·人物评传·

爱德华·布赫纳：生物化学的奠基人

Edward Buchner: The Founder of Biochemistry

邵鹏 /SHAO Peng

（中共天津市委党校哲学教研部，天津，300191）
(Department of Philosophy, Party School of Tianjin Municipal Committee of C.P.C, Tianjin, 300191)

摘　要：爱德华·布赫纳通过实验发现发酵过程可以在无细胞的条件下发生，这个发现解决了19世纪中后期巴斯德和李比希之间关于发酵性质的争论。布赫纳将酵母研磨过滤后得到的无生命物质称为酶，他认为发酵只是由可溶性酶进行的。他的实验和理论在当时产生了一些争议，这让酶理论逐步受到重视并启动了酶学的发展，并打开了现代生物化学的大门。

关键词：爱德华·布赫纳　无细胞发酵　酶　生物化学

Abstract: Eduard Buchner discovered that fermentation could take place without cells by experiment, which settled the debate between Pasteur and Liebig about the nature of fermentation in the mid-to-late 19th century. Buchner described the inanimate material produced by grinding and filtering yeast as enzymes, and he believed that fermentation was carried out by soluble enzymes. His experiments and theories generated some controversy at the time, which gradually brought attention to enzyme theory and initiated the development of enzymology, and opened the door of modern biochemistry.

Key Words: Edward Buchner; Cell-free Fermentation; Enzyme; Biochemistry

中图分类号：Q5　　**文献标识码：**A　　DOI: 10.15994/j.1000–0763.2023.10.013

爱德华·布赫纳

20世纪之前人们普遍支持活力论，认为代谢活动必须在活的细胞中才能进行。而德国化学家爱德华·布赫纳（Eduard Buchner，1860–1917）通过实验发现发酵过程可以在无细胞的条件下发生，这一发现不仅启动了酶学的发展，还标志着现代生物化学的诞生，他也因此获得了1907年的诺贝尔化学奖。人们对于他的获奖表示惊讶，因为当时他还是一个无名之辈，但事实上这次颁奖对诺贝尔奖影响深远，如果没有布赫纳的研究及其开创的生物化学，那么之后几乎没有一个诺贝尔奖会颁发给功能、结构、分子、遗传等生命科学领域的研究。[1]目前仅涉及酶的成果，就已有超20项获得诺贝尔奖。[2]，[3]

但是，有人将布赫纳的发现看成是一种幸运，[4]也有人认为他的实验是微不足道的简单操作。本文通过对布赫纳人生轨迹的描绘，以及无细胞发酵发现前后相关争论的述评，将这

收稿日期：2021年11月22日
作者简介：邵　鹏（1989–）男，河北保定人，中共天津市委党校哲学教研部助理研究员，研究方向为化学哲学、化学史。
Email: shaopeng@tj.gov.cn

一发现置于整个学术背景之下进行分析，以展现其重要价值。

一、生平简述：从罐头工到化学家

1. 布赫纳家族

布赫纳于1860年5月20日出生于德国慕尼黑，法医学教授和内科医生恩斯特·布赫纳（E. Buchner）之子，著名的细菌学家汉斯·布赫纳（H. Buchner）之弟（后文将哥哥称为汉斯，弟弟仍称为布赫纳）。

布赫纳家族在巴伐利亚、法兰克尼亚和斯瓦比亚的起源包括天主教及其分支、德国中部的新教、摩拉维亚教等。实际的关系很难理清，因为布赫纳在这些地区是一个比较常见的姓氏。这个家族中大部分成员是虔诚的教士，以及世俗的、诊治病人的医生。另外一部分从事医疗行业的家族成员则表现出对化学和制药的兴趣。这些人最早可以追溯到慕尼黑药理学家约翰·安德烈亚斯·布赫纳（J. A. Buchner），他最著名的贡献是1828年从柳树皮中分离出水杨苷，这种物质通过乙酰化作用进行解毒，与后来发明的阿司匹林在人体内的作用相当。[5] 他的儿子和继任者路德维希·安德烈亚斯·布赫纳（L. A. Buchner）师从被誉为“农业化学之父”的李比希，在植物分析上颇有成就，也是最早的生理化学家之一。

慕尼黑的布赫纳家族一门也走出三位科学家。恩斯特·布赫纳是慕尼黑的法医学教授，他创办了利润丰厚的《慕尼黑医学周刊》（*Münchner Medizinische Wochenschrift*）。他有三段婚姻和多个孩子，爱德华·布赫纳是他和第三任妻子弗雷德里卡·马丁（F. Martin）所生。他认为最重要的是孩子们都受到良好的教育，因此儿子汉斯得以完成昂贵的医学学习，并从事相关研究。汉斯致力于细菌学领域，被称为慕尼黑著名卫生学家埃米尔·阿道夫·冯·贝林（E. A. von Behring）的继任者。爱德华·布赫纳虽然没有继续从事医学，但受到父兄的影响，在生物化学方面进行了开创性的研究。

