

老科学家学术成长资料采集工程
中国科学院院士传记丛书

胰岛探秘者

张友尚传

杜严勇◎著



1925年
出生于北平

1943年
考入浙江大学

1948年
浙大医学院任助教

1958年
参加人工合成胰岛素研究

1990年
“人工合成结晶牛胰岛素”获中国科学院重大成果奖

2001年
当选中国科学院院士

 上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

 中国科学技术出版社
CHINA SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

老科学家学术成长资料采集工程
中国科学院院士传记丛书

胰岛素探秘者

张友尚传

杜严勇◎著



上海交通大学出版社
中国科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

胰岛素探秘者:张友尚传/杜严勇著.—上海:上海交通大学出版社,2015

(老科学家学术成长资料采集工程丛书)

ISBN 978-7-313-13635-0

I.①胰… II.①杜… III.①张友尚—传记
IV.①K826.15

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第189768号

出版人 韩建民 秦德继
责任编辑 张善涛
责任营销 陈鑫
版式设计 中文天地

出版 上海交通大学出版社 中国科学技术出版社
发行 上海交通大学出版社
地址 上海市番禺路951号
邮编 200030
发行电话 021-64071208
传真 021-64073126
网址 <http://www.jiaodapress.com.cn>

开本 787mm×1092mm 1/16
字数 261千字
印张 17.75
彩插 3
版次 2015年12月第1版
印次 2015年12月第1次印刷
印刷 上海景条印刷有限公司
书号 ISBN 978-7-313-13635-0/K
定价 50.00元

(凡购买本社图书,如有缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换)

老科学家学术成长资料采集工程 领导小组专家委员会

主任：杜祥琬

委员：(以姓氏拼音为序)

巴德年 陈佳洱 胡启恒 李振声
王礼恒 王春法 张勤

老科学家学术成长资料采集工程 丛书组织机构

特邀顾问 (以姓氏拼音为序)

樊洪业 方新 齐让 谢克昌

编委会

主编：王春法 张黎

编委：(以姓氏拼音为序)

艾素珍 董庆九 胡化凯 黄竞跃 韩建民
廖育群 吕瑞花 刘晓勘 林兆谦 秦德继
任福君 苏青 王扬宗 夏强 杨建荣
张柏春 张大庆 张剑 张九辰 周德进

编委会办公室

主任：许向阳 张利洁

副主任：许慧 刘佩英

成员：(以姓氏拼音为序)

崔宇红 董亚峥 冯勤 何素兴 韩颖
李梅 罗兴波 刘洋 刘如溪 沈林芑
王晓琴 王传超 徐捷 肖潇 言挺
余君 张海新 张佳静

老科学家学术成长资料采集工程简介



老科学家学术成长资料采集工程（以下简称“采集工程”）是根据国务院领导同志的指示精神，由国家科教领导小组于 2010 年正式启动，中国科协牵头，联合中组部、教育部、科技部、工信部、财政部、文化部、国资委、解放军总政治部、中国科学院、中国工程院、国家自然科学基金委员会等 11 部委共同实施的一项抢救性工程，旨在通过实物采集、口述访谈、录音录像等方法，把反映老科学家学术成长历程的关键事件、重要节点、师承关系等各方面的资料保存下来，为深入研究科技人才成长规律，宣传优秀科技人物提供第一手资料和原始素材。按照国务院批准的《老科学家学术成长资料采集工程实施方案》，采集工程一期拟完成 300 位老科学家学术成长资料的采集工作。

采集工程是一项开创性工作。为确保采集工作规范科学，启动之初即成立了由中国科协主要领导任组长、12 个部委分管领导任成员的领导小组，负责采集工程的宏观指导和重要政策措施制定，同时成立领导小组专家委员会负责采集原则确定、采集名单审定和学术咨询，委托中国科学技术史学会承担具体组织和业务指导工作，建立专门的馆藏基地确保采集资料的永久性收藏和提供使用，并研究制定了《采集工作流程》、《采集工作规范》等一系列基础文件，作为采集人员的工作指南。截至 2014 年底，已

启动304位老科学家的学术成长资料采集工作，获得手稿、书信等实物原件资料52093件，数字化资料137471件，视频资料183878分钟，音频资料224828分钟，具有重要的史料价值。

采集工程的成果目前主要有三种体现形式，一是建设一套系统的“老科学家学术成长资料数据库”（本丛书简称“采集工程数据库”），提供学术研究和弘扬科学精神、宣传科学家之用；二是编辑制作科学家专题资料片系列，以视频形式播出；三是研究撰写客观反映老科学家学术成长经历的研究报告，以学术传记的形式，与中国科学院、中国工程院联合出版。随着采集工程的不断拓展和深入，将有更多形式的采集成果问世，为社会公众了解老科学家的感人事迹，探索科技人才成长规律，研究中国科技事业的发展历程提供客观翔实的史料支撑。

总序一

中国科学技术协会主席 韩启德

老科学家是共和国建设的重要参与者，也是新中国科技发展历史的亲历者和见证者，他们的学术成长历程生动反映了近现代中国科技事业与科技教育的进展，本身就是新中国科技发展历史的重要组成部分。针对近年来老科学家相继辞世、学术成长资料大量散失的突出问题，中国科协于2009年向国务院提出抢救老科学家学术成长资料的建议，受到国务院领导同志的高度重视和充分肯定，并明确责成中国科协牵头，联合相关部门共同组织实施。根据国务院批复的《老科学家学术成长资料采集工程实施方案》，中国科协联合中组部、教育部、科技部、工业和信息化部、财政部、文化部、国资委、解放军总政治部、中国科学院、中国工程院、国家自然科学基金委员会等11部委共同组成领导小组，从2010年开始组织实施老科学家学术成长资料采集工程。

老科学家学术成长资料采集是一项系统工程，通过文献与口述资料的搜集和整理、录音录像、实物采集等形式，把反映老科学家求学历程、师承关系、科研活动、学术成就等学术成长中关键节点和重要事件的口述资料、实物资料和音像资料完整系统地保存下来，对于充实新中国科技发展的历史文献，理清我国科技界学术传承脉络，探索我国科技发展规律和科技人才成长规律，弘扬我国科技工作者求真务实、无私奉献的精神，在全

社会营造爱科学、学科学、用科学的良好氛围，是一件很有意义的事情。采集工程把重点放在年龄在 80 岁以上、学术成长经历丰富的两院院士，以及虽然不是两院院士、但在我国科技事业发展中作出突出贡献的老科技工作者，充分体现了党和国家对老科学家的关心和爱护。

自 2010 年启动实施以来，采集工程以对历史负责、对国家负责、对科技事业负责的精神，开展了一系列工作，获得大量反映老科学家学术成长历程的文字资料、实物资料和音视频资料，其中有一些资料具有很高的史料价值和学术价值，弥足珍贵。

以传记丛书的形式把采集工程的成果展现给社会公众，是采集工程的目标之一，也是社会各界的共同期待。在我看来，这些传记丛书大都是在充分挖掘档案和书信等各种文献资料、与口述访谈相互印证校核、严密考证的基础之上形成的，内中还有许多很有价值的照片、手稿影印件等珍贵图片，基本做到了图文并茂，语言生动，既体现了历史的鲜活，又立体化地刻画了人物，较好地实现了真实性、专业性、可读性的有机统一。通过这套传记丛书，学者能够获得更加丰富扎实的文献依据，公众能够更加系统深入地了解老一辈科学家的成就、贡献、经历和品格，青少年可以更真实地了解科学家、了解科技活动，进而充分激发对科学家职业的浓厚兴趣。

借此机会，向所有接受采集的老科学家及其亲属朋友，向参与采集工程的工作人员和单位，表示衷心感谢。真诚希望这套丛书能够得到学术界的认可和读者的喜爱，希望采集工程能够得到更广泛的关注和支持。我期待并相信，随着时间的流逝，采集工程的成果将以更加丰富多样的形式呈现给社会公众，采集工程的意义也将越来越彰显于天下。

是为序。



总序二

中国科学院院长 白春礼

由国家科教领导小组直接启动，中国科学技术协会和中国科学院等 12 个部门和单位共同组织实施的老科学家学术成长资料采集工程，是国务院交办的一项重要任务，也是中国科技界的一件大事。值此采集工程传记丛书出版之际，我向采集工程的顺利实施表示热烈祝贺，向参与采集工程的老科学家和工作人员表示衷心感谢！

按照国务院批准实施的《老科学家学术成长资料采集工程实施方案》，开展这一工作的主要目的就是要通过录音录像、实物采集等多种方式，把反映老科学家学术成长历史的重要资料保存下来，丰富新中国科技发展的历史资料，推动形成新中国的学术传统，激发科技工作者的创新热情和创造活力，在全社会营造爱科学、学科学、用科学的良好氛围。通过实施采集工程，系统搜集、整理反映这些老科学家学术成长历程的关键事件、重要节点、学术传承关系等的各类文献、实物和音视频资料，并结合不同时期的社会发展和国际相关学科领域的发展背景加以梳理和研究，不仅有利于深入了解新中国科学发展的进程特别是老科学家所在学科的发展脉络，而且有利于发现老科学家成长成才中的关键人物、关键事件、关键因素，探索和把握高层次人才培养规律和创新人才成长规律，更有利于理清我国科技界学术传承脉络，深入了解我国科学传统的形成过程，在全社会范

国内宣传弘扬老科学家的科学思想、卓越贡献和高尚品质，推动社会主义科学文化和创新文化建设。从这个意义上说，采集工程不仅是一项文化工程，更是一项严肃认真的学术建设工作。

