

DOI: 10.13376/j.cblls/2015103

文章编号: 1004-0374(2015)06-0734-06



王芷涯 (1922—2011), 上海人, 毕业于上海圣约翰大学化学系。1945年2月参加革命, 同年加入中国共产党。1953年7月调入中国科学院原上海生理生化研究所, 先后担任所务秘书、办公室主任; 1958年12月至1966年6月在中国科学院上海生物化学研究所担任党总支副书记、办公室主任。

上海生物化学研究所胰岛素全合成工作情况

王芷涯

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

1958年在毛主席“破除迷信、解放思想”的伟大号召下, 生化所同志们提出研究人工合成胰岛素的课题。经过半年多的调查研究制订计划方案, 学习练兵, 准备原料, 组织力量等工作, 于1958年12月正式上马, 开始了这项研究工作。1965年9月17日, 人工全合成结晶牛胰岛素成功。11月第一次鉴定后, 一致肯定了这项成果, 为了尽快向全世界宣布这个成果, 在《科学通报》和《中国科学》上发表了简报。1966年4月, 经第二次国家鉴定会通过, 详细论文在《中国科学》杂志上发表。前后历时6年零9个月(如按第二次国家鉴定会通过之日计算, 则有7年以上)。主要协作单位是: 上海有机化学研究所、北京大学化学系。

从开始到最后, 组织领导情况, 大致可分三个阶段:

第一阶段是1958年12月—1960年5月, 因多方探索, 兵分五路: 即(1)有机合成——钮经义负责; (2)天然胰岛素拆合——邹承鲁负责; (3)肽库——曹天钦负责; (4)酶激活——沈昭文负责; (5)转肽——沈昭文负责。总的有一个5人领导小组, 由曹天钦、王芷涯、张友尚、陈常庆、杜雨苍组成, 老中青三结合, 党组织代表和科学家一起参加领导。经过实践, 撤消了五路探索中的三路, 全力集中在

有机合成和拆合两个方面。

第二阶段是1960年5—7月, 院党组领导决定由上海五个研究所大协作搞A、B链合成, 即“大兵团作战”。这时指挥部扩大, 由分院领导王仲良任总指挥, 边伯明任副总指挥, 王应睐、汪猷、曹天钦任正、副参谋长, 李载平具体指挥, 王芷涯负责后勤保障工作。参加人员约300余人。大家干劲冲天, 日夜苦战。当时虽工作较粗, 数据不过关, 但为以后深入细致的研究, 积累了经验和教训。

第三阶段是1960年7月以后, 人员逐步收缩, 7月1日起经过三天大会, 总结辩论, 生理、实生、药物三个所下马, 留下生化、有机两个所。生化所从大兵团到中兵团, 再过渡到精干队伍近20人。1961年初分院“神仙会”后, 此项课题恢复到原有室组, 合成和拆合工作分别由蛋白室和酶室进行, 共同协作, 工作一步一个脚印, 一直坚持到全合成。这阶段生化所由王应睐、王芷涯(代表党组织)负责领导。单位之间的协作组, 由分院王仲良指定王应睐、汪猷为正、副组长。

几年来, 生化、北大、有机三单位先后发表过人工合成胰岛素论文共25篇, 其中生化所有16篇(简报未计), 获得国内外一致肯定。如英国剑桥大学生化学家Kendrew(诺贝尔奖获得者)在1966年

访华参观生化所曾讲到：当中国人工合成胰岛素成功的消息传到英国后，当地曾组织过一次电视特别节目，专门报道此消息。据他估计有50%的英国人观看到此节目。他说：“从没有信息的氨基酸到具有生物活性的蛋白质分子，真正说明问题的例子还是人工合成胰岛素。”又如：瑞典生物化学家Tiselius(诺贝尔奖获得者)1966年3月访华参观生化所时，对胰岛素全合成的成功消息感到非常震惊，认为美国人没有做到的中国能做到，真了不起。杨振宁博士1972年访华参观生化所时，曾提及推荐诺贝尔奖一事，据他说这不只是他个人的意见，是他听到不少学术界知名人士的反映。

