

探索 細胞世界裡的奧秘 克雷布斯與 生物化學

他環顧與他朝夕相處的實驗室，也許再也回不到這裡了。

帶著實驗筆記，騎上腳踏車，往瑞士的山路直奔，

以躲避德國蓋世太保的追殺令。

幸好他逃亡成功，在今日普世的生物化學課本上，

才有「克雷布斯循環」(Krebs cycle)。

■張文亮

害羞的童年

一九〇〇年八月二十五日，克雷布斯 (Hans Krebs) 生於德國北部的希爾德斯海姆城。他的父親是耳鼻喉科醫生，母親是業餘的植物學家，他有一個姊姊與一個弟弟。父親在執業之餘，經常與母親帶著孩子去野外散步，教他們辨認路旁的野花與樹木，這埋下克雷布斯日後喜愛自然科學的種籽。

一九〇七年，他就讀於路德會的教會小學。他的個子矮小，又是班上近視度數最深的人，他不擅長運動，也不太愛交朋友。下課時，他就看花、看石頭，他自小就寫道：「我孤單，但我不無聊。」

愛上閱讀

一九一二年，他進入中學，遇到影響他一生的第一個老師吉博爾博士 (Dr. Johannes Gebauer)。吉博爾教歷史，他對學生非常的嚴格，他說：「我對學生的要求高，因為我對他們的期望高。」克雷布斯喜愛嚴格的老師，學習扎實的學問，他尤其記得吉博爾老師所說的：「歷史是一種以深遠、特殊的角度看事情，啟發你廣泛閱讀的學科。」克雷布斯後來雖然從事生物化學的研究，但是他一生喜歡歷史，退休以後，他發表了許多篇有關「生物化學發展史」的報告，還寫了二十世紀傑出生物化學家瓦爾堡 (Otto Warburg, 1883-1970) 的傳記。

戰爭時的立志

一九一四年八月，第一次世界大戰爆發。克雷布斯當時是狂熱的愛國主義者，他看著一列列的火車，載著軍人開往前線，他充滿樂觀地認為他們很快就會凱旋回來，他的父親也志願加入軍隊，擔任軍醫，更成為他的英雄。一九一五年，從戰地上回來的火車載的都是傷兵，德國百姓對戰爭的樂觀，開始蒙上一層陰影，但是他立志要像他的父親，將來也要成為醫生，能直接幫助人與報效國



克雷布斯的父親

(*Reminiscences and Reflections*, p. 146-1a)。

家。年底，德國糧食缺乏，開始實施口糧配給，他以對植物的認識，在學校成立「園藝社」，並在學校、住家附近種菜，以補糧食的缺乏。

戰爭似乎無止盡地持續著，戰場上傳來的消息愈來愈不利，士兵不夠，連40歲以上的男人也被徵召了。一九一六年，肉食進入管制，克雷布斯又帶領同學養雞、養鵝，補充肉食。後來雞、鵝不夠吃，就連老鼠也抓來養。一九一八年，他高中畢業，立刻加入新兵第十軍團。

散掉的軍團

受訓兩個月，新兵準備開赴前線，一天夜裡，新兵發現軍團裡所有的軍官都不見了，原來德國已簽下降書。隔天，所有的軍團紛紛解散，路上公車、火車擠滿了歸心似箭的軍人。這時全國秩序大亂，搶案紛傳，酗酒滋事四起。克雷布斯回家之後，立刻申請進入德國東部的哥廷根大學醫學系就讀。他後來寫道：「在動亂的時代，仍然認真學習，才是個性成熟的表現。」

當時德國各大學對於士兵申請入學有優待，但是第一年就以嚴格的要求刷掉大部分的學生。他寫道：「教授無機化學的是極負盛名的化學家溫道斯 (Adolf

Wendaus)，上完他的第一堂課後，全班同學一片慘叫，我也臉色發白，低聲道：『喔！上帝，我絕沒辦法學會這些。』」曾經受過嚴格教育的學生是不輕易氣餒的，他與幾個同學立刻組成「讀書會」，一起討論課程內容，逐漸度過大學的困難課程。