中国科学院是科技事业的国家队，也是凝聚和团结广大院士的大家庭。早在1955年，中国科学院选举产生了第一批学部委员，1993年国务院决定中国科学院学部委员改称中国科学院院士。半个多世纪以来，从学部委员到院士，经历了一个艰难的制度化进程，在我国科学事业发展史上书写了浓墨重彩的一笔。在目前已接受采集的老科学家中，有很大一部分即是上个世纪80、90年代当选的中国科学院学部委员、院士，其中既有学科领域的奠基人和开拓者，也有作出过重大科学成就的著名科学家，更有毕生在专门学科领域默默耕耘的一流学者。作为声誉卓著的学术带头人，他们以发展科技、服务国家、造福人民为己任，求真务实、开拓创新，为我国经济建设、社会发展、科技进步和国家安全作出了重要贡献；作为杰出的科学教育家，他们着力培养、大力提携青年人才，在弘扬科学精神、倡树科学理念方面书写了可歌可泣的光辉篇章。他们的学术成就和成长经历既是新中国科技发展的一个缩影，也是国家和社会的宝贵财富。通过采集工程为老科学家树碑立传，不仅对老科学家们的成就和贡献是一份肯定和安慰，也使我们多年的夙愿得偿！

鲁迅说过，“跨过那站着的前人”。过去的辉煌历史是老一辈科学家铸就的，新的历史篇章需要我们来谱写。衷心希望广大科技工作者能够通过“采集工程”的这套老科学家传记丛书和院士丛书等类似著作，深入具体地了解和学习老一辈科学家学术成长历程中的感人事迹和优秀品质；继承和弘扬老一辈科学家求真务实、勇于创新的科学精神，不畏艰险、勇攀高峰的探索精神，团结协作、淡泊名利的团队精神，报效祖国、服务社会的奉献精神，在推动科技发展和创新型国家建设的广阔道路上取得更辉煌的成绩。



总序三

中国工程院院长 周 济

由中国科协联合相关部门共同组织实施的老科学家学术成长资料采集工程，是一项经国务院批准开展的弘扬老一辈科技专家崇高精神、加强科学道德建设的重要工作，也是我国科技界的共同责任。中国工程院作为采集工程领导小组的成员单位，能够直接参与此项工作，深感责任重大、意义非凡。

在新的历史时期，科学技术作为第一生产力，已经日益成为经济社会发展的主要驱动力。科技工作者作为先进生产力的开拓者和先进文化的传播者，在推动科学技术进步和科技事业发展方面发挥着关键的决定的作用。

新中国成立以来，特别是改革开放 30 多年来，我们国家的工程科技取得了伟大的历史性成就，为祖国的现代化事业作出了巨大的历史性贡献。两弹一星、三峡工程、高速铁路、载人航天、杂交水稻、载人深潜、超级计算机……一项项重大工程为社会主义事业的蓬勃发展和祖国富强书写了浓墨重彩的篇章。

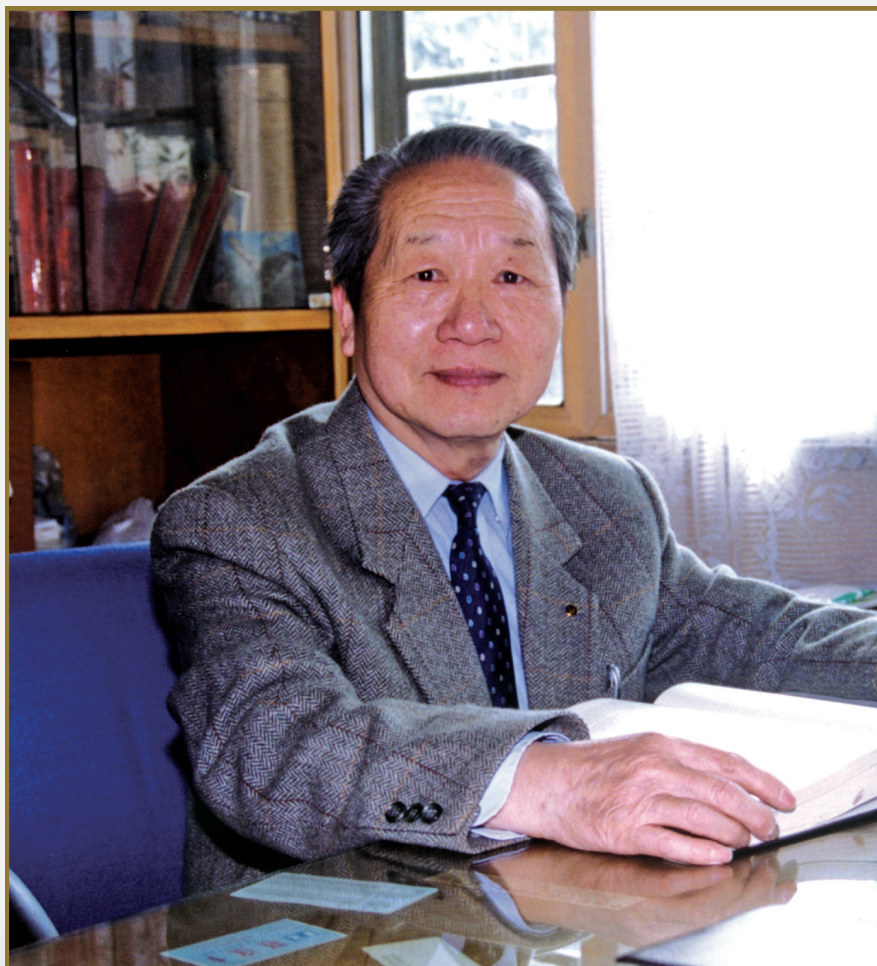
这些伟大的重大工程成就，凝聚和倾注了以钱学森、朱光亚、周光召、侯祥麟、袁隆平等为代表的一代又一代科技专家们的心血和智慧。他们克服重重困难，攻克无数技术难关，潜心开展科技研究，致力推动创新

发展，为实现我国工程科技水平大幅提升和国家综合实力显著增强作出了杰出贡献。他们热爱祖国，忠于人民，自觉把个人事业融入到国家建设大局之中，为实现国家富强而不断奋斗；他们求真务实，勇于创新，用科技为中华民族的伟大复兴铸就了辉煌；他们治学严谨，鞠躬尽瘁，具有崇高的科学精神和科学道德，是我们后代学习的楷模。科学家们的一生是一本珍贵的教科书，他们坚定的理想信念和淡泊名利的崇高品格是中华民族自强不息精神的宝贵财富，永远值得后人铭记和敬仰。

通过实施采集工程，把反映老科学家学术成长经历的重要文字资料、实物资料和音像资料保存下来，把他们卓越的技术成就和可贵的精神品质记录下来，并编辑出版他们的学术传记，对于进一步宣传他们为我国科技发展和民族进步作出的不朽功勋，引导青年科技工作者学习继承他们的可贵精神和优秀品质，不断攀登世界科技高峰，推动在全社会弘扬科学精神，营造爱科学、讲科学、学科学、用科学的良好氛围，无疑有着十分重要的意义。

中国工程院是我国工程科技界的最高荣誉性、咨询性学术机构，集中了一大批成就卓著、德高望重的老科技专家。以各种形式把他们的学术成长经历留存下来，为后人提供启迪，为社会提供借鉴，为共和国的科技发展留下一份珍贵资料。这是我们的愿望和责任，也是科技界和全社会的共同期待。

周济



张友尚院士



采集小组成员在
采集工作办公室



采集小组成员在
中国科学院上海
生物化学与细胞
生物学研究所合
影(从左往右:俞
映彬、杜严勇、秦
正葳)

目 录

老科学家学术成长资料采集工程简介

总序一	韩启德
总序二	白春礼
总序三	周 济
导 言	1
第一章 从北平到贵阳	7
家庭背景	7
快乐的童年	11
奔波的中学时期	18
第二章 大学生活与早期的研究工作	32
战乱中的大学生活	32

	初识生化	45
	从北京到兰州	53
	幸福的家庭生活	62
第三章	研究生学习、研究与出国进修	64
	上海生化所	64
	负笈英伦	80
第四章	艰难的“文革”岁月	91
	“文革”中的中国科学院	91
	惨遭迫害	92
	逆境中的科研与实践	101
	慈爱的父亲	118
第五章	醉心科研 老骥伏枥	120
	人工合成结晶牛胰岛素	120
	胰岛素结构与功能研究的新进展	122
	蛋白质和多肽的酶促合成研究	126
	受体结合：胰岛素的作用原理研究	133
	胰岛素的基因工程与蛋白质工程	138
第六章	国际交流 游刃有余	155
	北美交流	155
	英国交流	162
	瑞士交流	168
	澳洲交流	174
	日本交流	180

接待外宾	181
 第七章 服务社会 授业解惑	189
兢兢业业做管理	189
指导研究生	199
社会服务	206
丰富多彩的个人生活	217
结 语	224
大胆想象 亲自动手	224
兴趣广泛 焦点明确	226
淡泊名利 心无旁骛	226
注重交流 紧追前沿	228
科学家:在伟大与平凡之间	230
附录一:张友尚年表	232
附录二:张友尚论著目录	246
参考文献	258
后记.....	263

