

化學研究正轉向“功能主義”

以(2001-2023)諾貝爾化學獎的演化來看

牟中原

台大化學系、中研院院士

Email: cymou@ntu.edu.tw

蕭伯納：*Some people see things as they are and say, 'Why?' I dream of things that never were, and say, 'Why not?'*

■ 兩種化學: Why and Why Not

如果你問我化學家做甚麼? 我可能給出兩個不一樣的回答 A or B:

A “化學是對物質的研究，分析其結構、性質和變化，以了解它們在化學反應中發生什麼。因此，它可以被視為物理科學的一個分支，與天文學、物理學和地球科學並列。化學的一個重要領域是了解原子分子的結構以及決定它們如何反應的因素。反應性通常主要由繞原子分子運行的電子以及這些電子交換和共享以產生化學鍵的方式決定。” (why)

B “化學是創造物質世界各種材料的基礎，通過化學手段，可以創造出具有各種功能的物質。日常生活及工業生產中利用到的各種功能性物質為物件。特殊的功能甚至與“基本常識”相反的現象，比如：會發光的塑膠、會導電的塑膠、“熱收縮現象”等。在生命科學的研究上，化學家可以發明各種功能性的分子送進細胞或身體內執行特定任務，如偵測、診斷、顯影..... 等。” (why not)

A&B 並沒有矛盾，化學研究一向有兩個面向，結構(A) 與功能(B)，相輔相成。

但不同的人與不同的時代，的確有不一樣的傾向。主要做 A 的人通常會問 Why? 主要做 B 的人通常會問 Why not?

如果你問我大學裡化學研究是什麼的家在做? 我也可能給出兩個不一樣的回答 V or X:

V “那些在化學系裡自認為正統(canonical)的化學”

X “在所有化學以外系(理工農生醫)裡非正統(non-canonical)的化學”

儘管諾貝爾本人就是化學家，但作為諾獎“嫡傳”的化學獎卻偏愛跨界。從以往諾貝爾化學獎得主的名單可以看出，不少獲獎成就並非出自傳統的化學研究，而是涉及生物學、物理學等多重學科，因此，諾貝爾化學獎也被調侃為“諾貝爾綜合獎”。

本世紀以來 23 次當中有 9.5 次諾貝爾化學獎給了非正統化學(主要是生命科學領域)，一些諾貝爾化學獎看起來更像生理學或醫學獎。即便一些正統化學的研究，其對生物醫學應用也是非常巨大的。

■ 諾貝爾化學獎的演化

先讓我們觀察一下(2001-2022)諾貝爾化學獎的演化簡史(註 1):

2001 年諾貝爾化學獎頒給了三位化學家，其中諾里斯與野依良治是以手性催化型氫化還原反應的開創性貢獻獲獎；而夏普利斯，則以其在手性催化型的氧化反應上的深入研究與突出貢獻獲獎。(why not)

2002 年諾貝爾化學獎的半數獎金，頒給了使用質譜分析蛋白質的兩位化學家：開發介質輔助雷射脫附法的田中耕一及提出電灑法的費恩。(why not)

2003 年諾貝爾化學獎授予美國科學家艾格瑞和麥金南，表彰他們在細胞膜通道研究中做出的開創性貢獻。這是近一世紀來，諾貝爾獎第四次頒給研究細胞膜通道的科學家。(why)

2004 年諾貝爾化學獎頒贈給三位生化學家，他們發現有關細胞如何調控蛋白質分解的相關機制，並解釋了細胞週期、細胞如何調控染色體修補，以及癌症產生的原因。(why)

2005 年的諾貝爾化學獎頒給三位在烯烴複分解反應有卓越貢獻的學者——法國科學家蕭文、美國科學家葛拉布茲和施洛克。在他們眼中，烯烴複分解反應就像是一場有趣的分子之舞。(why not)

2006 年的諾貝爾化學獎頒給羅傑·柯恩伯格專注於「真核生物轉錄機制」的探討，在這段漫長的研究過程中雖有波瀾，但更可凸顯他對科學的熱情，以及面對問題時的堅持。(why)

2007 年諾貝爾化學獎 厄特爾教授 (Gerhard Ertl) 探索物質表面的催化作用 (why)

2008 三位科學家因為發現綠色螢光蛋白，發展其應用技術，研究成果卓越，共同獲得 2008 年諾貝爾化學獎。(why not)

2009 因利用 X 光晶體學解析出核糖體的三維分子結構，來自以色列、美國與英國的三位科學家，共同獲得了 2009 年諾貝爾化學獎。(why)

2010 美日三位化學家，研究以鈹化合物催化有機合成反應，拓展了人工合成物質的範圍，因此獲頒今年的諾貝爾化學獎。Heck, Negishi, Suzuki (why not)