2. 求学经历

19世纪初，普鲁士在耶拿战役中被法军击溃，哲学家费希特在《对德意志民族的演讲》中大声疾呼：“惟有教育才能拯救我们摆脱压迫我们的一切灾难。”[6] 之后语言学家和教育家威廉·冯·洪堡被任命为内政部文化及教育司司长，着手负责教育改革，以“全面教育”为理念实行普遍的义务教育，并为普鲁士设计了一套完整的小学、中学、大学教育体系，这也为普鲁士国力的腾飞奠定了基础。布赫纳的父亲对子女教育的重视深受洪堡教育理念的影响，但1872年布赫纳12岁时他不幸罹患中风，不能继续支持布赫纳的教育，因此为其选择了从商的道路。当时德意志已经于一年前完成了统一，国家空前繁荣团结，比以往更加重视教育、需要人才。因此年长十岁的汉斯没有遵从父亲的遗愿，还是让弟弟布赫纳接受了普通的中学教育，布赫纳得以进入当地的文法学校读书。统一战争虽然已经结束，但为了稳固战争成果，德意志在军事上没有懈怠，爱国青年布赫纳在完成课业后在骑兵队服役一年。在服役期间，他经常往返军营和附近的慕尼黑理工学院，在那里他参加了埃米尔·埃伦迈尔（E. Erlenmeyer）开设的化学课程并在化学实验室学习了一段时间，化学问题极大地吸引了他，他由此进入了化学的世界。由于失去了父亲的支持，他不得不去工作以支付学费，在接下来的四年里，他在当地一家罐头和蜜饯工厂工作，负责给水果和果汁加糖，这期间他对发酵产生了兴趣。在理工学院的学习和罐头工的经历后来证明对他的应用化学研究非常宝贵。

1884年，他开始接受高等教育并进行纯科学研究，主要是与著名化学家，也是1905年诺贝尔化学奖得主阿道夫·冯·拜耳（A. von Baeyer）一起研究化学。拜耳对布赫纳这个学生评价很高，很欣赏他的诚信与勤奋，给他关于吡咯的论文“优秀”等级。此外，布赫纳还与慕尼黑植物研究所的卡尔·冯·内格利（C. von Nägeli）教授一起研究植物学。之后他在哥哥的特别指导下进行学习和研究，他的第一本出版物《氧气对发酵的影响》（*Der Einfluss des Sauerstoffs auf Gärungen*）在1885年付梓。

在埃尔兰根大学与奥托·菲舍尔（O. Fischer，1902年诺贝尔化学奖得主埃米尔·菲舍尔的堂兄）一起工作一段时间后，布赫纳于1888 年在特奥多尔·库尔提乌斯（T. Curtius）的指导下获得了慕尼黑大学的博士学位。

3. 职业发展

1889年，布赫纳被任命为拜耳有机实验室的助教，并于1891年在大学担任讲师。借助拜耳的一笔特别资金，布赫纳得以建立一个小型的发酵化学实验室，并就化学发酵进行实验。1893年，他开始了第一个酵母细胞破裂实验。但是，由于实验室董事会认为这个实验不会有任何有意义的结果，对酵母细胞内容物的研究被搁置了三年。1893年秋，布赫纳接管了基尔大学库尔提乌斯实验室分析部门的监督工作，并于1895年被授予教授头衔。1896年，他被任命为图宾根大学汉斯·冯·佩希曼（H. von Pechmann）化学实验室的分析和药物化学特聘教授。同年秋假期间，他在慕尼黑卫生研究所重新开始了对酵母细胞内容物的研究，原因在于他的哥哥当时已成为该研究所的董事会成员。有了必要的设施和资金，他可以进行更大规模的研究工作。1898年，他被任命为柏林农业学院的普通化学主任，就农业化学和农业化学实验以及制糖业的发酵问题进行了演讲。为了在科学研究中获得足够的帮助，并能够对助手进行全面的培训，他于1900年在柏林大学获得了教授资格。1909年，他转到布莱斯劳大学，1911年又转到维尔茨堡大学。

1897年1月，他的论文《无酵母细胞的乙醇发酵》"Über alkoholische Gärung ohne Hefezellen"在《德国化学学会报告》（*Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*）发表。[7]就是在这篇文章中他宣布了无细胞发酵的重要发现。布赫纳在糖的乙醇发酵方面的发现在1903年与他哥哥和马丁·哈恩（M. Hahn）合作的《发酵》（*Die Zymasegärung*）一书中进行了系统阐述。1907年，布赫纳因发现无细胞发酵和在生物化学方面的研究被授予诺贝尔化学奖。