图片目录

图 1-1	张友尚与弟弟张友会在父亲张孝骞铜像前合影	9
图 1-2	张孝骞一家南迁线路	19
图 2-1	秦道坚《有机化学》一书中的附志	37
图 2-2	1945 年,张友尚中学同学合影	42
图 2-3	2000 年,张友尚中学同学合影	42
图 2-4	张友尚大学毕业成绩单	48
图 2-5	求真读书会会员合影	52
图 2-6	刘思职等编《生物化学大纲》序言	56
图 2-7	张友尚等译《放射性同位素在医学和生物学中的应用》 书影	59
图 2-8	张友尚与毛曼霞	62
图 3-1	1961 年,杜雨苍、张友尚、鲁子贤、邹承鲁发表的论文	74
图 3-2	张友尚研究生毕业证书	75
图 3-3	1962 年,张友尚与曹天钦合作发表的论文	76
图 3-4	张友尚、毛曼霞和大女儿张绍曾	83
图 3-5	1966 年,张友尚与芬奇、李柏曼、克卢格合作完成并发表于《自然》 杂志的论文标题	86
图 3-6	张友尚在马克思墓地	90
图 4-1	朱尚权、张友尚等人发表于 1973 年的《中国科学》的论文 标题	112
图 4-2	张友尚与兖州肉联厂工人合影	116
图 5-1	胰岛素全合成总评会议合影	121

图 5-2	聂荣臻副总理接见胰岛素总评会全体同志合影	122
图 5-3	“胰岛素结构与功能的研究”奖状	125
图 5-4	“胰岛素分子 B ₂₂ 位精氨酸可以被门冬氨酸所代替”奖状	126
图 5-5	张友尚与曹秋平、崔大敷发表在 1981 年《自然》上的论文 标题	128
图 5-6	酶促合成胰岛素类似物	132
图 5-7	“蛋白质和多肽的酶促合成”奖状	133
图 5-8	“胰岛素分子与其受体的结合部位”奖状	138
图 5-9	“C 肽对糖尿病微血管病变的疗效及重组人 C 肽的新药研发” 获奖证书	144
图 5-10	“单体胰岛素的制备方法”专利证书	148
图 6-1	中英双边生化会议代表合影	163
图 6-2	张友尚参观牛津大学	163
图 6-3	张友尚与布兰德尔家人在英国威尔士海边	166
图 6-4	张友尚在伦敦	166
图 6-5	曹秋平、崔大敷、张友尚在 1981 年《科学通报》上发表的论文 题目	168
图 6-6	苏黎世联邦理工大学客座教授证书	170
图 6-7	张友尚在苏黎世联邦理工大学实验室	171
图 6-8	张友尚夫妇在路易斯家里做客	171
图 6-9	墨尔本蛋白质讨论会代表合影	176
图 6-10	张友尚在路德维格癌症研究所实验室	179
图 6-11	张友尚与友人在澳大利亚墨尔本	179
图 6-12	张友尚、崔大敷与伯吉斯 (A. Burgess) 在上海豫园	180
图 6-13	西塚泰美教授访问上海生化所	182
图 6-14	陈纯美访问上海生化所	182
图 6-15	张友尚纽约大学洛 (Brbara Low) 教授合影	183
图 6-16	盖革访问上海生化所	183
图 6-17	瑞士施威次 (Robert Schwyzer) 教授访问上海生化所	184

图 6-18	英国首相撒切尔夫人访问上海生化所	184
图 6-19	英国首相撒切尔夫人访问上海生化所	185
图 6-20	与布洛(David Blow)教授等人合影.....	185
图 6-21	多德森(Guy Dodson)教授访华	186
图 6-22	与吴瑞等人合影	186
图 6-23	张友尚与戴维教授游览黄山	187
图 6-24	张友尚与外宾游览黄山	187
图 6-25	与菲舍尔(Fischer)等人合影	188
图 7-1	张友尚在国家重点实验室验收会上汇报实验室建设情况 ..	195
图 7-2	同济大学聘请张友尚为兼职教授的聘书	207
图 7-3	出席华益美公司揭牌仪式	211
图 7-4	中美蛋白质学术讨论会	212
图 7-5	张友尚与第二届国际多肽学术会议部分代表合影	213
图 7-6	无锡蛋白质会议代表合影	213
图 7-7	张友尚与兰州医学院同事合影	214
图 7-8	张友尚与兰州医学院同事合影	214
图 7-9	在李清照纪念馆	215
图 7-10	张友尚与特里吉尔等人合影	215
图 7-11	参观香港科技大学	217
图 7-12	张友尚与女儿张绍曾及外孙合影	219
图 7-13	张友尚与外孙女在家中	220
图 7-14	张友尚与父母在一起	222
图 7-15	张友尚与老朋友们在戚正武家	223

导言

一、传主简介

生物化学起源于 18 世纪晚期,在 20 世纪初发展为一门独立的学科,之后发展非常迅速。新中国成立以后,生物化学在中国的发展更是突飞猛进。张友尚刚好赶上了这一时期,他潜心科研,取得了许多重要成果,为中国的生物化学发展做出了重要贡献。

1925 年 11 月 2 日,张友尚出生于北平。父亲为中国著名的现代医学先驱张孝骞,母亲周淑莲。张友尚在家中排行老三,大姐张友端,二姐张友善,弟弟张友会。

1937 年,张友尚在北京孔德小学毕业之后,由于抗日战争爆发,随全家南迁长沙,并就读长沙雅礼中学。1938 年,又迁往贵阳,就读于中央大学实验中学。1943 年中学毕业,考入浙江大学化工系,1948 年毕业。

大学毕业后,张友尚本应到化工厂去工作,但想去的南京永利铔厂不能接收他,学校介绍的单位又不愿意去,只好回到老家长沙,在父亲工作的单位湘雅医学院做生化科助教。在生化科任邦哲教授的影响下,张友尚逐渐

培养起了对生物化学的浓厚兴趣。

1950年初,张友尚以观察员的身份到北京协和医学院生化科进修,1951年到北京大学医学院生化教研室任助教,主要管理学生生化实验,以及协助刘思职教授编写教材。1954年,张友尚服从组织分配到兰州医学院工作,主要承担生物化学的教学工作,并制作安装了一些实验仪器。

1957年,张友尚考入中国科学院上海生理生化研究所蛋白质专业,师从曹天钦研究蛋白质科学。在1958年的“大跃进”浪潮中,张友尚参与了人工合成牛胰岛素的课题,在胰岛素的分离纯化方面做出了重要贡献。之后,张友尚的研究转向了植物病毒方面,与北京微生物研究所周家炽合作从事烟草花叶病毒方面的研究,发现了烟草花叶病毒的一个新株。1961年,张友尚研究生毕业,并担任中科院上海生化所副研究员。

1964年,张友尚被选送到英国剑桥分子生物学实验室进修,在英国皇家学会会员赫胥黎的指导下,主要利用电子显微镜研究肌肉蛋白的收缩,并取得重要成果,可惜研究成果未能发表。后来与克卢格等人合作从事烟草花叶病毒方面的研究,研究成果发表在1966年的 *Nature* 杂志上。

1966年,张友尚回国后,正好赶上“文化大革命”,不久被隔离审查,并遭到迫害。1972年开始担任上海生化所胰岛素研究组组长,研究成果获1978年全国科学大会奖、中国科学院重大成果奖,以及1991年中国科学院自然科学二等奖。“文革”期间在山东兖州肉联厂利用磷酸钙凝胶吸附法生产猪胰岛素。

“文革”结束后,张友尚担任了中科院上海生化所副所长职务,1987年任分子生物学国家重点实验室主任。在胰岛素研究方面取得新的成果,与曹秋平等人利用酶促半合成方法得到去六肽胰岛素的结晶,研究成果发表在1981年的 *Nature* 杂志上。1987年起,张友尚主要研究胰岛素的基因工程和蛋白质工程,在苏琼华的帮助下完成了人胰岛素在酿酒酵母中的高表达,随后又通过甲醇酵母的高密度发酵完成了人胰岛素的超高表达。在这些理论研究成果的基础上,进一步研发了一系列单体速效胰岛素,并申请了10余项国家发明专利。

二十世纪七八十年代,张友尚承担了上海生化所来访外宾的翻译工作。

近 30 年来,多次出国参加国际学术会议,应邀作主题报告,并与英国、瑞士、澳大利亚等国学者长期合作进行科学研究。

二、采集成果

为了获得一手资料,本采集小组成员付出了大量努力。杜严勇对张先生进行了 5 次访谈,并对其同事王恩多院士、林其谁院士、戚正武院士、冯佑民研究员、朱尚权研究员、崔大敷研究员以及张先生的 2 个女儿张绍曾、张绍晖进行了访谈,整理出 11 万多字的文字稿。在此,感谢张先生的耐心配合,感谢张先生的同事在百忙之中抽出时间接受访谈,并为传记写作提供了一些意见与建议。

在中国科学院办公厅文书处、中科院档案馆、浙江大学档案馆、中国科学院上海生命科学研究院人事服务中心等单位的帮助下,采集小组成员特别是上海生化与细胞所俞映彬老师耐心细致地收集了张先生的大量信件、照片、论著,其中的重要成果包括:

第一,收集了张友尚的著作和论文共 145 篇(部)。这些论著不但反映出张友尚个人的科学研究历程,对于研究我国生化学科的发展也是重要的史料。至采集中期,通过国内期刊论文数据库等搜集到的论文仅为 109 篇,但采集小组通过张先生的院士申报材料 and 来往信件中发现,张院士与国外交流频繁,有些是与国外科学家合作的文章,直接在国外期刊发表,由于年代较早,部分数据库查询不到,真正的论文数量应该不止这些。经过与张院士多次沟通以及多渠道补充收集,最终采集小组收集到 145 篇著作和论文,完全涵盖了张友尚院士的重要代表作。

