

DOI: 10.13376/j.cblls/2015089

文章编号: 1004-0374(2015)06-0656-04



陆德培 (1935—), 现为中国科学院生态环境研究中心研究员, 博士生导师。1956年毕业于北京大学化学系, 留校任教, 从事有机化学教学和研究工作。1959—1968年从事人工合成结晶胰岛素工作, 1964—1968年在上海与中国科学院有机化学研究所、生物化学研究所合作, 作为主要工作者之一, 在世界上首次完成人工合成结晶牛胰岛素。1978年后一直从事糖化学研究和糖生物化学研究。

## 结晶胰岛素全合成50周年回望

陆德培

(中国科学院生态环境研究中心, 北京100085)(原北京大学化学系)

今年是我国人工合成结晶胰岛素发表 50 周年。1959 年初, 新中国刚成立 10 年之际, 在国民经济基础和科研条件还十分薄弱的条件下, 我国的科学工作者敢于大胆设想, 提出合成一个结构复杂、具有生物功能的蛋白质——胰岛素。在党和国家的大力支持下, 组织国内不同学科、不同单位的研究人员进行社会主义大协作, 经过六年九个月坚持不懈的努力工作, 终于在 1965 年 9 月 17 日诞生了世界上第一个人工合成全活力的结晶胰岛素。

回首五十多年前的往事, 记忆犹新, 取得该项研究成果所走过的道路是曲折的, 许多宝贵的经验和教训值得实事求是地总结和汲取, 为新时期实现科技强国的中国梦, 在基础科学研究方面再创辉煌。

本文简要回顾我作为北京大学参加该项工作一员的经历和见闻。

1959 年 3 月, 我刚结束农村下放劳动回校, 有幸参加在北京大学地学楼召开的人工合成胰岛素的研讨会, 中国科学院上海生化所在副所长曹天钦教授和党总支书记王芷涯率领下, 由钮经义、邹承鲁、鲁子贤教授组成的代表团参加会议, 会上, 生化所和北大化学系、生物系先后分别介绍了对合成胰岛素工作的设想和近期工作安排, 并达成了北大参加该项工作协作事项, 北大化学系由有机化学教

研室主任邢其毅教授和张滂教授(科研组长)负责化学合成胰岛素 A 链, 北大生物系生化教研室张龙翔教授负责酶促合成和转肽方面工作, 上海和北京两地的研究工作的经验和进展情况定期通过通信方式相互交流和通报。

会后, 北大化学系在邢、张两位教授带领下, 青年教师(4人)和研究生(6人)从文献调研到制定 A 链的合成路线和具体的合成方案。A 链(21 肽)分成四个片段(四个合成小组), 邢其毅教授负责头尾两段, 张滂教授负责中间两段, 并分头准备多肽合成中的保护基、特殊缩合试剂和各种氨基酸原料。当时, 基本原料氨基酸国内除极少数品种如谷氨酸(味精)能生产外, 大部分依靠进口, 价格昂贵, 因此, 必须自力更生自己生产氨基酸。教研室安排我带领三位复员转业军人到上海生化所学习分离制备氨基酸。当时生化所在岳阳路 320 号大楼三层的走廊里安装了一套简易的装置, 在钮经义教授和林南琴热情帮助下, 我们很快掌握了氨基酸的分离技术。钮先生还带我观摩了汪静英教授从鱼精蛋白中分离精氨酸的工作。虽然 A 链中没有精氨酸, 但给我很大启示, 如何从天然蛋白质中分离提取 A 链所需要而价格昂贵的氨基酸? 如丝氨酸(时价 150 元/克)和其他氨基酸。于是, 我在上海市场上买

了一点很便宜的丝厂下脚料丝棉头带回北京，准备分离提取丝氨酸。我们回北大后，在校办化工厂建立了试剂车间，进行氨基酸生产。刚开始正常运转，又遇上1959年下半年国民经济调整，国家要加强农业生产第一线，北大的复转军人全部要返乡务农，氨基酸生产不得不下马。而上海生化所的氨基酸的研发工作，由实验室逐步发展壮大，建成了国内著名的东风生化试剂厂，不仅满足胰岛素合成的部分需要，而且为国内生化研究提供多种生化试剂，推动了我国生化研究的开展。

