

DOI: 10.13376/j.cblls/2015090

文章编号: 1004-0374(2015)06-0660-04



张申砮, 1958年进入中国科学院上海生物化学研究所工作, 历任见习员、研究实习员、研究生(肄业)、助理研究员、高级工程师、中国科学院上海生物化学研究所科研计划处副处长、中国科学院上海分院副院长、中国科学院上海生物工程实验基地筹建处主任、中国科学院上海脑研究所副所长、中国科学院上海生命科学研究中心主任、加拿大多伦多大学医学院访问学者、美国普洛麦格公司中国业务专家、在人工合成结晶牛胰岛素工作时, 任上海生化所研究实习员。

忆人工合成胰岛素工作

张申砮

(中国科学院上海生命科学研究院, 上海 200031)

1966年12月下旬, 我和生化所的一些同事在“大串联”途中抵达韶山, 听到高音喇叭中播出的新闻: “我国科学家在世界上第一次完成人工全合成结晶牛胰岛素”, 心中感到十分高兴。作为人工合成胰岛素课题组的普通成员, 我们也为这一成果的实现出过力, 流过汗, 经历过一段难忘的岁月。

今年恰逢人工合成胰岛素工作完成50周年, 我谨以此篇短文, 回忆当时的一些历史, 并以此怀念那些为这项重大成果作出杰出贡献的老师同事们。

1 “赶超”是我们的梦想

1958年是“大跃进”的年代, 在当时“赶超”的大形势下, 科技界也行动起来, 生化所的科研人员经过一段时间的蕴酿、调研、讨论, 决定将人工全合成结晶牛胰岛素作为我们“赶超”的目标。当时, 世界上合成的最大多肽是九肽催产素, 而胰岛素不但是一个由两条肽链51个氨基酸组成的多肽, 而且其晶体具有三维空间结构, 又具有降低血糖的生物活力, 当时被认为是一个最小的蛋白质, 英国科学家F. Sanger刚在1955年完成了胰岛素的一级结构(氨基酸排列顺序)的测定工作, 如能人工合成, 将是生命科学研究上的一个重大突破。

1958年12月, 是人工合成胰岛素正式立项的时间, 我就是在那个时候进入了中国科学院生物化

学研究所蛋白研究室多肽研究组工作。记得12月初, 在岳阳路320号上海分院的工会活动室(现在是生化细胞所的行政楼底层)召开了多天的讨论会。除了生化所的科研人员外, 还邀请了北京大学、复旦大学等兄弟单位的同行参加。我就是从这次会议开始认识胰岛素的。会上, 对完成这项任务, 大家还是有信心的, 这不仅因为当时我国在生物化学的基础科学研究上已具有一定的水平, 而且, 生化所的多肽组经过几个月的练兵, 已合成了九肽催产素。为了解决对原材料氨基酸的大量需求, 生化所建立的东风生化试剂厂也已开始运转。会上还对具体的攻关方案也进行了讨论。当时, 杜雨苍先生的发言给我留下了深刻的印象, 他是1958年北大的毕业生, 后来在胰岛素A、B链的拆分和重组研究中作出了贡献, 他关于人工合成A链和人工合成B链重组合成人工全合成胰岛素的部分原始实验记录现存于中国革命历史博物馆。

在这以后的一段日子里, 生化所的科研人员在邹承鲁院士的带领下, 完成了天然胰岛素A、B链的拆分和重组的研究工作, 为以后的全合成工作打开了通路。

2 领导的关怀, 团结的集体

我感到十分幸运, 一踏上工作岗位就来到生化

所的蛋白室多肽合成组。这个研究组承担了胰岛素 B 链 (30 肽) 的合成工作, 是一个非常值得怀念的集体。

研究室副主任兼研究组组长钮经义院士是一位学识渊博、待人和蔼的科学家, 他对多肽和蛋白质化学造诣很深, 他建立的胍解法测定蛋白质 C 末端顺序的技术已写进了教科书。钮先生对我们青年技术人员非常关心。他既要主持全组的工作, 设计 B 链的合成方案, 又要考虑各项技术工作的建立, 并经常到现场指导工作。钮先生领导下的几员大将也对我们很关心。龚岳亭院士是人工合成胰岛素工作中的业务骨干, 我们都称他为“龚大师”, 他在科研上有丰富的经验, 经常对我们的工作提出改进意见。黄维德先生和葛麟俊先生两位女将, 做研究细致认真, 在繁重的工作外还要关心组里的许多锁事。陈常庆先生是年轻的有机化学专家, 为人工合成胰岛素工作提出过不少好的想法和建议, 在进行一些危险的实验时, 他总是走在前面。