第二,收集了张友尚私人信件千余封,最后整理出近 600 封,其中大多数是与外国学者的交流与联系,具有重要的史料价值。信件主要集中在二十世纪七八十年代,信件内容题材广泛,为我们了解张院士的工作生活以及当时各国科学界之间的联系,提供了很好的素材。在信件整理过程中,采集小组积极与张院士本人沟通确认,将同一人同一事件的来往信件归类。特别值得一提的是,张院士本人愿意将其中 500 多封珍贵信件捐赠给馆藏基地。

第三,收集到张院士珍贵老照片,如张友尚院士在二十世纪七八十年代出国交流与接待外宾时的照片以及大学期间成绩单与班级名册等珍贵资料。为此,采集小组专门走访了张院士大学就读的学校浙江大学档案馆等地收集相关资料。

这些重要的采集成果为传记的写作提供了极大的便利。

三、写作思路与框架

根据采集小组的收集情况,目前已出版的关于张友尚的传记性、回忆录性的资料主要有:

(1) 张友尚:《毕生从事生物化学与分子生物学研究的回顾——张友尚院士自述》。杨敬东主编:《三湘院士科学人生自述集》,湖南科学技术出版社,2010年。约6000字。

(2) 张友尚:《第一个在体外合成的蛋白质——结晶胰岛素全合成的个人追忆》。《中国科学:生命科学》,2010年,第1期。约4000字。

(3) 张友尚:《负笈英伦的感悟》。何祖斌、吴强主编:《科学梦与成才路——院士的故事》,上海教育出版社,2008年。约2000字。

(4) 张友尚:《幸运的铺路石子》。《上海画报》,2007年,第6期。约4500字。

(5) 张友尚:《第六届国际内分泌会议及澳大利亚观感》。《生化通讯》,1980年,第3期。约3000字。

可见,目前已有的关于张友尚的传记性资料很少,而且相当简略,主要是张友尚本人对某一个问题的回忆性文章。本传记以时间为序,将传主的学术成长过程与科学研究经历分为7章,讲述传主从学生生涯到早期的科学研究与出国进修,从“文革”期间受到迫害到改革开放之后大展身手的丰富人生历程。

本传记在撰写过程中遵循以下几点指导原则:第一,把个人成长与环境影响结合起来。任何人的成长与发展都是在一定的环境中进行的,环境对个人的成长起着潜移默化的作用。因此,在撰写中尽可能全面地描述张友

尚一生中不同时期的生活环境,大到国家发展、社会变化,小到学校、工作单位的环境,包括家庭生活等。不过,环境的影响在很多情况下并不是决定性的和直接的,所以我们没有把张友尚的学术成长经历与生活环境简单地关联起来,而更主要的是为读者提供一个能够全面理解他成长经历的历史背景。

第二,彰显关键性人物与事件的影响,但不以“后见之明”硬性联系。在个人的成长过程中,通常会有一些重要的转折点,这些转折点一般是由某个人或某件事起着主导性的作用而发生的。在张友尚的成长过程中,他在中学时代培养起来的“崇美”思想、中学化学老师对他的影响、大学毕业时的改行以及工作初期任邦哲对他的影响等重要经历与转折,在研究报告中都进行了较为详尽的描述。不过,这些重要的转折点是多种因素综合作用的结果,在突出主导性因素的同时,并不以“后见之明”简单地与张友尚后来的成长进行硬性联系。

第三,尽可能全面、客观地描述传主的成长经历。已有的关于张友尚的传记性资料很少,这对于研究报告的写作有一定不利影响,但反过来也使我们较少地受已有资料的干扰,从而为比较全面、客观地描述张友尚的成长经历提供了可能。研究报告主要以张友尚发表的论文、回忆文章、档案资料、信件等纸质材料为主,访谈资料为辅,从而从史料方面保证研究报告的客观性。同时,科学家并不是只会思维的机器,他们也拥有丰富的个人生活,在学习、科研的同时也有休闲娱乐与家庭生活。研究报告也尝试着揭示张友尚作为普通人的一面,包括他一生中的娱乐、个人爱好、家庭生活等,在一定程度上还原一个真实的张友尚。

第一章

从北平到贵阳

张友尚在一个严父慈母的家庭中长大,父亲对工作的严格认真态度对他影响很深。张友尚在北京度过了愉快的童年生活,但由于抗日战争的爆发,他不得不随家南迁,先是到长沙,之后又到了贵阳。先后就读于雅礼中学和中央大学实验中学,在战乱中度过了中学时代。

家庭背景

严父慈母

1925年11月2日,张友尚出生于北平。父亲张孝骞,母亲周淑莲。张友尚在家中排行老三,大姐张友端,二姐张友善,弟弟张友会。

祖父张重虞是晚清的穷秀才,废除科举制之后,他不得不另寻出路,进了明德专科学校去学习理化。然而毕业后却未能找到适合的工作,只得去

中学教书,低微的薪水只能勉强养家糊口。^① 父亲张孝骞(1897年12月28日—1987年8月8日),字慎斋,湖南长沙人,是我国著名的现代医学先驱、内科医学家及医学教育家。幼年在私塾学习《四书》《五经》及古文,1914年毕业于长沙长郡中学,并以第1名的优异成绩被录取进入湘雅医学院。1921年,张孝骞在湘雅医学院毕业,获得了学习成绩第1名和研究论文第1名的2块金牌,并获得美国康涅狄格州政府授予的医学博士学位。

张孝骞毕业后留校专攻内科,于1924年1月到北京协和医学院(今中国协和医科大学)深造,随后正式留任于该校,陆续担任住院医师、总住院医师。1926年9月被选送到美国约翰·霍普金斯大学进行研究工作,1927年7月回国续任,1930年在协和医学院组建消化专业组。1932年晋升为副教授。1933年12月再次赴美国斯坦福大学交流,1934年7月回国后,担任协和内科消化专业组主管。1937年“卢沟桥事变”后,他放弃协和医学院的研究工作,回长沙接任湘雅医学院院长职务。1938年夏季,战火逼近长沙,他不顾美国雅礼会的反对,迁校到贵阳,再于1944年迁到重庆。抗战胜利后,于1946年8月迁校回湖南。随后应美国国务院的邀请赴美国考察医学教育和讲学。1948年4月辞去院长职务,并于9月回到北京协和医学院,担任内科学教授和内科主任。1955年,张孝骞当选为中国科学院首批学部委员(院士)。

张孝骞历任中国医科大学副校长、中国医学科学院副院长、《中华内科杂志》总编辑和第二、三届政协全国委员会委员,第四、五、六届政协全国常务委员会委员等职务,为我国的医学教育、管理事业以及中国医学科学的发展做出了伟大的贡献。张孝骞的成就也得到了党和国家领导人的充分肯定。1963年,在全国医学工作会议上,毛泽东主席亲切接见了张孝骞。

张孝骞具有中国知识分子的爱国、忠诚、刻苦、积极进取等许多优秀的品格。尽管在一些政治运动中,尤其是在“十年动乱”中几经坎坷,饱受磨难,但他对中国共产党的信赖并未动摇。直到耄耋之年,尤其是当他知道自己患了恶性肿瘤之后,仍坚决要求加入中国共产党。1985年12月18日,88

^① 北京协和医院、湘雅医学院:《张孝骞画传》,中国协和医科大学出版社,2007年,第3页。

岁高龄的张孝骞加入了中国共产党,实现了他一生中政治上最高的追求。在他入党宣誓大会上,许多人被他的言行感动得热泪盈眶。

张孝骞医术精湛、医德高尚,热爱教学、推崇科研,影响了身边的同事、学生、朋友等许多人。曾经担任中华人民共和国卫生部部长的钱信忠在一篇纪念文章中指出:“张孝骞教授在我国医学界堪称‘一代典范’,我们将永远向他学习。学习他坚韧不拔的临床工作精神;学习他高尚的医德、医风;学习他虚怀若谷,治学严谨,工作一丝不苟的作风;学习他高尚的思想境界,热爱党,热爱社会主义祖国的精神。”^①

2007年12月28日,张孝骞诞辰110周年纪念大会暨《张孝骞画传》《张孝骞》再版首发式在北京协和医院举行。全国政协副主席张梅颖、卫生部副部长黄洁夫出席会议并讲话。张梅颖说,张孝骞是我国现代医学的先驱,是卓越的临床医学家、医学科学家和医学教育家,是中国知识分子的光辉典范,是深受人民爱戴的好医生。医务人员应以张孝骞教授为榜样,学习他对



图1-1 张友尚与弟弟张友会在父亲张孝骞铜像前合影[1997年,张友尚在参加协和医学院纪念张孝骞100周年诞辰活动时,与弟弟张友会(左一)、弟媳谭友健(左二)在父亲铜像前合影。张友尚提供]

^① 钱信忠:《纪念张孝骞教授》。北京协和医院:《张孝骞》,中国协和医科大学出版社,2007年,第232~233页。

工作极端负责、对病人极端热忱、对医术精益求精的精神。

1917年,春暖花开时节,张孝骞与周淑莲结为夫妻。那一年,张孝骞20岁,周淑莲21岁,两人随后相濡以沫69载。周淑莲出生在长沙附近农村的一个富裕的大户人家。她天生丽质,相貌端庄,加上受过良好的家庭教育,养成温顺、善良的性情,使她显得格外出众。张孝骞是受“父母之命媒妁之言”与周淑莲成婚的,不过婚后张孝骞发现妻子不但相貌美丽,而且温柔贤惠。他们始终相敬如宾,不离不弃,相依相伴一起走过了69个春秋,成为医学界乃至知识界的一段佳话。

