

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN

Dorobek naukowy

2010-05-17

Jako chemik organik Nencki interesował się szczególnie związkami aromatycznymi. Dokonywał różnorodnych syntez tych połączeń oraz badał ich fizjologiczne i biochemiczne działanie. Zsyntetyzował między innymi salol, czyli ester kwasu salicylowego z fenolem, i stwierdził jego silnie bakteriobójcze działanie. Ponieważ związek ten jest bardzo trudno rozpuszczalny w wodzie i z tego powodu prawie nie wchłania się z przewodu pokarmowego, okazał się nieocenionym środkiem przeciw bakteryjnym zakażeniom jelitowym. Nencki nie opatentował swojej metody syntezy salolu, dając tym samym społeczeństwu tani i łatwo dostępny lek.

Ciekawe są prace Nenckiego nad enzymami. Mimo że nie był to jeszcze w owych czasach powszechnie przyjęty pogląd, Nencki uważał enzymy za białka, choć, jak pisze, “byłoby jednak przedwczesnym utrzymywać, iż wszystkie enzymy są ciałami białkowatymi”. Niektóre jego obserwacje świadczą, że był na tropie wykrycia koenzymów. Zaobserwował na przykład, że daleko idące oczyszczanie niektórych enzymów nie tylko nie zwiększa, ale wręcz obniża ich aktywność specyficzną. Z czego można było wnosić, że usuwany jest jakiś czynnik niezbędny dla tej aktywności. Co prawda, obserwacje te bezpośrednio dotyczyły działania pepsyny, która nie zawiera koenzymu, a obniżenie jej aktywności w miarę oczyszczania było prawdopodobnie wynikiem usuwania kwasu solnego, niezbędnego dla utrzymania odpowiedniej dla pepsyny kwasoty środowiska.

Nencki rozróżniał enzymy “uorganizowane” i “nieuorganizowane”. Do tych pierwszych zaliczał enzymy działające wewnątrz żywej komórki, na przykład bakteryjnej. Do drugiej – na przykład enzymy trawienne obecne w sokach żołądkowym i jelitowym. Wypowiada przy tym znamieny pogląd, iż “być może dalsze badania wyjaśnią nam, że protoplazma żywa jest tylko mieszaniną różnych enzymów, albo też, iż protoplazma jest jedną całą drobiną, która może spełniać różne funkcje”. Te poglądy Nenckiego wiążą się z jego rozróżnieniem białka żywego i martwego. Uważał on, jak i jemu współcześni, że poszczególne białka w żywej komórce są innymi jednostkami chemicznymi niż białka z tej komórki wydzielone lub w niej pozostające, ale po śmierci komórki. Bezskutecznie usiłował dojść chemicznej natury tej zmiany. Badał przy tym denaturację białek, którą uważał za ich dalszą polimeryzację. Nasz dzisiejszy pogląd na te sprawy jest dalece odmienny od spekulacji Nenckiego, lecz rozumiemy zarazem, że droga, którą wówczas szedł, była nieodzownym etapem do poznania istoty rzeczy.

Badania Nenckiego nad cholera przyczyniły się do lepszego poznania bakterii tej groźnej choroby. Nencki i jego współpracownicy nie bali się hodować *Vibrio cholerae* w laboratorium. Stwierdzili przy tym, że filtrowanie zawiesiny bakterii przez ziemię okrzemkową całkowicie zatrzymuje zarazek, co wskazało na nową możliwość, poza gotowaniem, odkażania wody

pitnej na terenach dotkniętych epidemią. Badania Nenckiego nad księgosuszem nie tylko doprowadziły do opracowania na wielką skalę produkcji surowicy zawierającej przeciwciała, o czym piszę wcześniej, lecz także zwróciły uwagę uczonego na zasadniczą odmienność czynnika wywołującego tę chorobę od zarazków innych znanych chorób bakteryjnych. Jak dziś wiemy, księgosusz jest chorobą wirusową.