1900年8月，他与来自图宾根的赫尔曼·施塔尔（H. Stahl）教授的女儿洛特·施塔尔（L. Stahl）结婚。这对夫妇在柏林组建了家庭，育有三个孩子，分别是弗里德尔（F. Buchner）、汉斯（H. Buchner）和鲁道夫（R. Buchner），其中三子鲁道夫后来成为一名历史学家，在中世纪早期日耳曼历史方面颇有建树。与巴伐利亚的许多知识分子相似，布赫纳是反教权主义者。尽管忠于国王，但他支持俾斯麦。1914年一战爆发后，爱国情绪爆发的布赫纳再次报名参军。1917年他在罗马尼亚的福克沙尼战地医院担任少校，8月11日在马拉塞蒂战役的一次作战中被炮弹碎片击中，于两天后死亡，葬于福克沙尼的德国士兵墓地，享年57岁。

二、历史背景：巴斯德和李比希的发酵争议

布赫纳发现的无细胞发酵除了对后来酶学和生物化学产生了重要影响之外，在当时被认为解决了19世纪最著名的科学争议之一——路易斯·巴斯德和李比希之间关于发酵性质的争论。巴斯德主张发酵是活酵母细胞的重要生理行为，李比希则认为发酵是一种纯化学过程。布赫纳表明，在某种意义上双方都是正确的，发酵只是由酵母汁中的可溶性酶进行的，但这些酶是由活酵母细胞制造的。

1. 争议的开端

1837年以前，发酵一直被认为是一种纯粹的化学过程：不稳定的化学物质的自发分解将其"振动"传递给糖分子，糖分子分解成酒精和二氧化碳。1837至1838年，查尔斯·卡格尼亚·德·拉·图尔（C. C. de la Tour）、弗里德里希·屈津（F. Kützing）和特奥多尔·施旺（T. Schwann）独立提出发酵是活酵母细胞的重要活动。[8]施旺认为，酵母消耗了糖，排出了酒精和二氧化碳。1839年，李比希在对活力论的攻击中重申了化学理论：发酵后发现的任何活酵母都是发酵的结果，而不是发酵的原因。这个问题在19世纪40年代进行了十分热烈的讨论。

理论上有一个简单的实验可以解决这个问题。如果真的只有活酵母才能进行发酵，那么机械破坏细胞就会破坏它们发酵的能力，发酵

的活性应该与机械研磨程度相匹配。1846年，弗里德里希·吕德斯多夫（F. Lüdersdorff）为了验证这一假设进行了相关实验，他在磨砂玻璃板之间研磨酵母，直到在显微镜下不再有完整的细胞，粉碎的酵母细胞没有产生二氧化碳气泡。然而，在这样的实验中，只有积极的结果对于李比希的理论才是有意义的。李比希的学生卡尔·施密特（C. Schmidt）重复了这个实验，得出的结论是，发酵是由于一种被称为“运动”（Bewegung）的纯粹化学物质引起的。到19世纪50年代，李比希的化学理论得到了广泛认可，人们对这个问题一度不再进行争论。

2. 争议的拉锯

1860年，巴斯德著名的发酵实验再次扭转了局面，该实验证明发酵需要活酵母细胞的存在。巴斯德将发酵设想为“无氧呼吸”，酵母利用糖分子中一部分的氧气氧化另一部分的碳，从而允许在没有空气的情况下进行发酵。[9] 巴斯德把发酵作为一种生理行为的概念，得到了他详尽实验的支持，就像李比希的化学理论在十年前一样，巴斯德的理论统治了19世纪60年代。

1870年，时年70岁的李比希对巴斯德的实验证据进行了批评，再次引发了争论。李比希那时或多或少地接受了发酵过程受到某种酵素的影响的观点。但是，巴斯德坚持自己过时的观点，这使他成为了众矢之的。1872年，巴斯德发表了一篇简短而有力的反驳文章，李比希从未回应。巴斯德和菲利克斯·霍佩–塞勒（F. Hoppe–Seyler）之间的争论持续了整个19世纪70年代。

19世纪70年代，人们又进行了几次尝试，试图将不含完整酵母细胞的活性发酵液分离出来。玛丽·曼内辛娜（M. Manasseina）在1870至1871年间关于发酵进行了一系列实验并发表了相关成果。[10] 她首先用140摄氏度持续30分钟高温杀死酵母，将其冷却到室温后，尽快转移到装有糖溶液的容器中密封，在第三天产生了微弱的二氧化碳。在另一次实验中，她尝试了吕德斯多夫的破坏细胞的机械方法。让一个强壮男人将酵母与石英粉研磨了15个小时，放置在糖水中7天后产生的糊状物有很好的酒精产量。这些实验让她坚信发酵是纯化学过程。1878年前后，巴斯德自己试图从酵母中分离出“酒精酵素”。方法是用研钵研磨，锤击冷冻的细胞，或者把它们放在浓盐溶液中，通过渗透作用迫使细胞内液流到细胞外。尽管巴斯德认为酒精酵素应该存在，但他并没有发现。