张友尚在一个严父慈母的家庭中长大。从出生至1943年9月到浙江大学读书,他一直跟父母一起生活。对父亲的工作、科研的认真、严谨作风自然是耳闻目睹,非常熟悉的。不过,张孝骞对工作的严谨作风也影响了他对子女的教育方式,他对子女管教一贯严厉。如果子女犯了什么错误,他通常是训斥较多,而耐心的说服较少。但是,身教重于言教,虽然张孝骞并未时时教导儿时的张友尚应该如何做人,但耳濡目染,父亲严以律己、艰苦朴实、奋发向上的实际行动对他起到了潜移默化的深刻影响。另外,好在母亲是典型的贤妻良母,对子女关爱有加,所以儿时的张友尚有事还可以向慈祥的母亲倾诉^①。

兄弟姐妹的影响

张友尚的两个姐姐是在长沙出生的,弟弟张友会和他是在北平出生的。不过,姐弟们的童年生活主要是在北平度过的。大姐张友端中学就读于北平著名的教会学校贝满中学。当时北平的教会学校要求都比较严格,学校制定了完整的规章制度。贝满规定,住校生除星期六和星期日外,不许无故离校,否则就算旷课。旷课不但扣操行成绩,还要扣学科成绩。学校还要求学生衣服庄重朴素,袖长过肘,衣长过膝,冬、夏季一律是蓝布大褂,只有深

^① 张友会等:《怀念父亲张孝骞》。北京协和医院:《张孝骞》,中国协和医科大学出版社,2007年,第327页。

浅之别^①。中学毕业之后,张友端考取了清华大学生物系,后来又去英国留学,并于1950年在剑桥大学获得博士学位,1954年回国,在中国科学院上海生物化学研究所工作,与张友尚在一个单位从事科学研究,成就斐然。

二姐张友善在中学期间也就读于贝满中学,大学毕业于湘雅医学院,也就是父亲曾经就读过、后来还担任院长的学校,后定居美国,专攻放射医学,在一家医院主持放射科的工作。

可能是受了父亲较多的影响,弟弟张友会中学毕业之后也考取了湘雅医学院,后来历任中国医学科学院肿瘤研究所所长、免疫室副主任、研究员,在医学研究方面也颇有建树。

张友尚的兄弟们后来取得的突出成绩,跟儿时的努力是分不开的。虽然父亲工作繁忙,没有多少时间给大家辅导功课,但姐弟们放学回到家,一起做作业,讨论问题,相互帮助,对儿时的张友尚养成良好的学习习惯与学习方法之重要性是不言而喻的。特别是大姐张友端,自觉不自觉地把学校里的严格要求带到家里,对弟弟妹妹从学习到生活的方方面面给予指导和帮助,并率先垂范,营造了很好的家庭环境。

快乐的童年

孔德小学

在北平,张友尚与家人一起住在南池子,也叫南湾子。清乾隆时称“湾子胡同”,宣统时称“南湾子”,1949年称“南湾子胡同”,因胡同曲折而得名。南湾子属于东城区东华门地区,离天安门很近。东华门大街有一所小学叫孔德小学,张友尚6岁那年,也就是1931年进入该小学读书。

^① 姬虹:《北京地区美国基督教会中学研究(1920—1941年)》。《美国研究》,1991年,第4期,第116~135页。

孔德小学在北平是一所很好的小学,由中国和法国合办。1910年代,北京大学校长蔡元培和教授李石曾,积极从事中法两国间教育事业的交流,并希望对我国中小学教育加以改革。1917年12月25日,蔡李二人和北大教授沈尹默、马幼渔、马叔平等,在东城方巾巷的华法教育会的会址,创办了一所新型的学校——孔德学校。学制是初小4年、高小2年、中学4年,共10年。1924年增设大学预科2年,共学制12年。学生从小学三年级起就学法文,而当时一般的中小学是初小4年、高小3年、中学4年,中学才开始学英文^①。

1919年12月25日,正好是西方国家的圣诞节,也是孔德学校建校两周年的纪念日。就在这一天,蔡元培校长有一篇演说,很能说明孔德学校办学的宗旨。他说:

今天是孔德学校两周年的纪念日,能把两年来学生(当时学生有一百五十多人)所作的成绩品陈列出来,开个展览会是很可喜的。回想去年一周年时,学生要少一半,成绩品还不够陈列……我们这个学校用“孔德”的姓做校名,并不是说除他一个人的学问之外都不用注意,也并不是就用他的哲学来教小学生。我们是取他注重科学的精神,研究社会组织的主义来做我们的教育的宗旨。为注重科学的精神,所以各科教学偏重实地观察,不单靠书本子同教师的讲授。要偏重图画、手工、音乐和体育运动等科,给学生练习视觉、听觉、筋觉。为研究社会组织的主义,给学生时时有共同操作的机会。今日用学生所制造的物品出售,做为图书馆建立的基金;而且各展览室招待、计算账目等事,都由学生若干人合力来办,也是起到共同操作的作用。又如教授国文,注重白话文,且用注音字母来划一语音,不但使学生容易了解,也是为社会上互通情意便利起见。我们这种教法不知对不对,想到会诸君有了我们

^① 根据钱秉雄的说法,孔德小学从五年级开始学法文,而根据张友尚先生的回忆,孔德小学从三年级就开始学习法文。参见钱秉雄:《我所见到的孔德学校》。中国人民政治协商会议北京市委员会文史资料研究委员会:《文史资料选编》(第31辑),北京出版社,1986年,第177~192页。

学生的成绩品,必定有确当的批评,可以告诉我们。这是我们最希望的。

孔德学校的创立者蔡元培、李石曾等人既是北大的教授,又是五四新文化运动的倡导者。他们认识到,改革教育非从中小学教育入手不可,这是教育的基础。初办孔德学校时,他们就有这样一种设想,即不仅把学校办成读书的场所,还要使它成为人格养成的地方。因此在学校教育中要“教”与“育”并重,要熔冶“思想的人”、“情感的人”和“实际创作的人”为一炉。在教育理念方面,学校主张学生发展个性,以保持他们的天真活泼的本性。在教育方法上,孔德学校历来是采取少用干涉,多用引导的做法。学校重视美育、注重实践,鼓励学生表达自己的思想,并在校办刊物《孔德旬刊》和《孔德校刊》上发表学生的作品,很好地激发了学生的创造潜力。

在这样的学校中,爱好学习、喜欢自己动手的张友尚自然是如鱼得水,学习起来劲头十足。孔德小学的高水平教师队伍为儿时的张友尚打下了很好的国文、外语等基础,使他的学习生涯有一个良好的开端。或许,更为重要的是,孔德小学这种开放式、自由式的教育,使得张友尚从小养成了乐观、自信的人生态度,即使以后在学习生活中面临战乱、饥饿,以及后来在工作中遇到困难与障碍,包括在“文革”期间受到迫害,他都一直保持着乐观向上的精神面貌!当然,这些与他天生的性格是分不开的,但与孔德小学的教育方式也有着莫大的关系。

而且,张友尚在孔德小学就读期间,是学校发展的最兴盛的时期。当时的学校经过 10 多年的发展,已经颇具规模。1922 年,孔德学校办到九年级(中学三年级),校舍不敷用。由于孔德办学的人与北京大学的关系,北大将东安门北河沿原北大三院的一部分房屋和三分之一的操场拨给孔德学校使用。从此,孔德学校就从方巾巷迁到北河沿,校门朝东,门口挂着“北京孔德学校”的牌子。1924 年 8 月,孔德学校又租了东华门大街 33 号的 40 多间房作为分校。小学一、二、三年级在这里上课。1928 年,国民政府令拨东华门大街宗人府为孔德学校校址(就是现在北京第二十七中学校址),面积将近 20 亩。1928 年秋,房屋修理完竣,学校有普通教室十数座,有礼

堂、科学馆(是一座由宗人府银库改造成的2层楼,楼下是化学实验室,楼上是物理生物实验室),另有中学作业室、美术教室、音乐教室、劳作教室、乒乓球室、阅览室等。学校并以2000元购得东华门大街26号4亩地开辟为运动场。

1928年后学校分为两部分:一部分是中法大学孔德学院,移到阜外北礼士路;另一部分就是十年制的孔德学校。从这时起孔德学校的校门就冲南开。一进孔德前巷就有一个大影壁,影壁后是4扇红漆大门,大门上有马叔平写的“孔德学校”4个大字。进大门后有向东、向西的两条甬道,甬道两旁种有迎春、丁香、榆叶梅、龙爪槐和垂柳等花草树木。在东西两条甬道之间有一座原来宗人府时代遗留下来的两层砖砌的大高台,有六七丈长,五六丈宽,中学、高小的课间操都在这里上。张友尚和同学们很喜欢这块地方,课余常在这里游戏,春天还在老师指导下在这里支起画架写生。中学作业室和图书阅览室设在高台上,阳光充足,无论是讨论问题或休息闲谈,都给人一种宽敞、舒适的感觉。^①

当时,孔德小学的学生毕业后,可以升到孔德中学,然后就读北平的中法大学,中法大学毕业之后,就可以到法国留学。但是,1937年,“七七事变”爆发。张友尚只在孔德学校读完小学,就随着父母离开北平,到了长沙。