人工合成胰岛素全过程中的几个关键问题是：

1 选题和准备工作

人工合成胰岛素的课题是在1958年大跃进中提出的。当时在毛主席“破除迷信，解放思想”的号召鼓舞下，全所群众经过广泛深入地讨论，决心赶超世界先进水平，努力攀登科学高峰，共同提出了蛋白质人工合成等重大课题。选题是否正确是以后成败的关键。实践证明这个选题是很好的，是此项工作的第一个突破口，它既有重大的理论意义，又有在一定时期内通过群策群力获得成功的现实可能性。具体地说，人工合成蛋白质就是人工合成胰岛素。因为，当时世界上已经知道一级结构的唯一蛋白质就是胰岛素，这是英国人Sanger1945~1955年的工作，他因此获得诺贝尔奖。在颁奖时，国际名流们说：一级结构虽然知道，但要人工合成胰岛素还不是最近能够办到的事。1953年，Du Vigneaud等人工合成了9肽的催产素，也因此获得了诺贝尔奖。以后又有人合成了13肽的促黑激素。催产素与胰岛素的相似之处是也有硫硫键，需用钠一氨处理。为了练兵，由钮经义负责，带领黄维德、陈常庆、王尔文等先试合成催产素，得到粗制品，测定结果能引起动物子宫收缩，这就鼓舞起大家的信心，并逐步掌握了多肽合成的方法。

兵马未动，粮草先行。为了合成所需的大量氨基酸，1958年下半年，生化所组织了技术小组，从无到有，生产出十几种氨基酸，以后进一步发展成现在的东风生化试剂厂。谭佩幸为生产的主要负责人，在这方面发挥了重要作用。沈昭文在建立柱层析分离氨基酸的技术方面作出了贡献。胰岛素合成中所需的氨基酸基本上都由该厂负责供应。(1960年有机所实验厂曾提供过门冬氨酸)。第一任厂长

是所里派去的技术人员陈远聪，他在创建该厂时起了很好作用。

选题确定以后就要进行周密地部署。为此1958年下半年生化所进行了学术活动，汇集了当时对胰岛素生物化学所掌握的知识。以后又在生化所召开了学术讨论会，有生化所、北大、复旦、化学所和上海第一医学院等同志参加讨论。通过这次会议及会后的进一步具体落实，生化所拟订了五路进军的研究方案。

胰岛素是由一条21肽的A链、一条30肽的B链和三对硫硫键组成，是先合成A、B链，最后结合二硫键，还是先合成两个各通过一只胱氨酸残基接合的工字形肽，还是其他途径？生化所天然胰岛素拆合的工作进展很快，不到一年就重组成功，打开了局面。

2 拆合天然胰岛素所解决的关键性问题

天然胰岛素拆合的成功是这项工作的又一个突破口。胰岛素两条链的拆合，国外过去虽然作过很多尝试，但始终未获得成功。1960年加拿大的Dixon和Wardlaw几乎和我们同时报导，他们也从无活力的A和B链重组有活力的胰岛素，但活力恢复甚低，仅1%~2%。而我们则能恢复到5%~10%。拆合路线的成功是拆合工作的第一个关键性问题。杜雨苍、张友尚、鲁子贤、邹承鲁等用S-磺胺型法路线拆合，把三个二硫键拆开的天然胰岛素进行重组获得成功，重组产物的活力可达5%~10%，经纯化后可以得到结晶胰岛素。首先拿到结晶的是张友尚。这一结果也说明，只要人工合成的两条链的一级结构和天然相同，就有可能得到有活力的人工合成的结晶胰岛素。但是在人工合成的A、B链进行组合时，还要先去掉保护的苄基。为此，这第二个关键性问题由邹承鲁、杜雨苍、许根俊等又进行了天然胰岛素在钠氨中上、下苄基后再进行重组的试验，结果可恢复活力1%~2%。这两个工作综合在一起曾登载于1960年上海市科学技术论文选集中。邹、杜、许三同志在1961年的论文中宣告：“从充分苄基化了的胰岛素衍生物能恢复活力这一事实说明，可以通过人工合成的A和B链最后合成胰岛素。”他们的实践为选择合成A、B链再接二硫键的全合成途径，奠定了基础。