北大的A链合成方面，在张滂教授主持下，各项工作稳步开展，每两周全组人员有一次工作汇报会，检查各小组工作情况，相互交流工作经验，青年教师和研究生轮流作与多肽合成相关的文献报告，互帮互学，共同提高。新参加的教师也要先作相关的读书报告后才进实验室工作，这样的学术氛围在有机化学教研室是空前的（在过去，教授指导研究生和青年教师都是单线指导，各自独立，互不相通）。开始时，邢、张两位教授考虑到胰岛素结构中有三对硫—硫键都与A链相关，从有机合成的角度考虑，为了便于与B链定向、有序地连接，A链中四个半胱氨酸（其中两个半胱氨酸在A链中互相连接，其余两个半胱氨酸分别与B链的相关位置连接）硫的保护基除苄基外，还需要有两个（至少一个）活性层次不同的保护基。并安排一名研究生做半胱氨酸保护基工作。

当时，北大化学系与上海生化所协作关系非常密切，学术交流频繁，生化所每月都有1~2次书面通报，报告胰岛素的拆合和B链合成方面的进展。邹承鲁、杜雨苍教授等对天然胰岛素拆合成功，尤其是苄基化的天然胰岛素A、B链重组成功，并获得较为理想的活力，给A链的合成工作很大的鼓舞，不必再考虑A链中半胱氨酸多套保护基的问题，只要集中精力合成苄基保护半胱氨酸的A链，就有可能最终合成胰岛素。

1959年下半年，北大化学系又增加了15位有机化学专业五年级学生生力军，在导师指导下，以做毕业论文的方式投入到A链的合成工作，至1959年底，四个小组都分别完成若干个二肽和三肽片段，合成工作按步就班，稳步推进。

1959年底，在反右倾鼓干劲的形势下，北大化学系胰岛素合成组受到批判：走的是“资产阶级”专家路线，工作慢慢吞吞，死气沉沉，不符合时代

的要求。在化学系党总支书记王孝庭支持下，有机化学教研室党支部全面接管胰岛素合成工作。有机教研室是化学系师资力量较强的教研室之一，有三位在解放前后从欧美学成归国的老教授（其中邢、张两位教授先后遴选为中国科学院院士）及他们培养的中、青年教师和研究生，由于领导在用人指导思想上的偏颇，放着有经验的教师不用，组织发动了三、四年级学生（包括有机化学专业15名五年级学生）为主体，约200多人，打乱了教学计划，停课参加胰岛素的“大兵团作战”。由支部书记叶蕴华挂帅，下设三个大组，支部委员施溥涛负责有机合成组，支部委员花文廷负责分析组和A、B链拆合组，三年级学生党支部书记（政治辅导员）潘佐华负责后勤保障组。三位老教授全部靠边站，不让他们进实验室工作，由党支部副书记刘广钧组织他们做点文献翻译工作，翻译在*Analytical Chemistry*最新发表的论文“氨基酸自动分拆仪”，后来由于没有人接手制作，只能作为资料封存。

有机合成组原封不动地接受当初邢、张两位教授制定的A链合成路线，也分成四个片段（四个小组），青年教师和研究生在学生组长安排下，分别参加到四个小组中，日夜倒班（两班倒），限时限刻完成A链的合成任务，向1960年4月在上海召开的中国科学院学部大会献礼。我最初参加分析组，在学生掌握了基本分析方法后，转移到后勤保障组氨基酸生产组。后勤保障组是一支庞大的队伍，主体是三年级学生，下设试剂组（包括用光气制造保护基Cbz-Cl、缩合试剂等）、溶剂组（大量的溶剂的提纯、干燥）、氨基酸生产组、仪器药品供应组和外勤采购组。由于大批学生参加实验工作，化学系原有的物资供应体系不能适应需要，必须要学生脱产参与，有四个学生干了将近一年与化学研究不沾边的采购供应工作。氨基酸生产组的职责为：由天然蛋白质牛板筋、蚕丝水解分离氨基酸；由廉价的谷氨酸（味精）转化为谷氨酰胺和从黄豆发芽提取天门冬酰胺等。1960年粮食供应已十分紧张，黄豆是粮食中凭票特供物资，需要到上级主管部门北京市委大学部申请黄豆100斤，获批后才能供应。溶剂组、试剂组接触大量易燃、易爆和有毒、有害的化学品。由于实验条件简陋，防护措施不到位，烧伤事故频发，学生的身心健康受到了伤害。不少学生得了肺结核病，这是令人十分痛心的。

北大兴起的“大兵团作战”也搅动了上海生化

所的正常研究氛围,中国科学院上海分院打破常规,也组织了与化学相关研究所的研究人员停下手头的研究工作,参加分院组织的“大兵团作战”,上海有机化学研究所承担牛胰岛素 A 链的合成任务,与北大不同,上海分院组织的都是有专业基础的科研人员,经过短期突击,生化所和有机所都取得了阶段成果,整理并发表了多篇学术论文。由于王应睐所长及时向科学院党组反映情况,分院的“大兵团作战”得以及时纠正。