3. 争议的尾声

这场争议的最后一幕是1878年克劳德·贝尔纳德（C. Bernard）的《遗稿》（*Nachlass*）中发现的一些笔记引起的。这位伟大的生理学家认为他的朋友巴斯德是错的，发酵是由于细胞内的一种酵素。巴斯德对贝尔纳德的质疑和一些试探性的实验做出了回应，之后这个问题就不再是一个受关注的问题，直到1897年，它被布赫纳重新提起。人们做了许多关于氧气在发酵中的作用的实验，以及回应巴斯德工作中提出的其他棘手问题，但没有人去检验酶的假设本身。这个问题没有被讨论过，也没有记录表明有人试图用机械手段打开酵母细胞。内格利和奥斯卡·勒夫（O. Löw）在1878年断然表示酵母细胞的细胞质内容物不能通过机械手段释放，这可能是当时普遍的观点。[11]

在1897年之前的近20年里，像细胞生物学这样活跃的学科中酒精酵素的存在并不是一个活跃的科学问题。那么，20年后布赫纳是如何重拾这个问题的呢？无细胞发酵最早是在他的哥哥、免疫学家汉斯制备的酵母提取物中观察到的，目的是测试一种从细菌中获取蛋白质用于免疫的新方法。与传统的发酵理论不同，疾病和免疫的细菌理论从1880年起经历了一个巨大的发展时期，并从1890年左右开始经历了从细胞科学到生物化学的发展。酶的发现就是这种医学新方法的结果，它反过来在细胞生命的生物化学研究中刺激了类似的革命性变化。

三、重要发现：无细胞发酵

1. 汉斯对布赫纳的影响

在19世纪末期，当其他人都在研究经典的微生物学时，汉斯却在研究感染的生理学问题。

他的工作并不成功，但这使他能够接受1890年前后开始流行的新的生理免疫方法。他对炎症的研究使他认为细菌细胞质蛋白是引起炎症的具体原因。当时人们对细菌毒素白蛋白也有很大兴趣，但这些蛋白和动物或植物其他细胞分泌物一样，都被视为化学排泄物。由于这个独特的背景，汉斯对细胞内蛋白质的兴趣几乎是独一无二的。他的很多实验都是在弟弟的观摩和讨论下完成的，因此他的研究对于布赫纳影响很大。

汉斯从细胞中分离蛋白质的通常方法是化学萃取，这是一个粗糙的过程，肯定会破坏脆弱的蛋白质，降低它们的特异性活性。他当然希望通过温和的提取方式来提高它们的活性。但是其他化学方法，比如用水浸泡一周或用热甘油处理等方式效果也没有明显提升。汉斯请教了他的化学家弟弟，在讨论中，他们得出结论，必须用纯机械方法打开细胞。虽然有人说过研磨是不能把细菌敲开的，但操作过显微镜的人都知道，在显微镜载玻片之间不小心摩擦酵母往往就会导致细胞破裂。

2. 布赫纳对实验的改进

布赫纳第一次尝试用熟悉的方式打开酵母细胞失败了，但他发现，用沙子摩擦却很好地达到了目的：

> 我第一次尝试把酵母的细胞膜冷冻到零下16度，然后快速解冻，但没有成功。薄膜的弹性太大了，不可能以这种方式破裂。直接在研钵里磨也没有什么效果，因为研杵在这种有弹性的东西上作用有限。相比之下，事实证明，即使是最小的微生物，例如最小形式的肺炎克雷伯菌（Klebsiella pneumoniae，也称弗里德兰德氏杆菌）可以加入细沙碾碎。该过程可以在显微镜下直接控制。后来人们发现，吕德斯多夫早在1846年就已经研磨了湿酵母。[12]

1893年，布赫纳为磨砂技术申请了专利。但这项专利被拒绝了，可能是因为这种方法不仅在很久以前就被吕德斯多夫、曼内辛娜和拜尔等人尝试过，而且在19世纪90年代早期在真菌学家中很流行，他们用它来提高酵母菌和真菌中蔗糖酶的产量。1894年，在布赫纳的工作之后，慕尼黑生理研究所的马克斯·克雷默（M. Cremer）用磨砂法从酵母中提取糖原。因此，布赫纳的专利申请很难获得批准。当人们发现布赫纳的新方法并不像他想象的那么新颖时，化学实验室的董事会在审查他的拨款时介入了，他们认为过去40年里已经有人描述过研磨酵母细胞，所以布赫纳对酵母细胞的研究被搁置一旁。1896年，由于汉斯已经成为研究所的董事，实验得以重启。布赫纳先让他的助手哈恩升级了磨砂方法。哈恩用一种非常巧妙的方法将细胞液从沙子和细胞碎片中分离出来。他将硅藻泥添加到研磨酵母的物质中再次进行研磨。然后，他用布把研磨后的物质包起来，放在液压机里挤压。细胞碎片被硅藻泥过滤掉，并从1公斤酵母中压出最多400毫升的乳白色汁液。这是未稀释的细胞内液，几乎不含整个的细胞，里边富含溶解的细胞质蛋白。这种方法的优点在于避免了以前使用特殊溶剂或高压所产生的破坏性使得蛋白变性。然而，哈恩注意到萃取物会自发分解，迅速失去凝固标记蛋白。添加到提取物中的防腐剂并不能防止分解，甚至会导致沉淀。他们开始尝试其他常见的防腐剂，如浓缩盐、甘油或40%葡萄糖，布赫纳注意到含有40%葡萄糖的提取物会不断产生气泡。[13]布赫纳自己研究过发酵，他认出了这些气泡就是二氧化碳。由于提取物已经过研磨和过滤，因此不存在活的酵母，这显然是一种无细胞发酵，这一点是经过多次实验才逐渐清楚的。这说明酶不需要活酵母存在，在细胞外仍然可以发挥作用，真正的无细胞发酵已经被发现了。而且在无细胞发酵中，酒精和二氧化碳是等量产生的，这和活酵母发酵时的情况相同。[14]1897年1月9日，记录这次实验和结论的论文“无酵母细胞的乙醇发酵”被接受发表，无细胞发酵出现在了震惊和怀疑的世界面前。