北平乐趣

北平的南湾子周围有不少好玩的地方,最近的一处就是太庙了。太庙处于天安门东侧,曾是明、清两代皇室家庙,是皇室供奉祖宗牌位、年节大典祭祀先人的地方,是现存最完整的明代建筑群之一。太庙呈南北方向的长方形,总建筑面积近14万平方米。整个建筑布局颇具匠心,3层琉璃砖门、3层大殿、戟门、石桥南北排列在轴线上。再加上封闭的围墙、浓密的古柏,形成了庄严肃穆的气氛。新中国成立后,周恩来总理亲自批准,把太庙改为劳

^① 钱秉雄:《我所见到的孔德学校》。中国人民政治协商会议北京市委员会文史资料研究委员会:《文史资料选编》(第31辑),北京出版社,1986年,第177~192页。

动人民文化宫,交给北京市总工会作为工人文化娱乐活动的场所,“北京市劳动人民文化宫”匾额由毛泽东主席命名并亲笔题写,此乃后话。

太庙是张友尚对小时候最深刻的记忆之一。从记事起一直到小学毕业搬离北平,太庙无疑是他和姐弟以及其他小朋友们最快乐的地方。年纪小的时候,父母还带着他一起去玩。等他慢慢长大,就可以单独行动了。由于离家很近,与他家的住处属于同一条街,随时可以去玩。太庙内装饰华丽,金碧辉煌,建筑错落有致、气势雄伟,的确是一个游玩的好去处。小学时期是一个人成长过程中比较贪玩的时段,在太庙里玩过多少次,张友尚已经无法统计了。我们可以想见,太庙里只要能落脚的地方,都留下了他稚嫩的足迹。时至今日,太庙仍然是北京一个重要的景点。

太庙旁边就是中山公园,原是明、清皇帝祭祀土地神和五谷神的地方,即所谓的社稷坛,1914年辟为中山公园。由于孙中山先生逝世之后曾在此停放遗体,为纪念这位伟人,后来将此地改名为中山公园。

中山公园内古柏成林,大多是明代所栽。其中有7株挺拔参天,要三四人方能合抱。形态各异的古柏相传为辽时种植,迄今已逾千年。还有一株槐树与柏树相抱而生,称“槐柏合抱”,至今仍枝繁叶茂,蔚为奇观。在公园的东边,在松柏苍翠、杉竹相映中,点缀着松柏交翠亭、投壶亭、来今雨轩等景点。

如果说太庙里感觉比较严肃的话,那中山公园里就可以放松地玩耍了。特别是周末的时候,张友尚就会与父母或者小伙伴们一起,或追逐嬉戏,或驻足赏花,阵阵欢笑声伴随着童年的快乐时光。

远一点的公园中最漂亮的要数北海公园了。这座中国现存最古老、最完整、最具代表性的皇家园林,给他留下了深刻的印象,以至于耄耋之年的张友尚在回忆儿时北海公园里游玩的印象时,仍清晰地记得当时的情景,他说:“北海公园风景优美!”

颐和园自然是北京最为著名的公园,是中国四大名园之一,比北海公园、中山公园大得多了。由于父亲张孝骞工作繁忙,更重要的是颐和园离家比较远,需要专门坐车去,而当时交通并不方便,所以父母带儿时的张友尚去得比较少。不过,由于父亲当时颇负盛名,在北平有一些有车的朋友,在

朋友空闲之余,张孝骞也会带着子女搭着朋友的小轿车去颐和园游玩。这座拥有多项世界之最的皇家园林自然让张友尚流连忘返,不过这样的机会在他的记忆中是屈指可数的。

如果说去颐和园游玩是机会难得的话,那么去西山八大处公园就是难上加难了。八大处公园位于北平西郊风景区,因公园里有8座古寺而得名。八大处公园地处太行之西山余脉,翠微、平坡、卢师三山之间,方圆332公顷,三山呈环绕状,形似一把巨大的太师椅,形成了八大处特有的冬暖夏凉的小气候。得益于这种特有的小气候,八大处的自然风景绮丽动人,四季风景如画:春天,满山遍野的杏花、桃花、迎春、连翘等纷纷盛开,团团簇簇,煞是好看;夏天,峰峦叠翠,苍秀清雅,鸟啼鹃啭,流泉汨汨;秋天,十多万株黄栌、火炬、元宝枫等各种红叶树种,秋霜过后,满山流丹,处处好看;进入寒冬,银装素裹,积雪凝素。

八大处公园的美景固然令张友尚喜欢,不过,令他记忆犹新的是骑毛驴。有一次,父亲的朋友开车带他们去八大处公园游玩。张友尚被公园里的毛驴吸引住了,从小在城里长大的他对毛驴感觉很新奇,更何况还是“第一次亲密接触”毛驴!在大家的鼓励下,他壮着胆子骑了上去。刚骑上毛驴时,他还感觉有些害怕,不过性情温顺的毛驴乖乖地驮着他走了一会,儿时的张友尚也就慢慢地适应了。骑毛驴与坐小轿车相比,还别有一番滋味呢!

身为著名医学科学家、教育家的张孝骞还是一位戏迷。白天,他在医院里忙碌,晚上,他喜欢带着子女们一起去听京戏。作为医生,张孝骞在医院里神经一直处于紧张状态,而听戏是一种很好的放松方式。而且,20世纪30年代的北平,京剧空前兴盛,听戏成了非常流行的消遣娱乐方式,因此当时有很多的戏院可供选择。他们去的最多的是位于王府井东安市场北端的吉祥大戏院,是北平当时最著名的戏院之一,创建于1906年,谭鑫培、杨小楼、梅兰芳等人都曾来此登台献艺。稍远一些的中和大戏院,以及后来修建的长安大戏院,也是张孝骞先生和子女们听戏的好去处。

张友尚与父亲听得较多的是北平的2个科班,一个是富连成科班,一个是戏曲学校的科班。富连成科班培养了一批对后世产生深刻影响的艺

术大师,可谓是人才荟萃、龙吟虎啸的科班,甚至有人把它称之为京剧界的“黄埔军校”,其影响可见一斑。当时登台演出的大多是一些年龄很小的学生,票价也比较便宜。戏曲学校的科班跟富连成科班性质类似,也是很多小孩子在演戏,在这些小演员中后来有许多人成为中国很有名的戏剧演员。当时的戏剧大部分是根据中国古典名著比如《三国演义》等编演的,小时候听戏的经历对张友尚了解中国历史与学好古文等都起到了一定的作用。

可能正是出于对京剧的喜爱,同时也是为了培养孩子的音乐爱好,张孝骞先生在儿子张友尚上小学五年级的时候,专门请了一位老师教他拉京胡。京胡于清乾隆年间在胡琴的基础上改制而成,因为其主要用于京剧的伴奏而得名。京胡具有神奇而响亮的音色,能在润腔韵味上与演员的嗓音、唱腔熨帖地结合,完美地体现出京剧原汁原味的特色,因此是京剧必不可少、不可替代的伴奏乐器。

拉京胡的老师白天在戏园子里伴奏,晚上就到家里来教张友尚拉京胡。京剧前面有过门,唱几句之后,又有一个过门,所以学京胡既要学过门,还要学伴奏。京胡的伴奏方法变化多样,有“繁简、高低、节奏、力度、装饰”等变化对比,而且通常还需要几种方法的联合使用,才能体现整体的艺术风格^①。而且,京胡是比较独特的乐器,要达到较高的境界相当困难。从小学五年级到六年级,张友尚学拉京胡不到2年,只能说仅仅是入门训练。不过,万事开头难,小时候学习京胡以及听戏的经历,慢慢地培养起来他对京胡演奏的喜爱,以至于后来一直坚持练习,一拉就是数十年,持续至今。直到张友尚上大学的时期,他才慢慢地领悟到了拉京胡的真谛,演奏水平自然也更上层楼了。另外,京戏的乐谱不是简谱,是工尺谱,在一定程度上可以说是折射出了中国传统文化的某些特色。在学习京胡的过程中,张友尚也逐渐体味到了中国传统文化的独特魅力,这也是激励他坚持下来的原因之一。

^① 王彩云:《京胡在京剧中的伴奏手法》。《乐器》,2010年,第12期,第42~45页。

奔波的中学时期

举家南迁

1936年,张孝骞一家还住在北平。不过,他当时已经接受了湘雅医学院的邀请,准备放弃协和优越的工作条件,回母校主持工作。因为当时的湘雅医学院院长王子玕要调往江西,任中正医学院的院长,在离职前,他希望张孝骞能回到湘雅医学院主持工作。出于对母校的热爱,张孝骞接受了这份沉甸甸的邀请。1936年底,他结束了在协和的工作,开始做返回母校的准备。

1937年7月7日,日军在卢沟桥悍然进攻中国军队,炮轰宛平城,两国军队发生激战,北平也危在旦夕。日军占领北平后,当时日、美两国尚未宣战,协和医院还能照常开门应诊,但张孝骞不能容忍在日军铁蹄之下做“顺民”,于是决定举家南迁。

原本从北平到长沙可以先走平汉路,即北平到汉口的铁路,再走粤汉路,从汉口越江到武汉。但是,“七七事变”爆发以后,日军把北平南边的一些地方给占领了,就没办法走平汉路了。局势紧迫,全家人只能绕道从北平坐火车到山西大同,走平绥线,即从绥远(内蒙)到呼和浩特的铁路;再从大同坐敞篷车,越过雁门关到太原;再从太原坐火车,走正太线,到了石家庄,从石家庄再走平汉路到了长沙。之所以到了石家庄能走平汉路,是因为石家庄还没被日军占领,而当时石家庄北边和北平南边的一些地方已经被日军侵占了。从图1-2中,我们可以清楚地看到,张孝骞先生一家的确是在北方绕了一个圈子,到石家庄再南下。

从北平到长沙,时而火车,时而汽车,一路车马劳顿,当中的艰难自不待言。当时的张友尚已小学毕业,对一路上的所见所闻印象十分深刻。而且,旅途的颠簸是年幼的张友尚从未经历过的,与他在北平无忧无虑的生活形



图 1-2 张孝寨一家南迁线路

成了强烈的反差,使他第一次真切地感受到了人生的艰辛与无奈。数十年过去了,至今说起当时的经历仍然如同回忆昨日之往事。或许一路上看到旧中国落后的面貌使这颗年幼的心灵颇受刺激,张友尚高中毕业后并没有

子承父业选择医学,而是试图走“实业救国”之路,去选择了化学工业。

雅礼中学

经过一路艰辛到了长沙之后,张孝骞先生受命于危难之际,担任母校湘雅医学院教务长、院长,马上开始了繁忙的工作。当时,张友尚正赶上要上中学,学习自然是不能耽误的,不过,应该选择哪一所中学呢?