生物化學教育的真諦

大學三年級時，他遇到影響他一生



克雷布斯的母親

(*Reminiscences and Reflections*, p. 146-1b)。

的第二個老師科諾普（Franz Knoop）教授。科諾普教授「生理學」，他在一九〇四年發表〈胺基酸可在細胞中進行脫氨作用，形成酮酸〉的生理代謝而聞名。他上課時講話的速度慢，但是內容活潑，他上課沒有教材，祇發給學生一、二頁的摘要，但這些摘要的背後是一個研究者充分的預備。他挑戰他的學生道：「學習生理學的優點，是可以讓人認識生命裡的獨特性。」為此，他鼓勵他的學生從事醫學的基礎研究，因為：「醫學的進步在研究，不在行醫。」

克雷布斯記下第一次上科諾普的課的情形，他寫道：「他在一上課時就說道：『生物化學的真正目的，在將化學物質的轉換，表示成一連串連續性的化學反應，以顯示物質在生物體內的合成、分解與能量的儲存、釋放。但是現在我們對此知道多少？我們必須謙卑地承認，對此所知極為有限。我們面對愈重要的問題，必須愈謙卑。』」謙卑、自認不足，是大師級科學家的共同特點，是科學進步的起點，就是這個謙卑的老師，將克雷布斯引上研究生物化學的道路。

親手操作的學習

克雷布斯開始與幾位讀書會的同學組成一個「志願擔任實驗助教」的小組，幫助實驗課的老師準備化學試劑與生物標本。這是吃力不討好的工作，他寫道：「醫學生的功課很重，考試又多。要分出額外的時間，替老師預備實驗，實在不易。但是我期待在學習的過程中，有更多親手參與的機會，大部分的同學都祇希望畢業後去當醫生，我卻愈來愈期待從事醫學的基礎研究。」

在接觸實驗時，他開始深入了解「細胞染色的技術與原理」，他寫道：「細胞染色代表染色



傑出的生化教師科諾普

(Hans Krebs—The Formation of a Scientific Life, 1900-1933, Vol. 1, p. 77)

劑與細胞中蛋白質的結合能力，但是染色的速率有快有慢，這是受什麼因素影響呢？是染色劑在細胞間的擴散能力？還是穿透細胞的能力？」一年後，他發表第一篇研究報告〈染色劑在肌肉細胞中染色速率判斷細胞排列的緊密程度〉。

抽空念書的學生

當時德國的大學教育並未制定必修課程，大學生也可以跨校選修，祇要能夠提出學習成果，就可以畢業。一九二一年，克雷布斯到富雷伯大學修課，隔年，又到柏林大學與慕尼黑大學就讀。一九二三年十二月十三日，他自醫學系畢業，同時考取醫師證照。但是他沒有去開業，他寫道：「期待能夠解開疾病的奧秘，我決定投入醫學的生化研究，因為這是一支充滿盼望的前進隊伍。」一九二四年一月二日，他申請進入柏林大學，並在大學附屬醫院擔任檢驗科實習醫師。

他在繁忙的醫院工作之外，又抽時間念書、做實驗是很不容易的事，但是他自大學時代就學到善用剩餘時間的本事。以後兩年，他發表三篇有關不同酸鹼值對於蛋白質帶電性之影響的研究。一九二五年十二月，他取得博士學位。他在這時寫道：「仍期待



大學時代的克雷布斯

(Hans Krebs—The Formation of a Scientific Life, 1900-1933, Vol. 1, p. 74)。

更深度的研究。」他沒有去尋找教職，也沒有繼續擔任醫生的工作，他前往當時的「生物化學泰斗」瓦爾堡的研究室，應徵博士後研究員的職位。

生物化學界的泰斗

「生物化學」在一九二〇年代以後能夠突飛猛進，且脫離「生理學」成為獨立的學門，瓦爾堡是最關鍵的人物之一。一九三一年，他以細胞內呼吸酶的性質研究，獲得諾貝爾生理與醫學獎。他認為生物化學的發現與實驗技術的進步有關，他在一九二〇年代就製造出「分光光度計」、「呼吸氣壓計」與「組織切片技術」。至今，分光光度計是化學分析上非常廣用的儀器，呼吸氣壓計是測定細胞或微生物呼吸的重要檢定設備，組織切片技術更成為研究細胞生理的方法。

當克雷布斯去應徵博士後研究員時，瓦爾堡正擔任「凱撒威罕生物中心」的主任。當時德國的學術界公認該單位如同一座學術的森林，如果你在這森林裡發現一個美好的果子，即使在裡面逗留幾年，也不會有外界的人去干擾。

