工程技术也成为酶抑制剂开发与合成的有力工具。当今医学重大难题如艾滋病和癌症等都有望通过酶抑制剂获得突破。

5.2 酶学研究者的群体特征

获奖者的学术背景具有时代性特征。早期获奖者的专业背景很多都是化学专业,部分是医学专业、生物化学专业和农学专业等,1970年代后期生物化学专业背景的获奖者渐增。这是由于生物化学学科建立初期,研究的中坚力量主要是各个大学的化学学院和研究室的化学实验室,生物化学学科的建立有赖于化学等专业力量的基础。早期获奖者在酶学领域的研究,增进了化学与生物学的融合。

获奖者的机构分布也呈现集聚特点。1950年代之前的获奖者多数都有在英德等欧洲实验室学习或进修的经历,而1950年代后期的获奖者大多接受的是美国本土大学的教育培养,这与二战期间生物化学以及酶学研究在欧洲逐渐没落,美国逐渐崛起成为新的世界科学中心的大背景相符。美国酶学研究者队伍建设也经历着从早期集聚于威斯康星大学、NIH到后期扩散到多个美国大学的过程。这在一定程度上与研究机构自身的科研积累以及政府或民间的资金扶助有关。比如,早在1930年左右,威斯康星大学农学院下属的实验

室就已经是当时美国最活跃的酶学研究中心之一,1947年在洛克菲勒基金会的资助下建立了酶学研究所^[17]。辉瑞酶化学奖的获奖记录证明了威斯康星大学的实力,而在获奖者的师承关系图中,David E. Green、Henry A. Lardy、JoAnne Stubbe几代人俨然构成了一个威斯康星大学的酶学研究学术圈。就美国拥有的数千所大学、学院和研究所而言,全部辉瑞酶化学奖的获奖者仅来自32个机构,酶学研究的精英力量显然集中于少数知名大学之中。

获奖者男女比例悬殊则体现了科学界一种较为普遍的模式:女性获得认可的难度远大于男性。女性科学家的获奖机会明显受其所在时代背景的影响。20世纪上半叶乃至中期,女性科学家投身科学面临的最大障碍即性别。Earl R. Stadtman曾试图为妻子Thressa Stadtman争取大学里的教职而被芝加哥大学严词拒绝^[19]。Thomas Steitz同样因为妻子Joan A. Steitz无法获得工作而选择离开加州大学伯克利分校^[20]。而Sylvia Kornberg则只能一直在丈夫Arthur Kornberg的实验室工作^[18]。直至20世纪60年代,第二波女性主义运动席卷美国乃至整个西方世界,美国大学女性协会开始抗议并挑战这些不公平的规则,Thressa Stadtman和Joan A. Steitz都是科学界女性主义运动的积极推动者。女性接受高等教育的机会增多,越来越多的杰出女性在科研领域崭露头角,其科研环境得以改善。2000年以后,女性科学家获奖人数显著增加,女性科学家逐渐获得她们应有的社会认同,虽然这是迟到的认同。

6 结论

辉瑞酶化学奖颁发74载,传统路径的代谢研究始终贯穿整个酶学史,揭示了生物体内的各种生化反应的机理和酶功能的差异性。而基于酶的结构开发的酶的改造和设计的新路径则试图解释酶功能差异的原因。同时,随着20世纪下半叶分子遗传学的崛起,酶学与遗传学的交互研究不仅加深了关于生命本质的认识,带动了基因工程等技术的重大突破,而且还建立起基因、酶与疾病之间的联系,让酶成为疾病治疗的有效工具。酶学领域的理论研究和应用研究,相互关联、相互渗透,有力地促进了酶学的发展。

辉瑞酶化学奖在一定程度上见证了美国酶学乃至生物化学的发展,这不仅包括美国二战后生物化学领域的科研机构从一枝独秀到百花齐放的局面,还包括

科学界消除性别歧视逐渐走向平等的艰辛历程。获奖者构成的美国酶学领域的关系网络体现了酶学领域的学术合作状况,同时也反映了酶学与其他学科交叉研究的成就,体现了酶学作为一个交叉学科的包容性与渗透性,同时这也是顺应大科学时代趋势的表现。