张孝骞先生工作的湘雅医学院是由美国耶鲁大学的部分校友发起的雅礼会创办的,1914年正式成立。而雅礼中学也是由雅礼会创办,于1906年成立,比湘雅医学院还要早。所以,张孝骞先生对雅礼中学并不陌生,对这所学校的办学质量也是素有耳闻、深信不疑的。

20世纪30年代前期是雅礼中学发展的黄金时代。当时学校“占地七十万方尺。校内遍植花木,风景宜人。校外修有马路,交通便利。全校距城市虽近,然无尘嚣之气,求学最为适应。”到1936年,学校的教学条件已经相当完备。教学楼、学生宿舍楼、图书馆、食堂、科学馆、礼堂、操场、淋浴室、运动场等应有尽有,还有其他建筑正在筹建之中。所以,无论在学习方面,还是生活方面,学校之设备均能充分满足学生之需要^①。

当时进入雅礼中学是需要考试的,要考进也并非易事。比如,1935年,报考人数为录取人数的7倍以上。由于张友尚在北平孔德小学已经接受了良好的小学教育,知子莫若父,张孝骞先生认为他考进雅礼中学也并非难事。于是,张友尚报考了雅礼中学,考试的内容也主要是小学的一些基本课程。结果,张友尚没有让父亲失望,他还真考上了!当然,雅礼中学收费不菲,所收学费、住宿费和杂费可能是当时长沙市最高的。但是,由于学校所收费用完全用于改善学习和生活,所以张孝骞认为还是物有所值,于是,张友尚开始了在长沙的中学生活。

当时雅礼中学开设的课程体系相当完备,包括国文课,英语课,数学、物

^① 赵厚懿:《雅礼与中国:雅礼会在华教育事业研究(1906—1951)》,山东教育出版社,2008年,第160~162页。

理、化学、生物等理科课程,体育课,历史与地理课,音乐、美术等课程。虽然是一所教会学校,但学校对国文教学是相当重视的,国文课程内容繁多,学生要花大量的时间去学习。英语课是雅礼中学的特色与强项,教师以外籍教师为主,主要是耶鲁大学的毕业生,这在当时是很少见的。而且,教学方法也别具一格。当时雅礼中学的英语教学一直采用“直接教学法”,即“英语老师不讲,也有的不会讲中文,教课全靠做手势来讲解,”学生“在没有中文讲解的情况下学习英文,省掉了脑子里的转化”,也就是强调用英语进行思维活动。同时,也特别强调学生的正确发音。这些特色对年轻的张友尚影响深远,可以说是受益终生,以至于他回忆自己在雅礼中学的学习时期时,特别强调“雅礼中学所有的课程中,要数英文最好!”^①

另外,体育课也是学校的强项,数十年长盛不衰。体育课的教学包括体育正课、晨操和课外运动,形式多样,内容丰富。雅礼中学的足球是远近闻名的,甚至成为学校的“校球”。当时初中生踢小皮球,高中生踢足球,高中的足球队还经常和美国水兵的足球队一起比赛。因为当时湘江停有美国的军舰,水兵们闲暇之余就来和学生比赛踢球。欣赏足球比赛也是张友尚和同学们在紧张的学习之余的一大乐事。不过,张友尚最喜欢的体育项目是游泳。当时学校已经拥有一个游泳池,张友尚就在这里喜欢上了游泳,数十年坚持不懈,近90高龄时仍坚持游泳。

在张友尚入学的时候,雅礼中学的师资队伍可谓一流。根据1936年的数据统计,教员当中美国教员有7人,占总数的22%,中国教员占78%。更重要的是,当时的教师大多年富力强,平均年龄仅35岁左右,总体学历较高,教学经验丰富,正值人生大干事业的黄金时期。学校优秀的教师队伍给年轻的张友尚留下了非常深刻的印象,在回顾自己这段学习经历时,他由衷地赞叹道:“雅礼中学的老师是非常出色的!”

不过,由于学校的特殊性质,学校的教育自然渗透着美国色彩。比如,每一个学生进雅礼后,都要受到所谓的“雅礼精神”的教育。入学第一周是进行一套礼仪训练,学习叩门、会客、把痰吐在手巾里包起来,替女士提皮

^① 张友尚访谈,2012年3月1日,上海。资料存于采集工程数据库。

包,等等;一些美国教员,还有一些从美国留学回来的中国教员,自觉不自觉地向学生宣扬“美国生活方式”和“美国文明”,如此等等,不一而足。中学阶段是一个人的人生观、价值观形成的关键时期,雅礼中学的“崇美”教育思想对张友尚产生了很大的影响,以至于会影响到在大学学习期间的选择,这个问题留待下一章中详述。

雅礼中学的学习生活是愉快而舒适的,也使得张友尚学到了一些终生受用的东西。张友尚这样总结自己在雅礼的学习经历,他说:“尽管在雅礼中学的时间比较短,但是它为我以后的学习工作打下了一个良好的基础。”^①可惜的是,他只在这里学习了一年,就不得不再次随家人继续南迁。

西迁贵阳

1938年,日本侵略势力沿着平汉路继续向南推进,长沙已岌岌可危,加上日军飞机还不断飞来轰炸,湘雅医学院已经无法在长沙生存下去了。担任院长的张孝骞先生深感责任重大,他多方联系,筹划学校内迁。经过一番深思熟虑之后,他决定把学校迁到桂林去。可是,湘雅医学院是受雅礼会资助的,属于私立性质,而美国人不同意南迁。当时有一位美国代表,英文名叫Green,中文名叫故人,他坚决反对学校内迁。他认为,日本人是跟中国人打仗,美国人保持中立的态度。他甚至天真地认为,只要在医院楼顶刷制大幅美国国旗,日本飞机便不敢来轰炸。张孝骞自然不理睬这种幼稚的想法,力主学校内迁。可是,他调动不了湘雅医院,当时医院已决定迁到离长沙不远的地方。一所医学院,如果没有附属医院,教学工作将难以开展。就在此时,张孝骞得知中央医院已由南京搬迁到了贵阳,而中央医院的院长沈克非是他在协和的老同事。经过协商,中央医院同意为湘雅医学院提供教学服务。于是,张孝骞决定把湘雅医学院迁到贵阳去。

1938年9月,张友尚随着父亲迁校的大军来到了贵阳。刚到贵阳的生活是非常艰苦的。由于没有校舍,只好暂借贵阳医学院的一部分空余教室

^① 张友尚访谈,2012年3月1日,上海。资料存于采集工程数据库。

上课,师生员工只能安排在一些分散的民房内。张孝骞一家就租住了城内的民房。虽然当时贵阳处于抗战后方,但并不太平,时时遭受日军飞机的空袭。那时还没有防空警报,人们只能用最原始的方式预警。每当有敌机来袭时,人们就在东山顶悬挂红灯笼。

1939年2月4日,日本飞机轰炸贵阳,投下的燃烧弹将半个贵阳化为灰烬。当时由于没有防空洞可以躲避,张孝骞全家就在饭桌上放了很多棉袄,飞机来袭时就躲在饭桌底下。有一次,一颗重磅炸弹正好落在家里,万幸的是炸弹没有爆炸,惊恐中全家连夜撤离,搬到贵阳南郊的次南门外。当时次南门外有少量湘雅医学院新盖的校舍,勉强可以居住。那里原是湖南人在贵阳办的长沙义园。过去,湖南人在贵阳去世之后,就葬在长沙义园。后来,由于湘雅医学院在那里上课,人们就称之为湘雅村,这就是现在贵阳湘雅村的来历。

虽然新建了一些校舍,但仍然不够用。另外,由于战区学生前来就读的人数日益增加,更使得学校难以应付。这些学生不但交不起学费,甚至连生活费也没有。在这种情况下,张孝骞一方面东奔西走,尽可能争取多方的援助,另一方面号召学生艰苦奋斗,自力更生。张孝骞身为一校之长,更是身先士卒,带头克服困难。他住的茅草房,就是在别人的帮助下自己亲自动手盖起来的。在这样的条件下,生活自然是非常清贫的。张友尚还清楚地记得,那时上学几乎没有什么零花钱。

中大实中

到了贵阳,也得坚持上学啊!在抗日战争前,全国就有“四大名中”之说,即上海中学、扬州中学、南开中学和中央大学实验学校。碰巧的是,就在张友尚随家人一起来到贵阳之后,中央大学实验学校也迁到了贵阳。本来张友尚已经进入了贵阳达德中学学习,但是像中大实中这样的好学校搬到了贵阳,张孝骞显然是不会放过的。于是,张友尚很快又考进中大实中,开始了全新的学习生活。