嚴格的要求

瓦爾堡是影響克雷布斯的第三個老師，他對研究員的要求非常嚴格。他要求：「一星期上班六天，每天八點準時進入實驗室，中午半小時的午餐時間後，再繼續工作到下午六點。晚上回家寫實驗結果，隔天來與他討論後，又繼續工作。」因為瓦爾堡認為：「科學的發現是建立在嚴謹的要求上，為此，我嚴格地批判。我的研究就是要求清楚、可靠、能接受考驗，如果我能發現我的實驗有誤，那將是我最驕傲的時刻。」

瓦爾堡自視甚高，極好批評，他在面試時對克雷布斯說：「如果你來我這裡只是想為未來的教職鋪路，那我鼓勵你不如去找別的教授，像驢子一樣去替他們做了無創意的工作。」

癌細胞的代謝

克雷布斯跟隨瓦爾堡從事癌細胞代謝作用的研究，發現「癌細胞的生長快速與其特殊的代謝有關。正常的細胞在有氧的情況下，才能獲得所需能量，在缺氧的情

況下，所獲得的能量很少，但是癌細胞在缺氧的情況下，其代謝獲得能量的速率是正常細胞的30倍。所以抗癌的機制主要在於抑制癌細胞代謝的速率。」並提出：「癌細胞產生的原因，在於身體缺乏氧氣。」

一九二七年，克雷布斯發現「人體內的血清不能抑制癌細胞對醣類的代謝速率」。他進而研究「一氧化碳對細胞呼吸作用的抑制」、「不同波長的光線對呼吸作用的影響」、「不同氧氣分壓、溫度與酸鹼值與細胞代謝速率的關係」。

一九二八年，他提出「氰化物對血清作用的影響」，



克雷布斯——近代生物化學的啟迪者

以後兩年，他又陸續提出「重金屬對組織蛋白酶的抑制」、「血液中血紅蛋白轉換成高鐵血紅蛋白的機制」等研究成果。

獨立研究的工作環境

工作期間，他申請了幾所大學的教職都遭拒絕，理

由是他有猶太血統。一九三〇年三月，阿爾托那市立醫院請他去擔任臨時的病理學講師。隔年四月，他轉往富雷伯大學擔任醫學系的助理教授，並負責22個病人的看顧工作。

不同於他的老師瓦爾堡，將醫學的工作與生物化學的研究劃分得壁壘分明，他寫道：「醫生的身分帶著為父的角色，我不只為病人看病，也傾聽他們在生活上遭遇到的困難、工作的壓力或家庭的問題。醫學的工作彷彿祇是一個媒介，使我與病人有個溝通的管道。我漸發現醫生對病人深度的了解，是醫病關係互信的基礎。」

不久，他發現所看顧的病人中，有些疾病是來自病人的體內缺乏酵素或是酵素功能異常，以致無法合成「尿素」。如果嬰孩缺乏合成尿素的能力，將無法生存。他知道缺乏酵素是無法醫治的疾病，但是對於合成酵素能力較弱的病人，仍然可以由食物的配方去改善病人的

狀況。

尿素的合成

當時的生物化學分析技術，主要以瓦爾堡的呼吸儀為主，呼吸儀能夠測定二氧化碳的生成速率，但是無法量測氮化合物在細胞內的變化。他將物理滲透壓的測定方法放入生物化學的分析中。他在細胞培養液中，配製不同濃度的胺基酸與尿素，再量測細胞與培養液之間的滲透壓力差，如果細胞能代謝該胺基酸或尿素，細胞內外滲透壓力差就逐漸減少。

一九三二年，他發表〈尿素在動物細胞內的合成〉。他提出尿素的合成在體內的代謝程序中是一個循環，首先由鳥胺酸轉換成瓜胺酸，又轉換成阿金胺酸，再轉換成尿素與鳥胺酸，鳥胺酸又繼續循環，他稱此為「尿素合成的鳥胺酸循環」。這一篇研究是二十世紀細胞生理化學的重要發現，一夕之間，他成為名揚世界的科學家。

尿蛋白的檢查

他認為疾病原因的探究，不能祇在受損的組織，連相關的組織也需檢查，傳統的科學認為尿素的合成是在肝臟，他卻發現「尿素最後的合成是在腎臟，而非肝臟」，這又是一個重大的發現。同年，他以自己在醫院擔任檢驗的專長，繼而提出「檢查尿液中的尿蛋白與尿素的成分，就可以判斷是否有腎臟與肝臟代謝的異常」，並用做調配病人飲食的建議，後來這成為很常用的體檢項目。

