

DOI: 10.13376/j.cblls/2015107

文章编号: 1004-0374(2015)06-0786-02



张友尚(1925—), 中国科学院院士, 现任中科院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所研究员。

张友尚教授在生物化学和分子生物学领域取得了丰硕成果, 主要有: 重合成天然胰岛素的分离、纯化与结晶。利用酶促合成方法合成胰岛素类似物, 有多项研究成果发表于 Nature、Biochem J 杂志上, 应邀在生物化学动态上发表了酶促合成的综述; 用啤酒酵母和甲醇酵母表达人胰岛素, 前者获国家专利, 后者申请国家专利及欧洲专利; 利用酵母表达和酶促合成得到了单体去四肽胰岛素。单体胰岛素前体为首创, 已获国家专利, 单体胰岛素为第二代胰岛素; 利用酵母系统表达人胰岛素突变体。

谈胰岛素的人工合成

张友尚

(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)

20 世纪 50、60 年代, 我国科学家人工合成胰岛素成功。这项工作是在特定的历史条件下提出来的。在那时要在实验室人工合成以胰岛素为代表的蛋白质的确是一个很大的挑战, 有很大的风险。然而值得庆幸的是, 通过许多人的共同努力, 这项工作并没有半途而废, 而是胜利地完成了。我虽然有幸自始参加这个工作, 然而并未至终。因此我的回忆只限于我所经历的事和接触的人。如有出入请当事人和知情人指正。

为了开展胰岛素的人工合成, 一些原来研究蛋白质、酶、代谢的高研人员忍痛放弃了他们原来的工作, 从不同方面投身到新课题中。当时我作为曹天钦先生的研究生, 也从肌肉蛋白转到天然胰岛素的重合成。这部分工作我们把它称为胰岛素人工合成的先行。如果天然胰岛素的两条链在拆开以后能再合成胰岛素, 那么要合成整个胰岛素分子就只要分别合成两条链就行了。这将大大简化合成的路线。关于这部分工作的意义, 邹承鲁先生近年来在国内外报刊上已有专文论述。在此不须再述。

胰岛素的重合成前人已作过许多尝试, 结果都没有成功。但是杜雨苍等经过多次实验终于得到了有活力的重合成粗产物, 活力水平达到天然胰岛素的 5%~10%。这是重合成工作中的一次重要突破。

下一步亟待解决的就是从粗产物中分离纯化重合成胰岛素。1959 年夏, 我到漕河泾农场劳动一个月。劳动还没有结束就提前回所了, 给我的任务就是分离纯化重合成胰岛素。对我而言, 这是一个挑战, 也是一个机遇。当时分离纯化蛋白质的方法和条件远不如现在这样先进, 更何况在重合成反应中可能产生的副产物又十分复杂, 因此这个任务对我而言是十分艰巨的。能不能完成只有通过反复实践。在实践中我们发现一种酸性仲丁醇溶剂能从粗产物中选择性地抽提出重合成胰岛素。这是一个简单而有效的纯化方法, 而且将抽提液调到中性可以方便地将纯化的重合成胰岛素再转移到水溶液中, 再将溶液对一种适于胰岛素结晶的溶液透析就可以得到重合成胰岛素的结晶。当我在显微镜下第一次看到闪亮而美丽的重合成胰岛素结晶时, 心中感到无比兴奋。通过结晶, 重合成胰岛素的纯度又有大幅度的提高, 活力已接近天然胰岛素的水平。更加重要的是, 重合成胰岛素的结晶回答了一个悬而未决的问题, 即人工合成的胰岛素会不会是没有天然胰岛素空间结构的变性蛋白质。从两条变性的链可以得到重合成胰岛素的结晶, 充分证明了这样一个原理: 只要分子的一级结构正确, 就能形成天然胰岛素所特有的高级结构或折叠。天然胰岛素的重合成, 包

括重合成以后胰岛素活力的恢复及重合成胰岛素的纯化结晶在 1959 年已经完成，但是考虑到它关系到人工合成胰岛素的路线，所以没有立刻发表。后来，加拿大学者报道了类似工作（恢复活力很低，也没有得到结晶），我们才不得不在 1961 年公开发表。胰岛素的重合成是通过二硫键的正确配对完成的。当时美国 Anfinsen 的实验室报道核糖核酸酶的二硫键还原拆开后再氧化可以恢复酶的活力，因此他提出蛋白质空间结构的信息包含在其一级结构中。如上所述，天然胰岛素的重合成也得到了同样的结论。然而遗憾的是在我们 1961 年发表的文章里没有强调提出这个原理，以致让 Anfinsen 抢先发表了。

在上述工作完成以后，胰岛素人工合成的主力是多肽合成。我的研究又回到肌肉蛋白，以后又转到植物病毒，所以我说我虽自始但未至终参加胰岛素的人工合成。天然胰岛素的重合成成为胰岛素人工合成铺下了一条通向成功的道路。我的同龄人和同事、不幸早逝的彭加木同志常把自己比作铺路的石子。我感到在胰岛素人工合成中我能有机会作为一颗铺路石子是十分幸运的。

在胰岛素人工合成中有不少无名英雄，在高研人员中除了王应睐所长、曹天钦副所长以外，还有沈昭文先生。沈先生是一位仁厚的长者，大家常称他沈老。胰岛素人工合成是 1958 年提出的，这是 40 多年前的事了。随着岁月的流逝，首先提出胰岛素人工合成的人是谁，在大家的印象中也变得模糊

了。近来经过一些人的回忆，认为这个人应该是沈老。我记得当时所里的研究人员开会讨论研究方向，希望能提出振奋人心的重大课题。会后我在走廊上碰见了沈老，他说他们高研人员提出了人工合成蛋白质的课题，而且他强调是化学合成而不是生物合成。沈老一向淡泊名利，乐于助人。像沈老这样的人所作的默默奉献往往不为人知，甚至渐渐被人淡忘了。

胰岛素的人工合成在国内外引起了广泛的关注。使西方国家感到迷惑不解的是，为什么在科学还比较落后的中国能做出这样的工作。我个人认为一个重要的因素是所有参加这一工作的人能够取长补短，密切合作，再加上领导者的精心组织，因而能发挥团队精神，在集体中充分发挥出每个人的聪明才智。1964 年我国爆炸了第一颗原子弹。1965 年我国完成了胰岛素的人工合成。因此人们往往把它们相提并论。这两项工作在某些方面有共同性，如上面提到的团队精神，但是它们在性质上是不同的。国外有一位著名的科学家认为从书本上能学到原子弹的知识，但学不到人工合成胰岛素。我认为这种说法是值得商榷的，因为实际上情况并不是这样。原子弹的研制是严格保密的国防机密。胰岛素的人工合成则是一项基础研究，所用的一些方法一般都能在文献中找到。善于利用这些方法来解决研究中的关键问题，正是胰岛素人工合成在国际竞争中后来居上的经验。

本文原发表于《院史资料与研究》2000 年第 5 期