模拟试验虽已成功，但得率太低，只有1%~2%，估计人工全合成的得率还要下降，若是只得千分之几，要取得结晶是不可能的。于是杜雨苍、蒋荣庆、

邹承鲁三同志继续提高得率，这是解决的第三个关键性问题。结果他们全面摸索条件，把天然胰岛素重组的得率从5%~10%提高到20%~50%。这项工作完成于1963年，因防外国人利用我们的方法，所以延到1964年底，人工合成B链成功，进行了天A+人B的半合成，才同时发表论文。他们的实验还发现在重组中A链是决定因子，加A链过量达4:1，活力可恢复到80%。

在胰岛素拆合过程中所有小白鼠惊厥反应由庄熙孟主要承担。

整个天然胰岛素拆合工作的领导人是邹承鲁。他学术思想活跃，并亲自参加胰岛素及其苄基衍生物在钠—氢系统中的还原及活力恢复。通过拆合等工作，并培养了青年科技人员，特别是刚从大学毕业的杜雨苍。杜雨苍是1958年的北大毕业生，来所后他勤奋好学，进步很快，工作中有创造性，成绩优异。

3 人工合成B链

1961年胰岛素B链的人工合成工作由生化所一室多肽组承担。室主任曹天钦，副主任钮经义，也是B链合成的主要领导人。主要研究人员有龚岳亭、黄维德、葛麟俊、陈常庆四人，还有祁国荣、汪克臻、胡世全、朱尚权、林南琴、徐来根、方继康、邱秀娣、朱蝶燕、张魁榜、张申砮等十人，包括小肽和原料制备，溶剂处理和大量分析测定工作。

钮经义始终是有机合成B链的领导人。当时国内多肽合成是空白，需要开创和摸索。他不仅亲自参加氨基酸生产以及多肽工作，为东风厂的建立作过贡献，被聘为顾问，并培养和锻炼出一支多肽合成的科技队伍。他的有机化学基础好，作风民主、平易近人，能发挥同志们的积极性，保证了这项工作的顺利完成。

合成肽段的方法及保护剂、缩合剂，国外都有成功经验，即“经典”方法，但肽段大小和接头处的选择是否恰当，对能否合成有决定影响，需要下一番功夫摸索，而且工作量很大。龚岳亭在肽段合成方案的制定和调整人力的具体安排方面起了主要作用。他大胆地选用了8肽固体叠氮物与侧链保护的C端自由14肽，借用唯一不引起消旋的叠氮法合成了B链22肽，并选用了叔丁基（当时刚见国外报道）保护谷氨酸的 γ -羧基，从而完全避免了22肽皂化所遇到的困难。这是个很关键问题。他为人工合成B链的成功作出主要贡献。他和葛麟俊等

参加合成的肽段有C端8肽、10肽、14肽、22肽和B链30肽，他们曾到有机所帮助建立A链的合成方法，在A链的7篇论文中有一篇有龚的署名。

黄维德和陈常庆在钮经义的领导下，先试合成催产素，为B链合成打好基础。他们还一起合成了B链N端的8肽、5肽。黄维德还参加合成C端8肽、7肽和4肽工作。黄维德和葛麟俊都是勤勤恳恳，踏踏实实，做了大量工作，作出很好成绩。陈常庆还参加合成7肽，他在B链合成工作中，提过不少设想和建议，并作过不少摸索性工作，为人工B链合成起了相当大的作用。祁国荣曾合成B链中的4肽，参加C端8肽的合成。汪克臻合成了难度较大的含有苄基组氨酸的2肽和3肽，并参加了7肽的合成。在合成工作中，许多同志由于过多接触有机试剂，引起皮肤过敏和咽喉炎、鼻膜炎，以至肝脏肿大，白血球下降，但仍坚持工作，从不吭声，表现了顽强战斗的革命精神。有的同志住院观察，但一出院立即上班，有的同志医院建议调离工作，仍然坚守岗位。