布赫纳的发现有意外和运气的因素，因为他的实验方式并非独创，但只有他得出了正确的结论。1959年诺贝尔生理学与医学奖获得者阿瑟·科恩伯格（A. Kornberg）曾经提到，巴斯德使用的巴黎酵母有蔗糖酶的缺陷，因此酵

母汁水无法发酵。但布赫纳在这方面的运气比较好，他使用的慕尼黑酵母中的蔗糖酶就不存在这个问题，能够保持不错的活力。但是，正如巴斯德自己所说“机遇只偏爱有准备的头脑”，布赫纳具备这样的头脑，他虽然用的是老办法，但有没有忽略偶然出现的新现象，并最终发现了突破性的结果。有些黑色幽默的是他的发现颠覆的正是巴斯德的理论。

四、新的挑战：关于酶的新争论

从酵母汁中提取的细胞液可以将糖发酵成酒精和二氧化碳。布赫纳将这种无细胞发酵归因于一种可溶性酶，他声称这种酶是细胞内的活性物质，并在细胞外也能发挥作用。[15] 另外，他将酶与之前的酵素概念合二为一。这一发现引起了相当大的轰动，在1897至1902年期间，发生了一场激烈的公众争论。问题的关键在于：酵母汁中的活性物质真的是酶，还是仅仅是活的细胞质碎片？这是一个影响深远的问题。

1. 对酶的质疑

在布赫纳的第一篇论文发表前几周，他的哥哥汉斯在慕尼黑首次宣布了酶的发现。这并不奇怪，因为酶是在汉斯的实验室里发现的，当时汉斯试图从细菌中提取具有免疫活性的蛋白质。用酵母做的实验是一次试运行，弟弟布赫纳恰好在场。在他演讲之后的讨论中，汉斯承认他的第一个想法是酵母汁的发酵是由于一些活的细胞质。为了验证这一想法，他在酵母汁中加入了防腐剂，期望那些细胞质在体外会像在活细胞中一样被“杀死”，但他惊奇地发现酵母的发酵没有受到影响。汉斯的听众不太愿意接受这种新观点。在演讲后的一次讨论中，慕尼黑著名的生理学家卡尔·福伊特（C. Voit）回忆了李比希、霍佩–塞勒等人在19世纪五六十年代提出生命功能酵素理论的尝试，并指出这些尝试都失败了。著名的组织学家和胚胎学家卡尔·库普费尔（C. Kupffer）对此持怀疑态度，他怀疑是否真的可以自信地说从活酵母中榨出来的液体是完全没有生命的。

福伊特在营养学领域里是著名的保守派，而库普费尔在组织学和胚胎学方面的工作主要是描述性形态学，其认识不符合生物化学的观点。汉斯的背景则完全不同，在近十年的时间里，他一直是新免疫学领域的领军人物。酶的发现源于汉斯的免疫学研究，这一事实标志着免疫化学与细胞内酶的新生物化学之间的密切联系。由于具有免疫学方面的背景和经验，他为化学家弟弟的酶观点进行了热心地宣传。

布赫纳对酶的第一个观点认为酶可能实际上并不是作用在细胞内，而是在细胞外。1897年5月，布赫纳回应了福伊特、库普费尔等人的批评。他发现，冷冻的酵母汁可以用蒸馏法蒸发出仍能发酵葡萄糖的粉末。他还成功地用酒精从酵母汁中沉淀出活性粉末。最后，他提到，如果仔细地将整个酵母细胞干燥，它们可以被加热到100摄氏度而不会失去发酵的能力。但是，它们完全不能生长。这些结果使布赫纳确信，酵母汁的发酵不是由于有生命的蛋白质，而是由于一种类似酶的化学物质。11月，布赫纳又重复了一遍这些实验，更加肯定地得出结论说，关于酵母汁中的一种酶引起发酵的假设是符合所有事实的。[16]