Najbardziej charakterystyczne dla osiągnięć Nenckiego na polu biochemii są jego badania nad biologicznym utlenianiem związków aromatycznych, nad mechanizmem i narządową lokalizacją biosyntezy mocznika i, we współpracy z Leonem Marchlewskim, nad budową hemoglobiny i chlorofilu omówię dalej nieco obszerniej. Warto podkreślić, że mimo czasu, jaki upłynął od publikacji Nenckiego, prace jego bywają nadal cytowane w literaturze światowej. Na przykład baza danych MEDLINE podaje za lata 1996-2001 jedenaście cytowań prac Marcelego Nenckiego z okresu 1878-1900.

Biologiczne przemiany związków aromatycznych

Zagadnieniu temu poświęcona była nie tylko rozprawa doktorska Nenckiego, lecz także szereg późniejszych prac. Nencki potwierdził wysoką toksyczność aromatycznych węglowodorów, takich jak benzen i toluen. Wykazał dalej, że – choć opornie – mogą być one w organizmie zwierzęcym utleniane, np. benzen do fenolu, a toluen do kwasu benzoowego. Ten ostatni jest już prawie nietoksyczny i zostaje wydalony z moczem pod postacią połączenia z glicyną, czyli kwasu hipurowego. Natomiast biologiczne utlenienie benzenu do fenolu zwróciło uwagę Nenckiego z tego względu, iż podobna reakcja zachodzi w próbówce pod wpływem aktywnego tlenu, np. ozonu. W związku z tym wysunął Nencki hipotezę, której doniosłość można było ocenić dopiero wiele lat później, między innymi w wyniku prac Otto Warburga, że tlen w organizmie żywym może reagować jako tlen atomowy, a nie jako cząsteczkowy, O₂.

Biosynteza mocznika

W 1828 r. Friedrich Wöhler w Giessen dokonał pierwszej chemicznej syntezy mocznika. Było to doniosłe wydarzenie, lecz bynajmniej nie ze względu na nowe techniki chemiczne – synteza mocznika jest bowiem dość prosta – lecz z uwagi na to, że stanowiło to uzyskanie “w próbówce” substancji, która dotychczas była uważana za wyłączny wytwór żywego organizmu. Wöhler udowodnił w ten sposób, że substancje chemiczne wchodzące w skład świata ożywionego mogą być wytwarzane metodami chemicznymi i ich powstawanie nie wymaga jakiejś tajemniczej “siły życiowej”. Oczywiście, za czasów Nenckiego pojęcie “vis vitalis” należało do historii i chemicy potrafili już syntetyzować cały szereg typowych dla żywego organizmu związków. Niemniej mechanizm powstawania w organizmie mocznika, tego głównego produktu końcowego przemiany azotowej ssaków, pozostawał niejasny. Uważano na ogół, że mocznik tworzy się w czasie utleniania cząsteczki białkowej i odłącza się od niej w gotowej, niejako preformowanej, postaci. Nencki poświęcił syntezie mocznika nie tylko swą rozprawę doktorską, ale także kilka późniejszych prac. Wykazał po pierwsze, że prekursorami azotu wchodzącego w skład cząsteczki mocznika są aminokwasy. Po drugie, twierdził, że powstawanie mocznika nie może polegać na odszczepieniu tego związku od

jakiegoś prekursora, ponieważ żaden ze znanych mu aminokwasów nie zawierał występującego w cząsteczce mocznika układu wiązań N-C-N. A zatem mocznik musi być tworzony w wyniku aktywnej syntezy. Nencki zaproponował, że synteza ta polega na reagowaniu amoniaku (pochodzącego z degradacji aminokwasów) i dwutlenku węgla i odszczepieniu wody. Na ostateczne wyjaśnienie mechanizmu biosyntezy mocznika trzeba jednak było poczekać kilkadziesiąt lat. Dopiero klasyczne badania Hansa Krebsa w latach trzydziestych XX wieku pozwoliły go rozszyfrować. Obecnie wiemy, że w szczególności Nencki się mylił. Istnieją bowiem dwa aminokwasy zawierające wiązania N-C-N, mianowicie cytrulina i arginina. Ta ostatnia jest właśnie bezpośrednim prekursorem mocznika. Jednakże cykl cytrulinowo-argininowy służy właśnie do przekształcenia amoniaku i dwutlenku węgla w mocznik. Jest to więc zgodnie z hipotezą Nenckiego proces aktywnej syntezy a nie tylko odszczepienia. Co więcej, wiemy, że jest to synteza niezwykle kosztowna energetycznie – na utworzenie jednej cząsteczki mocznika zużywają się trzy cząsteczki ATP. A wszystko po to, by ochronić organizm zwierzęcia przed toksycznym działaniem amoniaku.