在胰岛素B链肽段的合成工作中，所有中间肽段都采用了不同合成路线和多种合成方法进行比较。一方面对同一肽段加以验证，另一方面，通过实践选择最合适的路线和方法，因此合成工作量很大。其中溶剂处理，氨基酸衍生物和一些小肽的制备等大量工作由张申砮、徐来根、邱秀娣、朱蝶燕等承担。人工合成B链中，所有肽段的元素分析在孙册指导下，由林南琴具体承担；所有氨基酸定量分析、纸电泳、纸层析鉴定，在陈远聪指导下，均由方继康承担，方继康还做了大量的天A、天B、人A、人B以及全合成胰岛素、半合成胰岛素的纸电泳鉴定工作。抗天然胰岛素豚鼠血清的产生与人工合成胰岛素的琼脂双扩散沉淀条纹的试验由潘家秀担任。

1964年B链合成，生化所的天A+人B和有机所、北大的人A+天B的半合成也先后成功。杜雨苍在人工合成B链的纯化及半合成产物的纯化、结晶方面发挥了主要作用。蒋荣庆也参与并做了不少工作。

4 结晶胰岛素人工全合成的问题及其解决

A链、B链人工合成后，由杜雨苍主持胰岛素的人工全合成。A链的合成量很少，一共只有100多毫克，B链合成了5克。有机所供给20毫克A链，第一次试验就成功，但活力很低，不可能取得结晶，

而取得结晶是胰岛素人工全合成的关键所在。A链数量极微，不允许有任何浪费，为此，要求进一步改善方法。杜雨苍通过模型试验，设计两次抽提，两次冻干法，通过小量多批抽提物，把人工合成抽提物的比活力从原来有千分之几提高10~30倍，使人工合成胰岛素取得结晶成功。

5 党的领导是取得成功的保证

这个项目难度高，工作量大，参加的单位 and 人员又多，如果没有强有力的组织领导是不可能完成的。首先是国务院副总理、国家科委主任聂荣臻同志十分重视和支持这项工作，并在关键时刻作出重要指示。1960年“大兵团作战”时，聂总曾亲自接见过胰岛素合成工作的全体工作人员。1961年在“调整、巩固、充实、提高”八字方针的指引下，聂总、中科院党组张劲夫和上海分院党委王仲良、有机所党委边伯明等各级领导同志对过去工作中的缺点承担了责任，决心坚持干到底。1963年在全国天然有机化学会议上，由院数理化学部的领导传达了聂总的决心，使三个单位重新协作起来。聂总的指示起了决定性作用。院党组张劲夫、杜润生等领导在大跃进时曾亲自到生化所动员，并决定组织上海五个所的大部分力量进行大会战。以后在三年困难时期，又及时指示要进行调整，人员收缩；要以精干队伍继续作为重点项目坚持搞下去；要长期作战，深入细致打“持久战”等。对我们的工作指明了方向。分院党委王仲良更是该项工作的直接总指挥。在会战期间，他深入实验室跟同志们一起挑灯夜战，每天听取汇报到深夜，并作出不少重要“作战”决定，给我们极大鼓舞和支持。工作遇到困难时，他又主动为基层承担责任，使我们得以坚持下去。有机所党委书记丁公量，1964年来有机所后就参加领导该项工作，以后调分院党委任副书记、政治部主任后，继续关注并加强领导。在关键时刻，特别在协作关系上他做了大量思想工作，起了决定性作用。例如，他在有机所工作时，对人A人B全合成工作，有机所与生化所有意见分歧。他亲自到生化所了解情况，找有关同志一一谈话，然后作出果断决定。又如，在1966年初第二次鉴定会之前，他亲自布署我们用一个月时间进行个人思想小结和工作总结，又组织大家先去下丁家大队参观，然后去北京参加会议，给大家留下深刻的印象。