学部大会后,1960年5月,北大化学系合成的 A 链尽管没有得到预期的结果,但不气馁,除继续攻克 A 链外,还分出一部分人员在 B 链大组长施溥涛的带领下进军胰岛素 B 链的合成工作和胰岛素 A、B 链的拆合工作,达到了“大兵团作战”的高潮。1960年北大化学系全年的经费预算为100万元(当时是相当大的一笔经费,其中至少有70%~80%是胰岛素项目使用),到1960年8月,经费已消耗殆尽,不得不向学校申请追加经费。这样的局面一直维持到1960年10月底,“大兵团作战”草草结束,也没有留下有价值的样品和资料,学生全部撤回继续上课,教师结合科研工作为高年级学生准备有机化学专业课,胰岛素合成工作停顿了半年多无人问津。

1961年,国民经济进入困难时期,领导关心教师的身体健康,提倡劳逸结合,休养生息,除了完成正常的教学任务外,研究工作基本上都停了,胰岛素合成工作也不例外。为了贯彻中央提出的“调整、巩固、充实、提高”八字方针和《高等教育工作条例60条》的精神,党支部书记叶蕴华找我谈话,提出胰岛素研究工作应由教研室负责,我时任有机教研室副主任,协助教研室主任邢其毅教授分管科研工作,临难受命,深感责任重大。紧接着学校领导张龙翔教授(时任北大理科负责人,后任北大校长)紧急单独召见我,布置任务,明确学校方面要继续完成胰岛素 A 链的合成工作,要求我在教研室至少安排六位教师继续从事该项研究工作。经过“大兵团作战”的洗礼,工作又停顿了半年多,要再组织六位教师继续从事该项研究又谈何容易?征求原先参加该项工作的教师意见时,老教授自不必说,“大兵团作战”时被排斥在外,中青年教师已经厌倦这项工作,都不想再继续干下去,有的教师即使愿意做多肽方面的工作,也不愿与胰岛素合成沾边,唯有李崇熙教授(时任助教)对胰岛素研究工作非

常执着,愿意继续从事 A 链的合成工作,于是我们俩人搭班(开始时还有张明哲教授我们三人,没有多久他也不干了),在十分困难、人手又少的情况下,只能选择中间肽段,重新设计合成方案,两人密切配合做深入细致的工作,待中段肽完成后再向两端延伸,不到半年时间,完成了胰岛素 A 链中小环六肽的合成和解决密集半胱氨酸肽段的合成难点,发表了两篇论文,为到上海协作攻关在短期内顺利完成北大承担的任务奠定了基础。期间李崇熙教授发明用简便方法(土法)制备一种羧基保护基(叔丁基)的方法,这个方法不仅在 A 链中使用,还推介到 B 链中使用。1963年8月在上海召开的天然有机化学学术会议上,上海生化所、有机所和北大化学系都报告了胰岛素合成方面的工作,受到国家科委有关方面的关注,既然三个单位都还坚持胰岛素的合成工作,何不更加紧密合作?尽快完成这项工作。北大和有机所经过半年多的磋商,各自克服工作(主要是实验室和集体宿舍的安排)和生活方面的困难,最终达成北大小组集中到上海有机所共同完成胰岛素 A 链合成工作。

1964年3月,北大五人工作小组(李崇熙、季爱雪、施溥涛、叶蕴华和我)在邢其毅教授和化学系副主任文重教授带领下,来到上海与有机所所长汪猷教授领导的多肽合成组,还有生化所龚岳亭教授一起讨论胰岛素 A 链(21肽)合成方案和协作分工问题。会上确定比较合理的(9+12)方案。有机所在“大兵团作战”时对 A 链 C-端十二肽(A10-A21)已经积累了经验并保存有少量样品,有机所负责 C-端十二肽。北大负责 N-端九肽。北大原先选择合成羊胰岛素 A 链,有机所合成牛胰岛素 A 链,两者仅在 A 链第九位(A9)上有一个氨基酸的差别,羊胰岛素 A9 是甘氨酸,牛胰岛素 A9 是丝氨酸,两者的 B 链都是相同的。北大小组虽然有合成羊胰岛素 A 链小环六肽(A6-A11)和(A1-A4)的经验,愿意服从大局,暂时放弃羊胰岛素 A 链的合成,接受合成一段全新牛胰岛素 A 链 N-端九肽(A1-A9)的任务。并明确北大邢、文两位领导回北京期间,北大小组由有机所党委统一领导,业务上,由汪猷所长代为照管。虽然任务重,但目标明确,分配的任务各自负责,相互配合,常用试剂的制备和溶剂纯化都分头抽空处理,互通有无,根本不用专人来处理。由于远离北大,大家以实验室为家,全身心地投入研究工作。1964年夏天,上海的天气十分炎

