

DOI: 10.13376/j.cbbs/2015109

文章编号: 1004-0374(2015)06-0790-03



徐杰诚(1933—), 研究员。1957年起在中国科学院上海有机化学研究所攻读研究生, 毕业后进上海有机所工作。多年从事肽化学领域研究, 在多肽激素的释放因子、神经多肽以及多肽模型作为模拟酶的设计方面做出重要成绩, 特别是在人工合成牛胰胰岛素 A 链全合成最后方案设计和实际合成工作中发挥重要作用。

## 关于“结晶牛胰胰岛素合成”研究工作的几点体会

徐杰诚

(中国科学院有机化学研究所, 上海 200032)

### 1 胰岛素合成课题的提出充分体现了敢想敢干和力争创新的精神

胰岛素课题的提出是在 50 年代末 60 年代初。党号召我们向科学进军, 大家都怀着革命激情, 大干快上希望能在尽可能短的时间内攀登世界科学高峰。胰岛素的合成就是在这种情况下提出来的, 它的提出充分体现了敢想敢干的革命精神和在科学事业上力争创新的精神。回顾一下当时国内外在多肽和蛋白质合成上的情况, 我们对上述观点就不难理解了。

50 年代末, 国际上在催产素合成的促进下, 对加压素、促黑激素和促肾上腺皮质激素等多肽激素的肽片段合成逐步开展。但当时合成的最高水平仅为 13 肽。而国内则只有模仿国外合成催产素的经验。胰岛素是小的蛋白质, 由 51 个氨基酸构成, 在分子内有三对二硫键, 要合成胰岛素, 不仅首先要合成 A 链(21 肽)与 B 链(30 肽), 而且要解决三对二硫键的正确连接。当时国外学者曾经将还原拆开硫硫键而全部失活的产物进行重氧化, 试图重新恢复活力, 但都未成功。这也是能否合成胰岛素的关键问题。再者, 要合成胰岛素需要大量的氨基酸和化学及生物试剂, 我们都不能生产。合成多肽的技术及产物的分离分析手段也不具备。就是在这样的基础上, 我国的科学工作者都敢于提出这一攀

登世界高峰的目标, 要在世界上首先合成蛋白质。因为他们坚信有党的正确领导, 有社会主义制度的优越性, 我们只要发挥自己的主观能动性, 破除迷信、解放思想, 就能创造人间奇迹。要实现这一目标, 是没有现成道路可走的, 没有现成方法可遵循。要自己探索道路, 不断发现和应用新的方法与技术, 不断改革与创新。正是经过不断的探索与改进, 经过无数次失败才取得成功。以 A 链 21 肽合成为例, 开始我们选择 5+16 方案合成 A 链的同时, 选择甲基作为羧基保护基。但是经过一段时间的实践证明, 5+16 的合成方案不理想, 因为两个片段差别太大, 缩合活性不一样, 如果 16 肽反应不完全则不易去除, 甲基作为羧基保护基在脱除时易产生副反应。总结了失败教训, 毅然决然地改变路线, 从头再来, 最后取得 A 链的合成成功。整个胰岛素的合成工作, 就是这样不断探索创新, 总结失败教训, 改正方案, 通过实践达到最后成功。

### 2 敢想敢干的革命精神与严肃认真、踏实细致的科学态度相结合

通过胰岛素工作, 我也深深地体会到科学研究工作单有敢想敢干的革命精神是不够的, 还必须与严肃认真、踏实细致的科学态度相结合。否则, 理想只能是空想。胰岛素的合成成功就是通过大量艰

苦的科学实验实现的。比如，A链的合成包括65步反应（失败的、探索的不计在内）。这是经过无数次反反复复的实验、失败、改进、再失败、再改进而最后确定下来的。举例来说，A链中4、5位的2肽（Glu-Gln）的合成，我们就尝试过许多种不同的保护基与缩合方法，最后才找到合适的方案。为了检定每步缩合产物的纯度，每一个中间体都要通过元素分析、层析、电泳、旋光测定、酶解及氨基酸组成分析，其中任何一项分析指标达不到，都要进一步提纯后再进行分析，力求全部通过。当时我们戏称这叫“过五关、斩六将”。因为我们深深懂得，科学实验来不得半点马虎。如果不是这样严格要求与把关，我们就不可能获得最后成功。胰岛素全合成的近200步反应中，任何一步的产物不纯，都会影响到以后的合成。正是基于这种认识，很多实验我们都反复进行多次，像A、B链的全合成就重复了近30次，直到认为满意为止。科学研究工作就应有这种不怕困难、百折不挠的精神。