参考文献(References)

- [1] Service R F. Protein evolution earns chemistry Nobel[J]. *Science*, 2018, 362(6411): 142–142.
- [2] Bugg T D. The development of mechanistic enzymology in the 20th century[J]. *Natural Product Reports*, 2001, 18(5): 465–493.
- [3] 李亚静, 汪洋, 孔维宝, 等. 酶学研究中的诺贝尔奖获得者及其贡献[J]. *生物学通报*, 2014, 49(9): 54–58.
Li Yajing, Wang Yang, Kong Weibao, et al. Nobel Prize winners in enzymology and their contributions[J]. *Bulletin of Biology*, 2014, 49(9): 54–58.
- [4] 望舒, 郑积敏, 贾宗超. 从诺贝尔奖看酶学的发展[J]. *化学教育*, 2012, 33(9): 9–12, 18.
Wang Shu, Zheng Jimin, Jia Zongchao. Development of enzymology and Nobel Prize[J]. *Chinese Journal of Chemical Education*, 2012, 33(9): 9–12, 18.
- [5] 马克学, 李芬, 席兴宇. 酶学研究及诺贝尔奖[J]. *生物学教学*, 2007(6): 64–66.
Ma Kexue, Li Fen, Xixing Zi. Enzymology research and Nobel Prize[J]. *Biology Teaching*, 2007(6): 64–66.
- [6] ACS division of biological chemistry[EB/OL]. [2019–1–21] <http://www.divbiolchem.org/awards>.
- [7] Edsall J T. The Journal of Biological Chemistry after seventy-five years[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1980, 255(19): 8939–8951.
- [8] Scientific notes and news[J]. *Science*, 1945, 102(2653): 443–446.
- [9] Scientific notes and news[J]. *Science*, 1946, 103(2673): 366–366.
- [10] American Chemical Society official reports, 144th national meeting[J]. *Chemical & Engineering News*, 1963, 4(21): 66–92.
- [11] ACS solicits award nominations[J]. *Chemical & Engineering News*, 1964, 42(44): 64–69.
- [12] News and notes[J]. *Science*, 1950, 111(2890): 554–558.
- [13] People and places[J]. *BioScience*, 1971, 21(16): 874–875.
- [14] ACS news[J]. *Chemical & Engineering News*, 1993, 71(46): 66–66.
- [15] Beinert H, Stumpf P K, David E. Green, 1910–1983[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 1983, 8(12): 434–436.
- [16] University of Wisconsin continues monopoly of Paul–Lewis Award winners[J]. *Chemical & Engineering News*, 27(1949): 2607–2607.
- [17] Helvoort T V. Institutionalizing biochemistry: The enzyme institute at the University of Wisconsin[J]. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 2002, 57(4): 449–479.
- [18] Kornberg A. For the love of enzymes: The odyssey of a biochemist[M]. Harvard University Press, 1991: 172–177.
- [19] The stadman way: A tale of two biochemists at NIH[EB/OL]. [2019–01–21] https://history.nih.gov/exhibits/stadman/NIH_nepotism.
- [20] Ferry G, Thomas A. Steitz (1940–2018)[J]. *Nature*, 2018, 563(7729): 36–36.
- [21] Coffin J M, Fan H. The discovery of reverse transcriptase[J]. *Annual Review of Virology*, 2016, 3(1): 29–51.

Pfizer Award in Enzyme Chemistry and enzymology development

WU Min¹, YE Qing^{1,2*}

1. School of Humanities, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

2. Center of Chinese Modernization Research, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

Abstract The Pfizer Award in Enzyme Chemistry is the only professional award in the field of enzymology, and the winners so far include 76 scientists. In the past 70 years, the organizational distribution of the winners has the characteristics of agglomeration in the early stage. The proportion of women winning this award has increased significantly since 2000. In addition, nine Nobel laureates had won the Pfizer Enzyme Chemistry Prize before they won the Nobel Prize. For five of them, the Pfizer Enzyme Chemistry Prize was the first academic award in their research career.

Keywords Pfizer Award; enzyme chemistry; Nobel Prize; American Chemical Society ●



(责任编辑 田恬)