

DOI: 10.13376/j.cbls/2015098

文章编号: 1004-0374(2015)06-0690-02



岳东方 (1978—), 副编审。2003 年硕士毕业于北京师范大学, 之后一直任职于《生命科学》编辑部, 从事编辑工作, 历任助理编辑、编辑、副编审。

崔大敷研究员关于催产素工作的几点体会*

岳东方

(中国科学院上海生命科学信息中心, 上海 200031)

催产素是一种由 9 个氨基酸残基组成的多肽类激素, 分子内形成 1 对二硫键, 适用于产妇子宫收缩, 产后止血。催产素原来的生产工艺是从猪脑垂体后叶中提取。1953 年, 美国化学家维格奥纳德 (Vincent du Vigneand) 等人合成了第一个天然多肽激素——含有二硫键的催产素, 找到了将二硫键引入多肽分子的一条途径, 并因此获得了 1955 年的诺贝尔化学奖。1958 年 7 月, 当人工合成结晶牛胰岛素课题刚刚提出时, 生化所为了练兵, 由钮经义老师带着陈常庆试着合成催产素, 在技术上为人工合成胰岛素做准备。1965 年, 我国在世界上首次人工全合成了一个天然蛋白质——牛胰岛素, 在国内外引起了很大的震动。胰岛素的人工合成是世界上人工合成的第一个蛋白质, 是多肽合成研究的一大飞跃, 使得我国的多肽合成达到了国际领先水平。人工合成结晶牛胰岛素之后, 生化所科研人员用液相法合成的催产素 1969 年移交给上海生化药厂实施产业化。本文浅谈催产素工作的几点体会。

1 催产素课题的由来——知识为实践服务, 课题要从实践中来

人工全合成结晶牛胰岛素成功之后, 1968 年, 为了响应中共中央倡导“抓革命, 促生产”, 生化

所研究人员就到医药公司做调研, 了解生产一线的需求。当了解到当时临床应用的催产素是从猪的脑垂体中提取, 纯度低, 原料受限, 产物内混有加压素, 有副作用 (加压素和催产素都是 9 肽, 两者只有两个氨基酸的差异, 而且这两种激素都是猪脑垂体分泌的, 分离提纯复杂而且难以彻底分开, 这就造成了产妇使用催产素时的高血压风险)。因为生化所已经成功人工合成了结晶牛胰岛素, 他们觉得可以以催产素为突破口, 填补我国化学合成多肽药物的空白。

这正是理论研究反过来为生产实践服务, 推动我国经济发展。

2 课题的解决过程——科学研究不能完全硬搬文献, 要与实践相结合

1968 年, 生化所科研人员钮经义和龚岳亭先生参照维格奥纳德文献记录 DCCI (二环己基碳二亚胺) 的方法, 从 C 端到 N 端, 一个氨基酸一个氨基酸逐个加上。但是, 在实验过程中, 发现 DCCI 容易促使大肽消旋 (由 L-型氨基酸变为 D-型氨基

*根据原中国科学院上海生物化学研究所多肽合成组崔大敷研究员口述整理加工

酸,造成催产活性丧失),所以他们就结合人工合成牛胰岛素B链中的叠氮法改进了文献上的方法,改为2肽+7肽,这样就避免了消旋的发生。

接着新的问题又出现了,得到的产物活性不够稳定。因为文献上最后使用的溶剂是吡啶(pH=10)。他们就带着问题去向有催产素实践经验的生化药厂的员工请教。当得知pH>4时,催产素不稳定,易失活,他们就换掉了吡啶溶剂,在pH=3.5的条件下进行纯化,很顺利地得到了稳定的催产素。这正是“山穷水尽疑无路,柳暗花明又一村”。

这两个例子生动地说明做科学研究不能生搬硬套,当按照文献记录不能解决问题时,要理论结合实践,具体问题具体分析,发动群众智慧,结合生产一线的实践经验来解决问题。

3 科研成果的转化——产学研相结合,结硕果

在实验开发中,生化所采取了请进来和走出去相结合的方法,请生化制药厂的工程师到实验室共同研制一条可行的实验路线,指出了实验中哪些条件在工厂是行不通的。比如生化药厂要考虑成本、安全、利润、现有设施的升级改造等问题。在共同的努力下,用叠氮和DCCI结合的液相法的初步的

工艺流程走通了。

然后,生化所科研人员就带着这个初步的工艺流程下到生化药厂的基层一线,进行放大、改进、重复,制定出完备的生产流程,使得没有任何多肽合成背景的工人都可以按照这一生产流程来操作。1969年完成合成催产素鉴定,并把全部的技术无偿提供给该厂,同时,生化所科研人员也为他们培训生产技术队伍。化学合成催产素的成功翻开了我国多肽激素药物化学工艺生产的历史新篇章,比生物提取的纯度高、稳定性好、无副作用,成本降低50%。以后生化所其他科研人员又开展了增血压素、LHRH等一系列多肽药物的开发。

4 催产素工作的思考

习近平总书记在中国科学院第十七次院士大会、中国工程院第十二次院士大会上强调指出:“实施创新驱动发展战略是一个系统工程。科技成果只有同国家需要、人民要求、市场需求相结合,完成从科学研究、实验开发、推广应用的三级跳,才能真正实现创新价值、实现创新驱动发展。”从这个意义上讲,我们的催产素工作真正地做到了产学研一体化,科学研究服务于生产实践。