在生化所，两位所长也充分发挥了很好的组织领导作用。副所长曹天钦兼室主任，在这项工作的

开创时期和成果鉴定时期，在组织领导和学术上做了大量工作，起了很好作用。他对这个选题从一开始就十分支持（当时他还不是副所长），并积极作宣传，在所内外起了很大推动作用。所长王应睐也十分关心和重视这个课题，在“大兵团作战”时期参加指挥，特别是贯彻执行党的八字方针以后，又加强领导，经常亲自听取汇报，解决困难问题。几年来生化所的这个课题不仅一直坚持下来，从没有下马，而且始终作为全所重点项目之一。所的党总支始终贯彻执行上级党组织的指示，一直对这项工作加强领导，紧抓思想工作。例如，在困难时期，所里曾一度出现过一些思想混乱。当时美国和西德在我们工作的启发下，发表了许多文章，我们怎么办？党总支曾及时组织大家学习徐寅生同志对乒乓球女队的讲话和珠穆朗玛峰登山队的事迹，引导大家具体分析形势，认定美国、西德的工作虽不断有进展，但老是在改变方案，可见他们工作有问题，他们也有弱点。所以，如果我们工作要领先，只有扎扎实实搞下去，齐心协力，团结协作，相互取长补短，相信是可以超过他们的。现在看来，这个判断基本上是对的。但是，这项工作由于没有经验，也有不少教训，走了一定弯路。

6 后记

在一次生化所的茶话会上，丁公量同志提议是否可以总结一下过去胰岛素人工全合成工作的成功经验，或者发动大家写点回忆文章，汇集成册，不论对过去或者为当前，都是十分有意义的事。大家当然都赞同。然而事隔三、四十年，真正要我动笔写，却是件难事。记得那个项目上马时我才30多岁，而今已是年近80的老人了，许多细节怎么还记得起来呢？幸而在分院档案室中找到了一份我过去写的材料，它帮助我回忆过去，解决了写回忆文章的难题。经过思考，再写些感想，补充些情况，也叫后记吧。

胰岛素人工全合成是我国科学家在20世纪60年代里的一项重大基础理论研究成果。它震惊了全世界，激励了全国人民为祖国争光，为我们的科学家争得了荣誉。它确实体现了中华民族的志气，说明我们在基础理论研究方面也能攀登世界高峰，是非常值得骄傲的。记得聂总在1960年接见我们时曾比喻：我们的科研人员也正在攀登“珠穆朗玛峰”！确实如此，在当时，我们的设备条件，我们的经验水平，要完成如此的课题是难以想象的。在20世纪即将过去的今天，回忆这一重大成果的始末，

思考这一成果中有价值的东西,是很有意义的。我有幸全过程参加了这项课题的组织管理工作,只因故未能参加两次鉴定会。1978年12月在北京召开胰岛素人工全合成总结评选会议,我在大会上作了关于全合成工作的情况汇报,也算是有始有终了,最近又参加了生化所“人工全合成牛胰岛素”研究工作部分档案捐献仪式。从此,这一成果在历史上划上了句号。我有幸承担这个重大项目的组织管理工作是一生中最难忘的一段经历。

我在1953年作为技术干部归队进了科学院生理生化所。1958年分所时转到生化所。后来去过天文台,又到了上海分院。1988年在生物工程研究中心离休。除去“文化大革命”到黑龙江插队6年外,我在科学院工作长达30年。科学院是我一生中工作时间最长的地方,也是我学习、成长的好地方。然而,我这个知识分子出身的党员干部一开始却对研究所的基础理论研究觉得高深莫测,很难懂,有一种恐惧心理,思想工作也停留在“敲边鼓”状态,深入不下去。直到胰岛素课题上马了,层层领导都亲自抓了,才逼得我这个基层干部克服了“怕”字,不得不开始深入业务,与科研人员整天在一起,日夜奋战。一度我还亲自动手合成过几个小肽,以此来体验生活。这也是形势所逼,被推下水的。那几年中,我结识了许多好朋友,一面向他们学习,一面为他们服务。我与大家相处融洽,直到现在偶尔相见,仍感十分亲切。