他證明生物化學在代謝物質中間產物的研究上，能夠釐清模糊的疾病成因，絕非祇是象牙塔內的空想，而深具實用的價值。



Hans Krebs—The Formation of a Scientific Life, 1900-1933, Vol. 1, p. 134

瓦爾堡與呼吸儀

Baptista van Helmont, 1579-1644), 首先提出以化學解釋食物代謝的觀念。而後拉瓦錫 (Antonie-Laurent Lavoisier, 1743-1794) 提出生物體內會進行氧化反應, 將食物中的碳、氫轉換成二氧化碳與水。

一般的化學反應會產生許多的熱量, 但是生物體內進行氧化反應時, 體溫卻並沒有激烈的改變。萊比格 (Justus Liebig, 1803-1873) 認為生物體內的氧化反應可分為許多步驟進行, 所以生物體的溫度改變不大。巴斯德 (Louis Pasteur, 1822-1895) 由微生物的代謝發現在有氧氣與缺乏氧氣之下, 會產生不同的代謝產物。歐勒 (Han van Euler, 1873-1963) 更提出生物的呼吸作用, 有缺氧的階段與好氧的階段, 而缺氧的階段所獲得的能量低於好氧的階段。

了解細胞氧化有不同的階段, 生物化學家進而探討在這些反應中產生了哪些代謝物。費西爾 (Emil Fisher, 1852-1919) 發現在細胞的消化過程中, 多醣類可藉由水解作用轉化為單醣類。維德蘭 (Heinrich Otto Wieland, 1877-1957) 發現細胞中的脫氫酶能幫助有機物脫去氫, 再與氧結合形成水。瓦爾堡發現肝澱粉在缺氧時形成乳酸。邁爾霍夫 (Otto Meyernhof, 1884-1951) 繼而提出部分乳酸繼續氧化, 部分則還原又形成碳水化合物。但是乳酸氧化成二氧化碳與水是直接經由一個反應而產生,

或是一連串的反應?

檸檬酸循環的發現

克雷布斯與強生以鴿子的肝臟與胸部的肌肉細胞為試驗材料, 發現乳酸還會轉換成檸檬酸, 再轉換成五碳醣、四碳醣, 繼而與乙醯輔酶甲, 形成檸檬酸, 檸檬酸又再循環, 並在循環過程中產生水、二氧化碳與能量。了解這個循環機制對於生物獲得能量的方式非常重要, 故後來又稱為「克雷布斯循環」。

一九三七年, 克雷布斯與強生發表這篇研究, 當時並未受到重視。強生畢業後找不到工作, 祇好去賣藥品, 二次世界大戰時, 他加入空軍, 駕駛戰鬥機, 退伍後經營一間專門飼養烏龜的農場。

食品營養的研究

一九三八年, 經過學校同事的介紹, 克雷布斯認識來自約克郡的菲樂豪絲小姐 (Miss Margaret Fieldhouse), 不久他們結為夫妻, 後來他們有兩個兒子、一個女兒。不久, 德國以U型潛水艇封鎖大西洋航線, 英國知道戰爭即將爆發, 為恐戰時糧食缺乏, 開始特聘科學家組成開發新食品的研究團隊, 克雷布斯也在其中。

他首先研究自麵粉中萃取高蛋白, 並且以實驗證明人體對於高蛋白有消化的能力。而後又發現麵粉中所含的有機磷酸與鈣, 容易形成不易為人體吸收的難溶物, 因此建議另外在食品中添加鈣。戰時有人罹患「夜盲症」, 他提出這是缺乏維他命A的攝取, 祇要每日食用一千三百國際單位的維他命A就可以改善。他也研究維他命C的攝取量, 提出每日至少要吃35毫克才夠身體所需。

回到故居

一九四一年, 他升任為食品研究團隊的主任, 他繼續研究含高蛋白的酵母菌的食用性。兩年後德國已漸呈敗象, U型潛水艇封鎖大西洋的危機解除, 他



克雷布斯上課的情形

又回到大學繼續擔任教職。他寫道：「科學研究的成果不應歸功於科學家個人，而是歸給大眾，所以科學研究的最佳回饋是在教育。」

一九四五年五月七日，德國戰敗投降。他立刻趕回家鄉，發現他的親戚大多死於集中營中，他的父親被一個蓋世太保藏在家裡，倖免於難，這位蓋世太保過去是他父親的病人，克雷布斯後來在法庭為這位蓋世太保作證，使他減輕刑期。回到英國，他向英國總理提出建議：「人類應該由歷史中學到教訓。第一次世界大戰後，各國封殺德國在國際間的生存空間，導致極端政治組織在德國的興起。因此，對待戰敗敵人最好的方法，是幫助他們重建。」這是他一生少有參加政治活動的紀錄，他寫道：「身為一個科學家，我是以科學的角度去論政治，而非加入政治黨派的團體去論政治。」