2011 一位以色列化學家從一個合金的樣品中，得到一個「奇異」的繞射圖案，從此展開了既爭議又具挑戰性的領域——準晶。(why)

2012 年諾貝爾化學獎 G-protein coupled receptor 現代藥物標靶—G 蛋白偶合受體之研究解析(why)

2013 諾貝爾化學桂冠，肯定了發展複雜化學系統多尺度電腦演算。運用多尺度電腦模擬綠能催化材料生命體而開啟理論實踐之門。(why)

2014 超解析螢光顯微鏡的發明，獲得了 2014 年諾貝爾化學獎的肯定。光學顯微鏡的進展，究竟是如何將影像解析度從「微米」尺度縮小到「奈米」尺度.....(why not)

2015 年諾貝爾化學獎給了 Tomas Lindahl (林達爾)、Paul Modrich (莫瑞克)、與 Aziz Sancar 桑賈爾)-----有關核酸修復解釋了細胞如何保護了基因的訊息。(why)

2016 諾貝爾化學獎 Jean-Pierre Sauvage (索瓦)、Sir J. Fraser Stoddart (史托達特爵士)、和 Bernard L. Feringa (費倫加)，這是因為他們開發出了比頭髮還要細上千倍的分子機器，他們將化學分子連結在一起並設計出各種機器分子轉輪與分子馬達(why not)

2017 杜巴謝 (Jacques Dubochet)、法蘭克 (Joachim Frank) 和韓德森 (Richard Henderson) 三位學者以研發低溫電子顯微鏡，簡化並改善微小冷凍分子成像，共同榮獲 2017 年諾貝爾化學獎。(why not)

2018 諾貝爾化學獎—化學中的演化與革命, 阿諾德(Francis Arnold) 反向利用生物演化的概念在開發化學催化劑叫定向演化另 1/2 則由美國密蘇里大學的史密斯 (George P. Smith) 教授與英國劍橋大學的溫特 (Sir Gregory P. Winter) 教授平分另 1/2 (why not)

2019 年諾貝爾化學獎由英國化學家惠廷翰 (M. Stanley Whittingham)、美國固態物理學家古迪納夫 (John B. Goodenough) 和日本化學家吉野彰 (Akira Yoshino) 三位獲獎，得原因是「對鋰離子電池發展」的重大貢獻。(why not)

2020 年諾貝爾化學獎 - 神奇的基因剪刀手 CRISPR/Cas9 。 本次諾貝爾化學獎是研究細菌的 CRISPR/Cas 系統，並研發出了一種簡單的基因編輯方法，可望應用於許多領域。(why & why not)

2021 年諾貝爾化學獎，由德國化學家本亞明·利斯特 (Benjamin List) 與來自蘇格蘭的美國學著大衛·麥克米倫 (David W.C. MacMillan) 獲得，表彰兩人在構建分子領域的貢獻，促成開發第三類催化劑「不對稱有機催化劑 (asymmetric organocatalysis) 」。(why not)

2022 年諾貝爾化學獎，Sharpless, Bertozzi and Meldal, 點擊化學與生物正交化學。Sharpless & Meldal 將化學帶入了功能主義(functionalism)時代，並奠定了點擊化學的基礎。他們與貝爾托西(Carolyn Bertozzi)分享了這個獎項，後者將點擊化學(click chemistry)提升到了

一個新的維度，並開始使用它來描繪細胞。她的生物正交化學反應，現在正協助發展更有針對性的癌症標靶治療，以及許多其它應用。”他們的功能化學創造了奇蹟”(why not)

2023 年諾貝爾化學獎 Mounji G. Bawendi, Louis E. Brus and Aleksey Yekimov 獎勵他們在量子點(Quantum Dot) 的發現及合成。量子點的應用包括單電子電晶體、太陽能電池、LED、雷射、單光子源、量子計算、細胞生物學研究，和醫學成像。(why not)

從 1980 年代開始，幾乎有一半的諾貝爾化學獎是給予生命醫學相關的領域，有些化學家頗有抱怨。但這個趨勢似乎近 6 年減少了。這個新趨勢是化學家的研究朝向功能主義化來逆轉。尤其，化學生物學(註 2)是化學家利用化學合成及分析能力的優勢，找到新的研究生命科學方法。這是其他學科尚沒法取代的路徑。將來重大的生命科學問題是會在化學家手上解決。這是「化學生物學」的使命。在能源材料研究，化學也正走上新的功能化的方向。