2. 对酶的支持

对酶发现的第一反应并非全部都是负面的，有些人认为布赫纳的发现是理解生命新时代的前奏。有趣的是，最积极的支持来自巴斯德最亲密的门徒。在布赫纳的论文发表后不久，巴斯德研究所所长埃米尔·迪克洛（E. Duclaux）热情地表示，这是科学史上的一个重大事件。布赫纳发现的酶是第一个引起碳链变化和基团重组的酶，它开辟了一个丰富的研究领域。迪克洛预言将会发现用于某些特殊用途的酶，并指出了这些酶与细菌特定有毒蛋白有相似之处。迪克洛的评论大部分是对酶动力学的介绍。他的观点在巴斯德研究所培养的新一代酶学家奥古斯特·费恩巴克（A. Fernbach）那里得到了回应，费恩巴克认为结果的清晰性毫无疑问地表明了这一发现的重要性。另一位年轻的巴斯德研究所生物化学家加布里埃尔·贝特朗（G. Bertrand）对发酵的新理论进行了热情的评论，还请人在布赫纳的实验室里

协助进行酵母汁的实验。

巴斯德作为活力论的代表人物，他的亲密弟子对酶的发现有如此热情的支持是令人惊讶的。如果技术专家继承了巴斯德工作中保守的一面，那么医学上巴斯德的继承人则更加进步。巴斯德在发酵、传染病和免疫方面的研究将他带到了酶、毒素和抗毒素的新生物化学世界的边缘。巴斯德在这里停了下来，但他的门徒们则继续向前。迪克洛是酶化学的先驱，在微生物酶方面进行了广泛的研究，在他的掌管下，巴斯德研究所成为早期生物化学的中心。他的学生，费恩巴克和维克多·亨利（V. Henri），在酶动力学方面进行了一些早期的重要工作。同样还有贝特朗，他在1894年发现了第一个氧化酶，在1897年发现了第一个酶辅因子。迪克洛是最早提出所有生命过程都将被证明有酶参与的观点的人之一，这是新生物化学的中心思想。

酶的另一个重要早期支持者是著名的植物生理学家威廉·普费弗（W. Pfeffer）。几年前，他就预测了细胞内发酵酶的出现。布赫纳的论文发表时，他为自己的预言增加了一个注解：糖分解成酒精和二氧化碳一定是由于一种酶。因为在此期间，布赫纳已经证明，挤出的酵母汁也会引起发酵。1899年，在德国科学家和医生协会的一次会议上，普费弗再次支持布赫纳，他说布赫纳的工作证明了发酵是酶的作用。像普费弗这样地位的人给予支持是很有分量的。一年后，在回应批评时，布赫纳只是简单地引用了普费弗的话。考虑到普费弗的背景，他对酶的热情是可以理解的。他是朱利叶斯·萨克斯（J. Sachs）创立的实验植物生理学学派的领军人物，该学派坚信，植物的生命可以用物理化学的术语来进行最好地解释。普费弗本人尤其以他在渗透作用、低等植物和细菌的趋向性和趋化性以及细胞内呼吸方面的研究而闻名。普费弗的生物研究方法和他选择研究的现象都符合新生物化学的思想。在类似的实验动物学领域，雅克·勒布（J. Loeb）同样是生命酶理论的热情支持者。酶是一块试金石，用来确定在发现酶之后的几十年里在生物化学这一新领域发展中最活跃的群体。

3. 对酶的多样解释和争议

还有一个群体主要由生理化学家组成，他们接受无细胞发酵的事实，但将其解释为细胞质的作用，且不一定是活的细胞质。这一立场最突出的特点是所持理论的多样性，从保守的活细胞的碎片的观点到非常接近酶理论的观点。

1897年12月，生理化学家理查德·诺伊迈斯特（R. Neumeister）指出，尽管布赫纳的实验结果毋庸置疑，但提取物的不稳定性和发酵过程的复杂性使得这个过程可能并不只有一种酶参与，更有可能的是，酵母汁的活性来自多种不同的蛋白质，这些蛋白质即使从活细胞中除去后，仍保持代谢活动。诺伊迈斯特还指出，威利·屈内（W. Kühne）获得了一种肌肉提取物，可以凝固并产生乳酸，但这种情况不可能只有简单的酶参与。然而，诺伊迈斯特关于活性蛋白质的想法与布赫纳并无二致。诺伊迈斯特是一位化学家，他在跟随屈内学习生理学和医学时转向了生理化学，主要研究蛋白质化学。1903年，他发表了一本关于细胞质的专著，在这本专著中，他既避开了细胞质是“活跃蛋白质”的活力论观点，也避开了细胞质是“死亡化学物质”的机械论观点。对他来说，生命的媒介是细胞质蛋白的复杂阵列，但支配它们功能的生物法则不能简化为化学和物理。然而，他认为发酵不是整个细胞质的功能，而是一种特殊的酶促过程。诺伊迈斯特对细胞内酶的重视与当时生物化学家所接受的观点非常接近。1898年1月，布赫纳给诺伊迈斯特的回信也很随和，他也认为自己发现的酶不一定是一种简单的酶。