通識教育的提倡

一九四七年，他被選為英國皇家科學會會員，他的科學成就漸獲肯定。一九四九年，他又回德國，在各大學巡迴講授生物化學。一九五三年，他以檸檬酸循環的研究獲得諾貝爾生理醫學獎。得獎後，各處的演講邀約不斷，但是他仍保持低調，他寫道：「諾貝爾獎是獲獎者之子女莫大的壓力。我的妻子寧願我在家裡陪孩子們扮狗熊玩，也不要我在外當英雄。」

一九五四年，他轉到牛津大學擔任生物化學系教授，並在英國高等教育司擔任委員。他在這時大力推動「通識教育」，他寫道：「大學能提高國家科學認知的層次，就在通識課程。」他也提倡「專題討論」應該列於研究所的必修課程中，因為「個別指導學生做研究，是必要的教育，而且教師與優秀的學生互動，是教育的精髓。」他也推動「教授治校」的大學組織改革，他認為「在教授治校的架構上，大學方能聘到一流的師資，這是大學行政裡最重要的工作。」他推行「大一新生必須住校」，以增加學生彼此的溝通與熟悉。

一九五七年，他又發表：「三磷酸腺苷酸高能量的磷酸鍵，是細胞內儲存能量的所在。」他眼見生物化學由雛形階段，發展為生物學科的共同基礎。一九五八年與一九六二年，他又分別提出，在生物化學的發展上，「分子生物學」與「生物物理學」是未來研究的主流。他

寫道：「如果教授到了50歲，仍然清楚地知道研究生研究的內容，那表示他們根本沒有收到一流的研究生。」他又寫道：「研究生選擇研究的方向，要如聖經裡保羅所說的：『凡事察驗；善美的要持守』。」

最後的勉勵

一九六七年，他自牛津大學退休，轉而撰寫生物化學科學史，他晚年寫道：「我的一生充滿奇妙與感恩，科學研究帶來學習新知的興奮……我努力工作，但非努力到賣力的階段。」

他也鼓勵後來的大學教師：「大學教育不祇是在知識的傳授，更在心智的開啓。啓迪學生，受教的目的不在物質獲取的多寡，而在生命裡有更深的思考、更活潑的創造力與尋找值得委身的地方。」「鼓勵學生，第一、無論面對多少的困難，做值得做的事，其價值是金錢無法評估的。第二、認真地做作業，作業是培養學生思考的訓練。第三、保持與優秀的研究者互動，是培養科學創作力的沃土。第四、將每一次的上課當成盡可能去學習的地方。第五、需要保持有個人獨處與思考的時刻。」

一九八一年十一月二十二日，他病逝於牛津。 □

深度閱讀資料

Holmes, F.L. (1991) *Hans Krebs—The Formation of a Scientific Life, 1900-1933*. Vol. 1. Oxford University Press, U.S.A.

Krebs, H. (1981) *Reminiscences and Reflections*. Clarendon Press, Oxford, Great Britain.

Krebs, H.A. and L.V. Eggleston (1938) The effect of insulin on oxidations in isolated muscle tissue. *Biochemical Journal*, **32**, 913-925.

Krebs, H.A., E. Salvin and W.R. Johnson (1938) The formation of citric and α -ketoglutaric acid in the Mammalian body. *Biochemical Journal*, **32**, 113-117.

Krebs, H.A. and L.V. Eggleston (1940) The oxidation of pyruvate in pigeon breast muscle. *Biochemical Journal*, **34**, 442-463.

張文亮

台灣大學生物環境系統工程學系

更正啟事：

本刊364期〈天才的悲哀與喜悅——安培與電動學〉一文，所引「安培定律」(p.61)應更正為「當這兩條導線上的電流方向相同，則導線互相吸引；反之，當電流方向相反時，導線互相排斥。其吸引力或排斥力與導線之間距離的平方成反比。」