Do sprawy biosyntezy mocznika wrócił Nencki w czasie pobytu w Petersburgu. Interesowało go mianowicie miejsce tej syntezy w organizmie zwierzęcym. Wspólnie z Iwanem Pawłowem, który był mistrzem w chirurgii zwierzęcej, przeprowadził serię doświadczeń na psach, którym wyłączono wątrobę z krwioobiegu wrotnego przez utworzenie tak zwanej przetoki Ecka. U tak operowanych zwierząt obserwowano zmniejszoną produkcję mocznika, natomiast pojawianie się amoniaku we krwi i w narządach. Na tej podstawie obaj uczeni doszli do słusznego wniosku, że głównym narządem produkującym mocznik z amoniaku i dwutlenku węgla jest wątroba.

Czerwony barwnik krwi i zielony barwnik roślin

Barwnikiem krwi zainteresował się Nencki już w czasie pracy w Bernie. Wiedzano wówczas, że hemoglobina stanowi połączenie białka, globiny, z częścią niebiałkową, heminą. Istniały jednak rozbieżności co do składu chemicznego tej ostatniej. Nencki opracował nową metodę uzyskiwania heminy i przyczynił się do ostatecznego ustalenia jej składu chemicznego. Następnie eksperymentował nad degradacją heminy pod wpływem rozmaitych czynników chemicznych, uzyskując różne jej pochodne. Prace te nabrały jednak ogromnego znaczenia dopiero w konfrontacji z badaniami Leona Marchlewskiego nad budową chlorofilu. Marchlewski, o dwadzieścia lat młodszy od Nenckiego, pracował najpierw w Anglii a później w Krakowie nad składem chemicznym zielonego barwnika liści. Dość przypadkowo natrafił na prace Nenckiego i ze zdumieniem stwierdził, że doświadczenia pracującego w Szwajcarii rodaka nad barwnikiem krwi przypominają jego własne nad chlorofilem. Nawiązał więc z Nenckim korespondencję, która z czasem przerodziła się w ścisłą współpracę na odległość. Obaj uczeni wymieniali się otrzymanymi z rozkładu heminy i chlorofilu preparatami. Ukoronowaniem tych prac było otrzymanie przez Nenckiego z heminy, a przez Marchlewskiego z chlorofilu, tej samej substancji – hemopyrolu, i wspólna publikacja wyników wiosną 1901 r. równolegle w trzech pismach i trzech językach: Archives des Sciences Biologiques (St. Petersburg, tom 9, str. 393), Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (Berlin, tom 34, str. 1687-1690) i Rozprawy i Sprawozdania Wydziału Matematyczno-Przyrodniczego Akademii Umiejętności (Kraków, S. II, Dz. A, str. 333). Tytuł tej fundamentalnej rozprawy w polskiej wersji brzmiał: "Przemiany filocyjaniny w hemopyrrol i

urobilinę”.

