

DOI: 10.13376/j.cblls/2015092

文章编号: 1004-0374(2015)06-0668-02

· 纪念 ·



王志珍 (1942—), 女, 生物化学与分子生物学家。祖籍苏州, 生于上海。九三学社社员。1964年毕业于中国科学技术大学生物物理系, 后一直在中国科学院生物物理研究所做研究工作。20世纪70年代中期参加中国胰岛素研究的“第三战役”——胰岛素结构与功能关系研究。80年代初期, 参加胰岛素A、B链相互作用及重组等研究。本世纪初开始进行蛋白质折叠及折叠酶和分子伴侣的研究。目前集中在蛋白质氧化折叠及内质网质量控制的研究。

纪念中国科学家人工合成胰岛素五十周年 ——我与胰岛素研究的缘分

王志珍

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

今年是中国科学家在国际上首先成功地人工全合成具有全部生物活性的结晶牛胰岛素五十周年, 我们隆重纪念中国科学史上也是世界科学史上这件伟大的科学实践。我是中国生化界的小辈, 这里谈一点自己与胰岛素研究的因缘和感想。

1958年“大跃进”时期, 一群中青年科学家“初生牛犊不怕虎”, 狂想出“合成蛋白质”的科学问题。更不可思议的是, 居然仅在7年的时间里把这个狂想实现了! 而且还是在新中国建立不久人力、物力、财力极其缺乏的条件下实现的。那时的的工作条件与我们今天相比真是不可同日而语啊, 那时中国落后于世界的距离是现在的年轻人无法想象的。所以挖掘总结多少条“艰苦奋斗、锐意创新、勇攀高峰”的经验和规律都是不够的。

在上海生化所, 邹承鲁先生的小组在人工全合成工作中首先解决的胰岛素A、B链二硫键拆合问题为决定合成路线和保证分别合成的A、B链的成功重组成有活性的胰岛素分子奠定了坚实的基础; 并且提出了“天然胰岛素的结构是所有可能结构中最稳定的结构之一”的重要结论, 这无疑是对蛋白质折叠问题的重大贡献。不幸的是由于此工作的任务导向性加上“文革”的种种干扰, 胰岛素人工合成工作中初放的蛋白质折叠问题的硕大蓓蕾却没有

及时绽放。20世纪70年代, 美国Eli Lilly公司生产第一代DNA重组胰岛素所用的条件与中国科学家发表的重组条件十分相似, 也说明中国科学家人工合成胰岛素的成果对人类健康的重要贡献。

我1964年大学毕业, 却到了“文革”后期才开始接触科学研究, 幸运的是一开始就触到了胰岛素, 那已经是继人工全合成、晶体结构解析后展开的胰岛素结构与功能关系研究的“第三战役”了, 我参加的是胰岛素化学修饰与活性的关系研究。

20世纪70年代末改革开放初期, “科学的春天”来到, 邹承鲁先生重拾胰岛素研究, 谓“老题新做”, 即胰岛素二硫键拆合成功的基础研究, 在北京的中国科学院生物物理所重新扬帆启航。我有幸成为其中的一名船员, 开始用蛋白质二硫键异构酶研究胰岛素A和B链的重组, 从这开始就与“蛋白质折叠”结上了缘。胰岛素A和B链的重组问题实际上比单肽链的核糖核酸酶的复性问题要复杂得多。经过十年的工作总结出胰岛素分子折叠的观点: “胰岛素A、B链本身已经具有一定的结构, 含有形成天然胰岛素正确结构的全部信息, 能在溶液中相互识别和相互作用从而导致三个二硫键(包括二个链间二硫键, 一个A链内二硫键)正确配对, 形成结构最稳定的天然胰岛素分子”, 阐明从化学合成的胰

胰岛素 A、B 链生成天然胰岛素分子的蛋白质折叠规律。

改革开放后，国家更加重视和支持基础性科学研究，从 1989 年开始经科学界认真讨论，遴选了 30 个国家基础性研究重大国家课题，构成了“攀登计划”的首批项目。其中有邹承鲁先生“新生肽链及蛋白质折叠的研究”的项目，我有幸承担“帮助蛋白质折叠的生物大分子——分子伴侣和折叠酶”的子课题，迈开了我新的科研究生涯步履。回顾自己的科学研究历程，我有机会幸运地站在中国前辈们胰岛素研究的肩膀上，才能在蛋白质折叠问题上开展工作。今天，我们纪念中国科学家人工合成胰岛素五十周年，深深缅怀创造奇迹的前辈们。

1986 年，我作为钮经义先生为团长的成员参加了 Munich-Shanghai Symposium on Peptide and Protein Chemistry。钮先生在招待会上激情地朗诵了自己用英文写的歌颂中德科学家友谊的诗。他让我陪他给夫人挑选礼物。1979 年，在德国 Aachen 举行了 Second International Insulin Symposium，当时我和生化所的朱尚权先生刚好在 Aachen 德国羊毛研究所工作，汪猷先生、龚岳亭先生和冯佑民先生从国内来参加此会。记得羊毛研究所所长 Zahn 教授（世界上三家人工合成胰岛素的实验室之一）的晚宴请了 Dorothy Hodgkin 教授以及我们五位中国科学家。晚宴结束已是很晚了，汪先生嘱咐朱尚权必须把我送到家。由于朱尚权与我住地是相反两个

方向，远离汪先生的视线后，我坚持请朱尚权赶紧回他自己家。龚岳亭先生的英语是有名的漂亮，很多外国同行都会问这么好的英语是在哪里学的呀。我第一次认识许根俊先生是 1985 年前后，他来看邹先生，我刚好在新买的 HPLC 上鉴定蛋白质二硫键异构酶。他问了我许多问题，我很紧张，就好像在答考题那样回答了他的问题，他给我提了不少好的实验建议。20 世纪 90 年代他曾在我们生物大分子国家重点实验室当过一段时间的主任，记得他给我们讲他在安徽乡下念书时，又瘦又小的他在冬天上学路上一段结了冰的陡坡上爬上去二步掉下来三步的经历。20 世纪 80 年代，我们在一次全国多肽学术讨论会后到武夷山，一路上张友尚先生给我们讲故事不断，爬到山顶，听故事的我们都已累得喘不过气来，年已六十的张先生却拉开嗓门高歌一曲，还带着我们一起唱。杜雨苍先生多才多艺，“除了会做实验，剪裁缝制西装，中西大餐烹饪，样样都行”是邹先生告诉我们的，杜雨苍先生得知后十分高兴地说“这话像是邹先生说的”。在邹先生实验室工作了近二十年，只说一件我强烈反驳邹先生的事，他说我练的体操是杂技加舞蹈。我认识的胰岛素合成中的先生们大多数故去了，我愿意以这些“小事”在我心中永远记住这些鲜活的、“平常”的、亲切的他们，是作出重要贡献的科学家前辈，更是我们的导师和朋友。