### 3 学习与吸收国外先进经验，但不崇洋媚外，坚持走自己的道路

自然科学是无国界的，科学研究成果应服务于全人类。与国外相比，我们的自然科学还处于较落后水平，国外有许多先进方面值得我们学习与借鉴，但我们绝不能妄自菲薄，更不能崇洋媚外，要坚持走自己发展科学的道路，胰岛素的合成工作就是这样做的。上面我们已经提到，在胰岛素选题时，国际上在多肽合成方面也处于低水平，二硫键的拆分与重组也缺乏成熟经验。只是到了1963年美国和西德才相继报道了胰岛素合成的初步结果，但活力很低（1%以下）。所以，无论是大肽缩合方法还是二硫键的拆分与重组，我们工作开始时没有现成的、成熟的方法可遵循。但我们没有被困难所吓倒，也不受洋框框的束缚，而是通过不断摸索与实践，解决了合成中许多关键问题，获得最后成功。在工作开始时，我们的条件非常差，大部分的氨基酸与化学试剂都不能生产。但胰岛素合成工作的需要带动了我国氨基酸和相关化学试剂的生产。

我们既不因循守旧、崇洋媚外，但也不排斥国外先进的东西，注意吸收先进技术与经验，为我所用。例如在A链合成中，原先我们是选用甲基作为侧链羧基的保护基，但通过实践发现甲基保护基有很大缺点，在用碱脱除时发生严重副反应，因而导致合成的A链纯度不高，与B链重组的活力亦较低。

分析这种原因之后，通过文献调查，我们发现国外已经改用叔丁基作为侧链羧基的保护基，可以减少副反应。因而，我们决定改变保护基，用叔丁基替代甲基，重新合成A链，这样合成的A链纯度大大提高，与B链重组的活力亦大大提高。

### 4 发挥人的主观能动性，个人利益服从于集体利益

胰岛素的合成成功和其他科学研究一样，与客观环境相比较，人的因素更重要，人的主观能动性是决定因素，我们自身的思想革命化是科学研究能够取得成功的关键因素。只有把科研工作与国家利益、祖国的荣誉联系起来，把为国争光放在第一位，不计较或少计较个人名利与得失，才会始终精神饱满，勇挑重担，作出成绩。当年参加胰岛素工作的大部分都是年轻人，每个人也都会有名与利的问题。但是在党的教育下，在革命环境的熏陶下，绝大多数人都能以国家利益、集体利益为重，服从分配，从不挑挑拣拣，讨价还价，那时有何奖金等物质刺激。主要是组织大家学大庆，学大寨，学解放军。突出政治、不断思想革命化。工作进行中还组织去参观农业先进单位，下厂家劳动、学习等。这些都是我们工作能取得成功的重要保证。所以，我认为，在科研工作中我们不摒弃物质奖励，但物质奖励不应成为唯一手段，重要的还是精神因素。

胰岛素合成工作的过程中，并不是一帆风顺，也碰到不少困难出现过低潮，甚至面临“下马”形势。但正是由于党的正确领导和科研人员的革命精神，大家才能不断克服困难，坚持下去，直到取得最后成功。由此，我也体会到，在科研工作中也要切忌急功近利，科学研究上是没有平坦道路可走的，只有坚持正确方向，不怕困难，持之以恒，才能取得最后胜利。工作中患得患失，急于求成，一遇困难就知难而退，半途而废，这样是永远也做不出成绩的。

在胰岛素的合成工作中，特别是在有机所承担的A链合成工作中，我们应该特别提到原所长汪猷先生的重大贡献。他作为胰岛素协作组的领导之一，具体领导A链的合成工作。他的严谨治学态度，对工作一丝不苟、严格要求的作风都给我们以深刻的影响，也是我们工作取得成功的关键。仅举几例：他对每项工作都严格要求，在A链合成中的每个化合物都要求通过各种分析手段以证明纯度，如有达不到纯度要求的，一定要从头再来，前面提到的所

谓每个化合物要“过五关、斩六将”就是他对工作人员的具体要求。他有坚韧不拔的革命精神，他认为是对的就一定坚持下去，绝不动摇。胰岛素工作的整个过程中也出现过低潮，特别在三年自然灾害期间，刮起了一股下马风，工作几近停止，人员一再减少，但他一直坚持不动摇，不受干扰，表示即使一个人也要做下去。他对待工作极端认真负责。胰岛素工作初期突击阶段，有机所近 2/3 人员都投入，大家不分白天黑夜大干，他作为领导也和大家一起，每天都要具体研究分析问题，废寝忘食，身

先士卒深入工作实际。正是在他这种精神鼓舞和带动下，全体工作人员也是全身心投入工作，取得了丰硕成果。

胰岛素全合成工作虽然已经过去近 40 多年，但它在我国科学研究上的影响是永存的。当前在我国社会发展一片大好形势下，在党中央科教兴国战略指引下，我们科技工作者更应奋发图强，贡献自己的智慧与力量，争取在较短时间内改变我国科技水平仍较落后的现象。

本文原发表于《院史资料与研究》2000 年第 5 期