■ 化學作為一門中心科學

該口號因 Theodore L. Brown 和 H. Eugene LeMay 的教科書《化學：中心科學》1977 年第 15 版 (2021 年) 而流行起來。然而，這種觀點是基於種科學化約論 (1830) 的觀點，當時奧古斯特·孔德提出了科學學科的等級分類。也就是說，化學知識是基於物理學，而物理學又是基於數學，等等。最近，巴拉班和克萊恩透過系統性的文獻分析得出了當代科學的排序，將化學放在數學、物理之下而作為科學領域分支點的學科。簡而言之，化學是對材料世界及其形成的研究。這是對元素的研究 (19 世紀)，對分子的研究 (20 世紀)，對分子相互作用的研究 (當前)。從系統思維的角度來看，這是種向內看的觀點。重視學科及其在科學中的地位。卻忽視化學正在發展成解決其他領域問題中。這是一個外向的看法。化學本身滲透其他領域。

化約論方法在後 Sputnik 時代得到加強，因為美國希望快速培養大量科學家/工程師。分頭攻克的方法被認為是最合適的。範例：CHEM Study (化學研究，為高中化學教科書) 很大程度上基於化學鍵概念。至於整合是假設知識整合將在大型軍事/工業綜合體中完成。然而在 21 世紀，新技術的主要驅動力是大學/新創企業軸。通常，一家新創公司只有大約 20 名員工專注於創新整合。因此，整合需要從他們的教育過程中開始。然而，大學化學系對這項變化準備不足。

對化學演化的觀察表明，「中心科學」主題正在日漸轉變。一些觀察：

1. ACS 目前有 33 個技術部門 (化學與法律 (CHAL)、能源與燃料 (ENFL)、小型化學企業 (SCHB) 等)，這表明化學需要與許多其他學科結合。
2. 正是這些新的分支學科從化學核心擴散到日益多學科的領域，使得化學變得脆弱。
3. 我們大部分學生不再從事化工行業。例如：您不會將奈米技術公司視為化學公司。

4. 杜邦公司「透過化學，創造更好的生活」，「透過化學」一詞已被刪除。

前面，我們看到 21 世紀頒發的諾貝爾化學獎，我們會發現它們並不符合這種內向的觀點。而是外向的，功能化的。譬如 2018 Nobel Chemistry 給了 Arnold “反向利用生物演化的概念在開發化學催化劑叫定向演化”。她的問題是道地的化學問題，即發現新的催化劑，但工具卻是生物分子的演化。

■ 功能與系統思考

簡單地說，功能是一個系統的產出。這系統可以是細胞，生命體或是一個工藝品或是一個組織。

學校學的化學知識系統往往並不是爲了某種功能性應用設計的。可能的功能太多了，包括過去的和未來的。我們不可能那樣學習。於是我們學基礎知識，原子，分子，化學鍵，分子作用力，基元反應等等。基礎化學知識已經非常系統化，這是過去化學的重要成就。於是我們說我們的學生學會用化學作「系統化思考」，將來會是有用的人才。

等等，學生畢業後進入職場，很快地就會發現光會「系統化思考」是不夠的。更需要的是「系統思考」，一字之差，但意義卻不一樣。前者是按照一定的步驟、招式（降龍十八掌）有秩序的解決一個明確的問題，是線性的思考，系統化的。但是更多的時候，物質目標並不明確，只是要某種功能（可以賣的），他們更缺的是「系統思考」。後者是考量諸多不同的材料、能源、器材、供應鏈等等整個系統以及它們之間的關聯。缺乏「系統思考」的人就沒辦法去組織，去創新。

進一步說，未來世界的主要問題都是高度聯結的，如氣候變遷、瘟疫、能源。這些問題都很大，不是任何線性思考方式可以了解的。「系統思考」是下一代教育必須的。不過這是一個更大的問題了，超出本文。



(由 Image Creator Google, Dall E3 提供，2024/03/12)

■ 參考文獻

Google (2023). Image Creator Google. <https://www.labroots.com/tag/chemical-biology>

■ 附註

註 1: 諾貝爾化學獎譯文: 曹一允, 蔡蘊明合譯(<https://teaching.ch.ntu.edu.tw/nobel/>)

註 2: 化學生物學(Chemical Biology)是一門跨越化學和生物學領域的學科。該學科涉及將化學技術、分析以及通常通過合成化學產生的小分子應用於生物系統的研究和操作。與涉及生物分子化學的研究以及細胞內和細胞之間的生化途徑調節的生物化學(Biochemistry)不同, 化學生物學涉及應用於生物學的化學(生物分子的合成, 生物系統的模擬等)。它興起於 1990 年代近十年開始豐收。上面諾獎就有好幾項屬於化學生物學成就: Biological fluorescence (2008), Directed evolution (2018), Bioorthogonal reactions (2022)。

註 3: 謝謝陳竹亭、蔡蘊明、陳振中教授的意見。