在这个集体中, 不管是研究员还是见习员, 都平等相处, 互相帮助, 所做的工作得到大家的尊重。在那个紧张工作的岁月中, 我们组还组织过一些集体活动。记得有一次全组去无锡旅游, 用的是发表文章的稿费, 选择了一个价格不高的旅行社, 平均每人的费用是人民币 16 元, 三个人住一间房间, 在太湖边我们还进行了打水漂的友谊赛。黄维德先生的妹夫是我国驻苏大使馆的高级官员, 在他回国度假时, 黄先生安排了一次机会, 让我们和她的妹夫见面, 了解当时中苏关系的状况。

在人工合成胰岛素工作进行的 6 年又 9 个月的时期中, 中央的政策为这一成果的实现起了保证作用, 如执行“科学十四条”, 保证 5/6 的时间用于科研, 尊重知识分子, 让科学家有职有权等, 为科学研究提供了良好的外部环境。

人工合成胰岛素的工作能取得成功, 离不开各级领导的支持。生化所的王应睐所长、曹天钦副所长和王芷涯书记为这项工作的组织领导花费了不少心血。人工合成胰岛素能坚持 6 年又 9 个月而不用担心经费的来源, 如果没有国家、中国科学院和研究所的支持是无法想象的。在“大兵团作战”结束后, 也有人对这一工作提出责难, 在这时候, 聂荣臻副总理和中国科学院各级领导都表示了要继续做下去的坚定决心。在工作进行中, 国家科委和中国科学院的领导曾多次来所视察。我记得最清楚的

是参加 1960 年聂总接见人工合成胰岛素全体工作人员的会议和出席上海市招待中国科学院全体院士 (当时称学部委员) 的宴会。聂总的接见安排在上海友谊电影院的大会议室, 接见的时光不长, 但很隆重。聂总对与会者发表讲话, 并提出要求, 他的讲话鼓舞了我们赶超世界先进水平的决心。1960 年夏天, 中国科学院学部 (院士) 大会在上海召开, 那时我们正参加“大兵团作战”, 每天除了几小时的睡眠, 其他的时间均在实验台旁度过。那天我们接到邀请, 要作为胰岛素工作组的代表出席上海市招待全体学部委员的宴会, 脱下工作服就从实验室出发。那是我有生以来第一次见到这样大的场面。席间, 郭沫若院长来到我们桌旁, 和我们一一握手, 他还风趣地说:“我是你们的院长, 对你们的工作不够关心, 应该检讨。”

3 科研辅助人员的贡献

人工合成胰岛素的工作是由中国科学院生物化学研究所、有机化学研究所和北京大学合作的项目, 由我国著名的科学家钮经义、邹承鲁、汪猷、邢其毅院士领衔担纲的, 他们都是我国生物化学界和有机化学界的泰斗, 在他们带领下, 一批中青年科学家成为科研攻关的主力。还有一批更为年轻的辅助人员承担了繁重的技术支持工作, 在最后发表的论文中虽然未署上他们的名字, 但他们的贡献仍是这一复杂的工程中不可缺少的部分。

这是一支相当年轻的队伍, 当他们走进科学院这高深莫测的研究机构时, 大多是不到 20 岁的中学毕业生。在老师们的带领下, 他们勤学好问, 勇于实践, 不怕困难, 不怕失败, 在很短的时间里, 就掌握了必要的技术, 并在以后的工作中不断改进, 精益求精。

人工合成多肽的工作, 要求提供高度纯净无水的有机溶剂。由于化学试剂商店能买到的产品均不能达到这一要求, 课题组必须建立自己的溶剂处理队伍。人工合成蛋白质, 好比用 10 多种氨基酸作为建筑材料, 建造起“智能化”(具有生物活力) 的高楼大厦 (蛋白), 需要大量的氨基酸衍生物和小肽作为原料。对于合成后的多肽, 需要通过层析、电泳和氨基酸组成分析来鉴定产品正确与否, 要通过元素分析来测定其含有各种元素的成分是否符合理论值 (图 1)。拿到胰岛素最终的产品 (包括重组天然胰岛素、半合成胰岛素和人工全合成胰岛素)