更具威胁性的是汉斯·阿贝勒斯（H. Abeles）的细胞质理论，该理论于1898年秋天出现在维也纳的J·毛特纳（J. Mauthner）实验室。阿贝勒斯认为，酵母汁的不稳定性和布赫纳未能分离出酶意味着发酵是由于大块的“幸存者”（überlebende）细胞质。他引用了福伊特、库普费尔和汉斯的研究，并将这种活的细胞质与死的发酵物进行了对比。对于阿贝勒斯

的质疑，比较有说服力的是酶观点的一般程序优点："活细胞液"的概念是不确定的，在化学上也无法定义。它通常被认为是各种充当生命载体的蛋白质的混合物。在这些蛋白质中，酶无疑包括在内。如果活的细胞内液中的某些物质可以通过特定的化学反应来识别，那么除非有令人信服的理由，否则不应该否认这种进展，说这种反应是由于整个细胞质造成的。在抛弃与所有事实相符的更简单的酶理论之前，必须先证明这种特殊的神秘物质存在于酵母汁中。

伦敦利斯特研究所（Lister Institute）的细菌学家和生理化学家艾伦·麦克法迪恩（A. Macfadyen）在1900年提出的一个观点中，与过去理论的联系很明显。麦克法迪恩使用英国的一种酵母重复了布赫纳的实验，对不添加葡萄糖的提取物有很高的自发酵率。他还发现，当葡萄糖发酵时，其中一部分从未以酒精或二氧化碳的形式出现。这些事实支持了无细胞发酵不是由于酶而是由于细胞质的观点。麦克法迪恩提出，葡萄糖在被分解之前必须被纳入活的细胞质中。自发酵发生在细胞质消耗自己分子内葡萄糖的时候，"消失的葡萄糖"是细胞质在体外分解时过量合成的结果。对麦克法迪恩来说，"酶"是活的细胞质，发酵是"酵母细胞质的重要作用"。麦克法迪恩的发酵理论模型可以立即识别为细胞内代谢理论，该理论首次提出于1875年。这个细胞质理论的化学版本在19世纪80年代和19世纪90年代初的化学生理学家中非常流行，这段时期正是麦克法迪恩步入成年的时期。布赫纳只是引用普费弗的话来回应麦克法迪恩，他认为细胞质很难在干燥和防腐过程中存活下来，而酶则不受影响。

酶争议的最后一幕是虎头蛇尾且有些悲剧性的。1902年，波恩植物学者雨果·菲舍尔（H. Fischer）指出，将生命作用和酶作用严格地一分为二是完全错误的。他断言，酶是"活的"，不亚于细胞质。之后菲舍尔进一步解释说，酶和细胞质理论实际上是完全相同的。尽管生理事件可以用物理和化学来解释，但它们仍然是生理的。如果生命由一连串的酶促反应组成，酶不是死分子，而是生命的代理人。正如巴斯德所说，酶发酵是一种生理行为。尽管菲舍尔对生命酶理论的陈述是迄今为止最先进的，远远超过布赫纳的任何论述。但菲舍尔也有一个致命缺陷，布赫纳紧紧抓住他"酶是活的"这一说法，严厉地嘲笑它是对活力神秘主义的回归。他把菲舍尔的想法作为一种颠覆酶理论的尝试，通过重新定义"酶"来复活古老的活细胞质的属性。菲舍尔试图保持活力论者对生命独特性的尊重，并表明机械科学不必是天真的还原论。这种温和的新主义在当时并不罕见。他抱怨布赫纳对他"活的"想法理解太过字面化。布赫纳回答说，幸运的是，这个想法几乎从科学中消失了，他将不再回应菲舍尔的辩证法。菲舍尔继续抗议说，他从来都不是酶的反对者，尤其是在布赫纳获得诺贝尔奖之后，但那时他的抗议已不再受到重视。菲舍尔的学术生涯是比较失败的，他在微生物研究所做的工作均不被重视，他的出版物也充斥着古怪的哲学思想，战后的通货膨胀使他穷困潦倒，精神崩溃。相比之下，1917年布赫纳在战场上光荣战死，他的理论和学术贡献被世人所铭记。

余　论

英国人阿瑟·哈登（A. Harden）和同事威廉·约翰·杨（W. J. Young）之后扩展了布赫纳的工作，证明发酵还需要另一种物质——辅酶。哈登还证明了磷酸盐在酒精发酵中的重要作用。从1913年到1938年，他编辑了《生化杂志》（*Biochemical Journal*）。他在发酵方面的开创性工作近20年后，他和与德国化学奖汉斯·冯·奥伊勒·切尔平（H. von Euler Chelpin）共享了1929年的诺贝尔化学奖，后者也对理解酒精发酵做出了贡献。对酶的研究在20世纪20年代康奈尔大学生物化学学院达到一个高潮，詹姆斯·萨姆纳（J. Sumner）提出酶的本质是蛋白质并声称酶可以结晶化。然而，这项工作并没有立即被接受，直到第二次世界大战后，有机晶体的研究才加速进行，他因此获得了1946年的诺贝尔化学奖。二战前生物化学的大部分重要工作都与代谢过程有关，