在回忆胰岛素合成工作时,不应忘记已故分院领导王仲良的功绩,他是“推我下水”的直接领导者。他虽文化不高,但能虚心向科技人员求教,努力钻研科学知识,力求使自己从不懂到懂,他是最敬爱的学习榜样。

在胰岛素合成课题刚刚提出时,王仲良就积极支持,曾在院领导下组织上海五个所组成的“大兵团作战”总指挥部担任总指挥。科学家们夜以继日,他也每晚都听取汇报,了解进展情况,经常工作到深夜,熬红了双眼。我也跟着他日夜在实验室里,发现问题及时解决。像这样的领导干部实在难能可贵。一次有位见习员(女)在三楼窗口摇反应瓶时,不慎把瓶从窗口摔下打破了,瓶中的8肽也就“泡汤”了。她急得哭了,8肽“跳楼”也就传开了,大家十分惋惜这来之不易的合成产物。我一方面安慰她,一方面向王仲良汇报。他说,千万不要责怪她,这是疲劳过度所致,一定要劳逸结合,注意休息,否则事倍功半。当时我还负责后勤保障工作,他一贯

倡导“服务好就是领导好”,教育我一定要把胰岛素后勤的工作搞好。要合成胰岛素,就需要大量氨基酸和化学试剂,于是就有了生化所东风试剂厂的筹建和创办。

经过一段时间的突击,胰岛素合成未能取得明显进展,工作出现挫折。是下马还是坚持下去,争论十分激烈。党内外意见纷纷,各种流言蜚语、冷嘲热讽也随之而来。我也曾灰溜溜地认为:“一马没当先,万马也没奔腾”,思想一度产生了动摇。王仲良听取各方面意见后认为:这个选题是完全正确的,不能因暂时的失利而否定一切,应该科学地总结经验教训。他曾当面批评我的小资产阶级动摇性,提出一定要坚持搞下去。对过去存在的问题,他自己承担责任,使我解除了思想包袱,从而稳定了军心。通过调整,及时收缩力量,保留精锐队伍,用科学的态度一步一个脚印地走下去。由热到冷,这个冷却时期是困难时期,要熬过它是很不容易的。最后,历时6年9个月,胰岛素人工全合成终于全面完成了。由此可见,没有王仲良的领导和支持,就没有胰岛素人工全合成重大课题的全面开展,没有王仲良下决心坚持,就很难取得最后的胜利。正如不少科技人员所说的:这一成果和王仲良的精心组织及科学决策是分不开的。

回忆过去,人们不禁要问:根据当时的国情,科学院的研究所为什么能在基础理论研究方面作出如此重大的成果呢?我想因素是多方面的,天时、地利、人和都重要,缺一不可。那么,如果现在要做像胰岛素那样的课题能组织起来吗?能完成吗?对这个问题要认真分析、对照研究,不能简单地回答。在改革开放形势大好的今天,有科教兴国的方针指引,无可置疑地对发展科学研究包括基础研究极为有利。这样的客观环境和有利条件,一定会激励科研人员来攻克科学难关。当然,认真总结过去也是必要的,也会有助于今天的。在当时的特定条件下能完成这样的重大课题,我认为主要有以下三点:

(1) 要有敢于去攀登科学高峰的雄心壮志,即现在提倡的创新精神。这里有个风险问题,课题有大有小,小打小闹风险小,难度越大,风险就越大,有成功也可能有失败。所以一定要有献身于科学事业不怕失败的精神。

(2) 要有大协作的精神,发挥集体力量组织起来,取长补短。人多力量大,但是思想矛盾也会更多,因此一定要克服“个人说了算”,要充分发扬学术民主,为科学真理齐心协力去完成任务。胰岛素合

成中的三个单位之间，不论从小肽到大肽，A链到B链，半合成到全合成，都能相互支持，相互配合，是基础研究中大协作的好典范。

(3) 要有强有力的组织领导，结合实际深入细

致地进行思想工作。这样才能充分调动一切积极因素，在和谐宽松的气氛下协调各方面力量，顺利完成任务。

本文原发表于《院史资料与研究》，2000年第5期