热，我们中午就在汪猷所长办公室的桌、椅上稍事休息后，即投入下午的工作，晚上加班是常态，在短短五个月时间完成了协作组交给北大小组合成 A 链 N-端九肽的任务。我和有机所徐杰诚教授立即着手与原有的 C-端十二肽连接合成 A 链，并送生化所杜雨苍实验室进行半合成(人 A+天 B)牛胰岛素实验，动物试验结果有微弱活力。虽然活力水平很低，大家看到了希望，增强了信心。北大教师回北京短暂休整后回有机所继续投入工作。汪猷所长表示：北大小组与有机所合成组融为一体，不再分彼此，共同来提高 A 链的活力水平。虽然在提高 A 链活力的想法上有争论，但彼此十分融洽，哪里可能存在问题，大家一起研究，动手解决。经过多次合成 A 链，并初步纯化后，发现活力上不去的原因是 C-端十二肽皂化脱羧端甲基保护基时，肽段受到损伤，改进皂化条件(轻度皂化，提前皂化等措施)，活力水平虽有改变，但没有明显改进。于是，在 1965 年 3 月我们下决心重新设计一条合成 A 链 C-端五肽(A17-A21)的方案，即“赤脚”方案(C-端不加保护，避免皂化步骤)，安排有机所陈玲玲教授和北大李崇熙教授合作完成。为了确保“赤脚”方案的成功，另备一条避免皂化的方案，保驾护航。由于“赤脚”方案进展十分顺利，护航方案没有再继续下去。期间我们顺手合成了羊胰岛素 A 链 N-端九肽(A1-9)，并与 C-端十二肽连结合成羊胰岛素 A 链，送生化所杜雨苍实验室进行半合成(人 A+天 B)羊胰岛素，活力水平与半合成牛胰岛素相当，由于集中精力解决结晶牛胰岛素问题，该项工作没有进一步深入下去。此时，生化所已经完成了 B 链的半合成(天 A+人 B)胰岛素，获得较高活力水平，这极大地鼓舞和促进了 A 链合成工作。在这关键时刻，1965 年 4 月王应睐教授及时召集协作组会议，会上，确定两个实验室的研究人员相互交换，

生化所派葛麟俊教授到有机所参加 A 链关键步骤的实验工作，有机所张伟君教授和北大施溥涛教授到生化所参加 B 链和拆合工作。这样，一方面可以相互检查和验证工作，另一方面便于两个实验室之间的沟通，大大加快了研究工作的进程。

A 链的“赤脚”新方案经过三个月的努力，完成了新的 A 链 C-端十二肽，并与 N-端九肽连接，所得的牛胰岛素 A 链，立即送生化所杜雨苍实验室进行半合成牛胰岛素，活力水平大大提高(提高了一个数量级)，多次重复，结果十分稳定，经提纯后，获得了半合成牛胰岛素结晶。人工合成的 A 链与 B 链都有相匹配的活力，全合成牛胰岛素(人 A+人 B)就顺理成章，水到渠成。经过提纯和结晶，终于在 1965 年 9 月 17 日获得了世界上第一个人工合成的结晶牛胰岛素，经多次重复，得到相同的结果。经 1965 年 11 月和 1966 年 4 月两次国家鉴定会严格审查、鉴定，并获得通过。幸运的是，该项工作在 1966 年“文革”前完成了研究、鉴定、出版等工作。

至 1965 年底胰岛素合成工作基本结束，有机所的器材部门宣布：有机所和北大在将近两年的时间内，完成 A 链合成的全部研究经费开支总计 5 万元，与“大兵团作战”时北大化学系一家就消费了 70 万~80 万元形成了鲜明的对比。

在纪念结晶胰岛素全合成成功 50 周年之际，缅怀曾参加该项研究仙逝的前辈和同事，他们为结晶胰岛素全合成付出了辛劳和智慧。这里我要特别提及，怀念我的老同学、多年的合作伙伴，默默无闻而做了很多工作的北大化学系李崇熙教授，他对 A 链活力水平的提升作出了贡献，由于他对胰岛素研究工作的执着，使北大化学系在最困难时期胰岛素研究工作能够坚持下来，没有半途而废。

(2015 年 3 月 15 日)