科学家们试图发现活细胞是如何将脂肪、蛋白质和碳水化合物分解成小分子的，这些过程之间的关系对科学家来说是难以捉摸的。德国人汉斯·克雷布斯（H. Krebs）是第一个确定关键的代谢途径的人。他发现的“克雷布斯循环”（Krebs cycle）解释了复杂分子的分解、释放能量，然后被细胞本身用来维持自身生存的全过程。他在1937年更全面地发展了他的循环，也被称为柠檬酸循环。另一个德国人弗里茨·李普曼（F. Lippman）提供了证实克雷布斯代谢过程模型的证据，他们二人分享了1953年诺贝尔生理学或医学奖。[17]

再之后，生物化学逐渐成为一门跨学科的研究，在20世纪三四十年代进一步扩展。英国生物化学家李约瑟（J. Needham）在这些年中帮助统一了生物化学和形态学。同样在20世纪40年代早期，美国人乔治·比德尔（G. Beadle）和爱德华·塔特姆（E. Tatum）将遗传学引入生物化学研究。二战后，生物化学的研究越来越集中于遗传关系，并在相关的领域又诞生了十数项获得诺贝尔奖的成果，而这一切都源自于1897年布赫纳的“偶然”发现。一百年后的1997年，德国的生物化学和分子生物学协会（Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e. V.）创立“爱德华·布赫纳奖”（Eduard Buchner Preis），该奖每两年颁发一次，奖励生物化学领域“像布赫纳一样，以极大的毅力工作，并成功完成他们很早就认识到其重要性的课题”的科学家。[18] 至今已有14位科学家获得这项荣誉。

［参 考 文 献］

[1] Jaenicke, L. 'Centenary of the Award of a Nobel Prize to Eduard Buchner, the Father of Biochemistry in a Test Tube and Thus of Experimental Molecular Bioscience'[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, 46(36): 6741–6931.

[2] 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.

[3] 李亚静、汪洋、孔维宝. 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.

[4] 阿瑟·科恩伯格、蔡名杰. 把生命理解成化学（下）[J]. 生命的化学（中国生物化学会通讯）, 1983,（5）: 32–38.

[5] Raskin, I. 'Salicylate, A New Plant Hormone'[J]. *Plant Physiology*, 1992, 99: 799–803.

[6] 费希特. 对德意志民族的演讲[M]. 梁志学、沈真、李理 译, 北京: 商务印书馆, 2010, 173.

[7] 'Eduard Buchner'[EB/OL]. https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1907/buchner/biographical/. 2023–05–03.

[8] Barnett, J. A. 'A History of Research on Yeasts 1: Work by Chemists and Biologists 1789–1850'[J]. *Yeast*, 1998, 14: 1439–1451.

[9] Barnett, J. A. 'A History of Research on Yeasts 2: Louis Pasteur and His Contemporaries, 1850–1880'[J]. *Yeast*, 2000, 16: 755–771.

[10] Kovalzon, V. M. 'Some Notes on the Biography of Maria Manasseina'[J]. *Journal of the History of the Neurosciences*, 2009, 18: 312–319.

[11] Kohler, R. 'The Background to Eduard Buchner's Discovery of Cell–Free Fermentation'[J]. *Journal of the History of Biology*, 1971, 4: 35–61.

[12] Buchner, E., Buchner, H., Hahn, M. *Die Zymasegärung: Untersuchungen Über Den Inhalt Der Hefezellen Und Die Biologische Seite Des Gärungsproblems(Reprint Edition)*[M]. Oldenbourg: De Gruyter, 2009, 16.

[13] Barnett, J. A. 'A History of Research on Yeasts 3: Emil Fischer, Eduard Buchner and their contemporaries, 1880–1900'[J]. *Yeast*, 2001, 18: 363–388.

[14] Buchner, E. 'Cell-free Fermentation'[A], Nobel Foundation (Ed.) *Nobel Lectures in Chemistry (1901-1921)*[C], Singapore: World Scientific, 1999, 115.

[15] 郭晓强. 酶的研究与生命科（一）: 酶本质的理解和认识[J]. 自然杂志, 2014, 36（3）: 208–217.

[16] Kohler, R. 'The Reception of Eduard Buchner's Discovery of Cell–Free Fermentation'[J]. *Journal of the History of Biology*, 1972, 5: 327–353.

[17] Hamblin, J. D. *Science in the Early Twentieth Century: An Encyclopedia*[M]. Santa Barbara: ABC–CLIO, 2005, 26–27.

[18] 'Eduard Buchner Preis'[EB/OL]. https://gbm–online.de/studium–karriere/awards–prizes/awards–prizes–details/eduard–buchner–preis.html. 2023–05–03.

［责任编辑　王大明　柯遵科］