Doniosłość odkrycia polegała również na tym, iż wskazało ono na wspólne pochodzenie świata zwierzęcego i roślinnego. W obecnej dobie takie stwierdzenie nie dziwi. Znamy bowiem wiele struktur i mechanizmów biochemicznych uniwersalnych dla całego świata żywego, a w szczególności dla komórek eukariotycznych czy to zaliczanych do zwierząt, roślin, czy grzybów. Na przełomie XIX i XX wieku było to jednak stwierdzenie pionierskie. W jednym z omówień swych badań Nencki sam pisze: “Wyniki te mają dla chemii biologicznej wielkie znaczenie, rzucają bowiem światło na najdawniejsze okresy historii rozwoju świata ustrojowego, a zarazem wskazują na wspólność pochodzenia państwa zwierzęcego i roślinnego. Teoria Darwina o powstawaniu gatunków opiera się na zmianach formy pod wpływem rozmaitych warunków życia w walce o byt. Różnice ustrojów polegają jednak nie tylko na rozmaitej formie i budowie narządów, lecz i na różnicach w składzie chemicznym tych związków, z których się składają ich żywe komórki. ... Dlatego też dla dokładniejszego zrozumienia dziejów rozwoju świata ustrojowego niezbędnym jest porównywanie nie tylko właściwości morfologicznych komórek, ale i ich składu chemicznego oraz odbywającej się w nich przemiany materii”. Myśl ta nic nie straciła na aktualności po stu latach.

Przypisy

1 Terminu biochemia w języku polskim użył jako jeden z pierwszych Teodor Drabczyk w pośmiertnym wspomnieniu o Nenckim: *Czasopismo Lekarskie*, tom III, nr. 11 (listopad 1901).

2 Katedra ta została wkrótce przekształcona w Instytut (*Medizinisch-chemisches Institut der Universität Bern*), który istnieje do dziś (obecnie pod nazwą *Institut für Biochemie und Molekularbiologie*) i zajmuje liczącą się pozycję na arenie międzynarodowej.

3 Instytut ten istnieje do dziś (*Institut Ekspierimentalnoj Miediciny*) i podlega Rosyjskiej Akademii Nauk Medycznych.

4 Nadina (Nadieżda Olimpijewna) Sieber (1856-1916), z domu Szumowa, pochodziła z zamożnej kupieckiej rodziny petersburskiej. W Bernie, wraz z siostrą, studiowała medycynę. Jej mąż, Niclaus Sieber (Nikołaj Iwanowicz Ziber), był wcześniej wykładowcą ekonomii politycznej, między innymi teorii marksistowskiej, na Uniwersytecie Kijowskim, a następnie przebywał w Szwajcarii jako emigrant polityczny. Zmarł w 1888 r. Nadina Sieber-Szumowa po śmierci Nenckiego objęła kierownictwo Zakładu Chemii w Instytucie Medycyny Doświadczalnej w Petersburgu.

5 *Czasopismo Lekarskie*, tom III, nr. 11 (listopad 1901). Patrz przypis 1 .

6 ZIELIŃSKI K. , 1994. Powstanie Instytutu Nenckiego. *Nauka*, Nr. 1, 167-179.

Materiały źródłowe

¹ NENCKI M., 1904. *Opera Omnia* . Friedrich Vieweg u. Sohn, Braunschweig.

² SZWEJCEROWA A., GROSZYŃSKA J. (red.), 1956. Marcei Nencki – Materiały biograficzne i bibliograficzne . Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego/P.W.N., Warszawa.

³ NIEMIERKO W., 1956. Marcei Nencki . [W:] Marcei Nencki – Materiały biograficzne i bibliograficzne . SZWEJCEROWA A., GROSZYŃSKA J. (red.), Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego/P.W.N., Warszawa, str. 7 – 31.

⁴ SIEBER-SZUMOWA N., 1956. Działalność naukowa M. Nenckiego . [W:] Marcei Nencki – Materiały biograficzne i bibliograficzne . SZWEJCEROWA A., GROSZYŃSKA J. (red.), Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego/P.W.N., Warszawa, str. 132 – 157.

⁵ BICKEL M.H., 1972. Marcei Nencki 1847-1901 . Verlag Hans Huber, Bern.

⁶ PRACA ZBIOROWA, 1976. 100 Jahre Medizinisch-chemisches Institut der Universität Bern . Verlag Paul Haupt, Bern.

⁷ ZWEJCEROWA A., 1977. Marcei Nencki . Interpress, Warszawa.