图1 方继康做分离纯化实验

后，要用小白鼠惊厥法来测定生物活力，因而要建立动物实验模型。在6年多的科学实践过程中，科研辅助人员为人工全合成胰岛素工作提供了大量的科学数据。

在完成这一成果的过程中，科研技术人员克服了许多困难。中国科学院的实验条件，在当时国内应该说是不错的了，但也有许多不尽如人意的地方。生化所的毒气橱排风力都太小，一个人在实验中使用有毒有刺激性的化学药品，不仅同一房间的人要“有难同当”，就是附近的实验室，也得受“隔壁气”。在多肽合成的过程中，有时会产生一种具有很强催泪性的产物，这时常常是一人做实验，大家一起流泪。多肽合成中常需要用一种称为Cbz.Cl的氨基保护剂，合成这一试剂时，要用光气作为原料。光气能窒息人的呼吸系统，在战争中曾作为化学武器使用。为了合成这一重要的原料，研究所请求兄弟单位和化工厂的支持，提供必要的工作条件，即使如此，还少不了要吸进少量的毒气。在实验规模较小时，我们也在实验大楼的屋顶平台上做实验，利用大气来稀释毒气(图2)。除了光气实验外，其他有毒气体的实验也常在屋顶进行。还有，多肽合成常用的缩合剂(简称DCCI)对有些人会产生严重的过敏反应，出现脸部水肿。这些困难都被我们克服了。

小肽的合成也不是易事，特别是遇上具有多个活性基团的氨基酸，需要多重保护和多次去保护，实验颇费周折。在20世纪50年代，一个5肽的合成工作有可能成为一篇博士论文，在这个意义上，可以说，我们许多青年人的工作已是“超博士”水平了。在进行人工合成胰岛素的年代，氨基酸自动分析仪尚未问世，做氨基酸组成定量分析得依靠手



图2 徐来庚、陈常庆做光气实验

工操作进行柱层析分析。为了摸索最佳条件，负责这一工作的同志日夜辛劳，对使用的树脂、缓冲液和实验条件做了大量的探索工作。在人工合成胰岛素工作开展前，生化所没有专职的元素分析人员，大多数的样品需送到外单位做分析。通过人工合成胰岛素的工作，生化所在老专家指导下，选派青年技术人员去兄弟所进修，添置必要的仪器设备，建立起了自己的元素分析室。

4 青年人需要不断学习

中央在“科学十四条”中指出，科研机构的根本任务是“出成果，出人才”，这在我们的工作中也得到了很好的贯彻。

人工合成胰岛素工作为组里的青年人创造了良好的学习机会，每一次的学术交流活动和每一次的工作讨论会都是学习的课堂。实验中的学问无穷，当你弄清了一个反应的原理，当你解决了一个困难，当你从多次的失败后取得成功时，你就得到了新的知识。但实践中的学习，并不能代替书本的学习。我们这批年轻人因为各种原因失去了上大学深造的机会，特别需要系统地学习一些基础课程。生化所的领导 and 组里的导师们为我们创造了学习的条件。

龚岳亭院士的英语特别棒，他亲自选教材，为我们开了英语课。在人工合成胰岛素工作中从别的研究室调来支援我们工作的祁国荣先生，是一位基础知识扎实、教课经验丰富的科学家，他为我们开

设了大学的有机化学和有机结构理论课程。

1961年，生化所举办传统的高级生化训练班，这是享誉全国生物界的高级培训课程，学员中不乏教授、副教授，至少也是大学毕业后有过数年工作经验的研究教学人员。在王应睐所长和曹天钦副所长的关怀下，这个训练班也为我们开了门。考虑到我们原有的知识水平，研究所先为我们举办了普通生化训练班，为我们进入高级生化训练班打基础。我们也非常珍惜这次来之不易的机会，全力以赴，争取学到更多的知识。

当时中国科学院上海分院创建的业余大学也是我们学习的场所，每周一、三、五晚上6:30到9:30是我们上课的时间。教研组里的老师们对我们的学习很支持，每当考试来临，会为我们安排时间去复习。

我们非常珍惜科学院的学习条件和氛围，当年学到的知识为我们后来的工作打下了坚实的基础。

参加人工合成胰岛素工作的青年人如今已成了老人。当年的科学辅助人员后来大多成为研究所的技术骨干，其中不少人在改革开放后还出国进修深造，他们为中国的科学事业作出了自己的贡献。

如今，50年已经过去，我们祖国发生了翻天覆地的变化，我国的科学事业也已站在了世界科学的前沿，科学研究的条件越来越好，预祝我国的科研人员，创造出更多的辉煌，为人类作出更大的贡献。