1. 神圣劳动

中央大学实验学校的前身是张之洞创办的三江师范学堂的附属中学堂,历经变化之后,1928年改为国立中央大学实验学校,包括幼稚园、小学和中学。抗战期间,学校也是颠沛流离,先是迁到安徽屯溪,接着又迁长沙,1938年又迁到贵阳,1941年7月改名为国立十四中学。

中央大学实验学校(因为张友尚就读的是中学部,以下简称中大实中)有首校歌,歌词内容深刻,现摘录如下:

神圣劳动,小工人爱做工;神圣劳动,小农夫爱耕种;神圣劳动,小兵丁爱运动。为甚读书,为甚读书,为补助劳动。神圣劳动,美术的意志工;神圣劳动,音乐的意味浓;神圣劳动,科学的理无穷。为甚读书,为甚读书,为吾人类大众。

这首歌是我国伟大的教育家陶行知先生作的词,从中我们可以看到当时学校对“神圣劳动”的看重。每个学生进校报到时,除了录取手续和简单行李以外,必须有一把锄头,用来开山修路、种植树木和蔬菜,这是很特别的。入学后每个学生要耕种一小块土地,随季节的不同,种上玉米、南瓜、向日葵或是豌豆、蚕豆、番茄、白菜等,种地是劳作课的一项内容,而且劳作课是主科,不及格是要留级的。在作物栽种和生长过程中,老师经常会带着大家赤脚挑水、担粪、锄草、施肥,并从中检查和打分。这既让学生认识了作物的生长,增加了生物学的感性认识,更重要的是让学生懂得了劳动是人生当然之事。张友尚在孔德小学培养起来的勤于实践的能力在这里也得到了很好的巩固和加强,使得他养成了亲自动手做事的习惯,这对于他后来从事科学研究大有裨益。

2. 课程学习

抗战以前,江南就是我国办学的先进地区,中大实中继承了江南著名中学的优良传统,学校教师也以中大实中的老教师和流亡而来的优秀教师为主。他们专业基础扎实,教学经验丰富,既重视课堂教学,又要求学生养成治学严谨的风气。英语课程全用英语教学,从来不用中文。学校采用的课

本是当时质量较高的教科书,高中部的数、理、化老师都常用英语授课,加抄英语笔记,作业和考试也常用英文出题和回答,甚至历史课也是如此。这在当时科技落后、缺乏中文科技教科书的情况下是非常必要和可取的。而且,更重要的是,为学生将来进行国际交流,更快地掌握学术信息打下了坚实的基础。

张友尚也得益于中大实中的英文授课方式,他后来拥有扎实的英文功底,与在中大实中的训练是分不开的。正是因为他从中学开始奠定了扎实英文基础,使得他在以后的科学研究中能够更快地把握学科前沿,更便利地与国际同行交流,在国际学术界展示中国科学家的风采。相关内容在第六章中详述。

当然,张友尚对英语的擅长与爱好,与父亲张孝骞先生的教导也是分不开的。张孝骞的英文非常好,当年他在湘雅医学院学习的时候,当时的课程就是用英语讲授的。后来他在北京协和医学院工作时,1927年和1933年曾两次由协和医学院选送至美国约翰·霍普金斯大学医学院、斯坦福大学医学院进修,从事医学研究。所以,张孝骞特别重视英语的学习,对子女的英语学习也非常重视。在张友尚中学期间,每当寒暑假,父亲都会亲自为他和弟弟补习英语。张孝骞经常让他们写英语作文,写好之后,亲自批改纠正。张友尚对父亲的英语水平非常佩服,他回忆说:“我认为我父亲的英文水平,比我们这一辈的还要好!”^①

在学校的熏陶和教育下,在父亲的指导与帮助下,张友尚的英语水平自然比一般的同学要好得多。在学校里,每个班都要办墙报,张友尚喜欢把一些英文的文章翻译成中文,充实班级墙报的内容。他翻译过类似于《读者文摘》之类的小文章,还尝试着给《贵州日报》投稿,并被录用发表了。这些经历无疑提高了他的英语水平,增强了学习、应用英语的自信。

中大实中除了重视英语之外,学校的硬件也是相当不错的。学校的图书仪器设备,随中央大学一并运存重庆,之后由实验学校许恪士主任运到贵阳,使得中大实中成为在西南后方图书仪器设备最为充实的中学。生物、物

^① 张友尚访谈,2012年3月1日,上海。资料存于采集工程数据库。

理、化学等课程都有实验课,这在当时是少有的。

在中学教师当中,化学老师韩金鉴对张友尚影响最大。在讲元素周期律时,韩金鉴用谐趣和具有联想的顺口溜教大家背周期表,使那些死板难记的元素变得活泼有趣,给大家留下了深刻的印象。他不但讲授化学原理,还充分利用学校的实验条件,指导学生自己动手做实验,甚至还带领学生去化工厂参观,以印证课堂上学过的工艺流程。更为难能可贵的是,韩老师在课堂中还穿插介绍许多著名化学家的生平,以及他们的学术思想的演变。这可能是科学史融入中学教育的最早的教学实践。

韩金鉴的化学课对张友尚的影响是相当深远的,张友尚在回忆这段学习经历时说:“上中学的时候,化学老师讲课非常精彩,因此我对化学比较感兴趣。”^①张友尚中学毕业时之所以选择化学工业,与韩金鉴的影响是分不开的。一位好的老师会影响学生的一生,这句话在张友尚身上得到了印证。

学校还制定了严格的规章制度,为营造优良的学风建立制度保障。比如,校规规定,在校男女不许谈恋爱。学校的升留级制度非常严格,只要主科一科和副科一科不及格就留级。这样极大地调动了学生的竞争意识,促进了优良学风的形成,也促进了学生的流动和淘汰,留下了最优秀的学生,保证了教学质量。学校的严格管理加上教师的辛勤教学,中大实中取得了骄人的成绩。比如,1940年,当时报纸上曾通报大后方中学投考的升学率名次,中大实中名居首位。1943年,贵州全省高中毕业班学生云集贵阳统一会考,前10名全是该校的学生。

由于学生全部住校,清早起床洗漱完毕,早餐前后就可以看到校园内到处散布着学生在朗诵英语或背诵其他课文,直到上课之前,遍布各处的学生才突然消失。晚上,教室里灯火通明,然而却是静悄悄的,这是学生在复习白天的功课,或者演算练习题,每一间教室都经常有教师在巡回视察或答疑。在这种优良学风的影响下,张友尚自然不甘落后,如饥似渴地学习各门功课。

3. 校园生活

学校管理是非常严格的,从早起床、早点名、升降旗、上下课、三顿饭直

^① 张友尚访谈,2012年3月1日,上海。资料存于采集工程数据库。

到晚自习、晚点名、熄灯就寝,全以吹号为准,集体行动。宿舍里房间很大,双层木床每间可容一两百人,里外十分整洁,床上都用雪白的被单罩好,被子四边用手或“内务板”(两块有把手的木板),做出或夹出笔直的线条和棱角,像一块块长方形的白豆腐,每天派专人检查“内务”,要求十分严格。

学校的生活是比较艰苦的。早餐是稀饭和煮黄豆,中晚餐是糙米干饭和一两个菜,一般是白菜、豆腐、茄子、胡豆,只有月底或逢年过节加菜时才有红烧肉吃。张友尚家在本地,有时从家里还带点“好菜”,通常两三顿就被大家“有福同享”了。

早晚洗漱甚至洗澡通常都是在河边,只有女生可在宿舍享受一些热水。清澈明亮的南明河是师生的天然洗漱浴室,夏天固然可在其中嬉戏游乐,但严冬却令手足冻僵,不过却可以锻炼人的体魄和意志。

学校的生活条件虽然艰苦,但校园的生活内容却是丰富多彩的。迁校时,南京原有的一大套乐器都带到贵阳了,包括大号、小号、大鼓、小鼓、单簧管、双簧管等,一应俱全,应有尽有。在当时逃难时,交通十分困难的情况下,能这样珍惜乐器,不辞辛劳地跋山涉水长途搬运,的确是难能可贵。如此全面的乐器,在当时大后方的学校里也是绝无仅有的,对于丰富校园生活的重要作用是无可替代的。

有了乐器,自然就可以组织军乐队了。学校专门选拔学生组成了军乐队,由薛人仰老师领导,并聘请贵州省政府乐队队长来指导训练。1939年军乐队首次亮相,率领着步伐整齐的队伍,前进在山城的大路上,活泼明快的进行曲震荡回响,轰动一时,学生随队前进,十分精神。此后军乐队还多次参加全市检阅、运动会等活动,十分鼓舞人心。这些都给年轻的张友尚留下了深刻的印象,至今记忆犹新。

当然,令张友尚最喜欢的可能是师生共同组织的“鞍光平剧社”了。赵泽寰老师拉得一手好京胡,还有席瑶光老师和罗福照同学共同排练了《武家坡》《空城计》《六月雪》等节目,先后在食堂演出^①。由于张友尚喜欢拉京

^① 陈工:《全国四大名中之一在贵阳:记抗日战争时期在贵阳的原国立十四中》。《贵阳文史》,2000年,第3期,第46~49页。

胡,在北京也培养了对戏剧的爱好,所以经常参加这些演出活动,有时还登台演出。高雅的艺术使得艰苦的校园生活并不显得单调乏味,反而充满了青春活力,催人奋进。

4. 童子军

1927年4月,南京国民政府成立后,在初等、中等和高等教育中实行“军事训育”,指出“训育之实施,应根据团体化、纪律化、科学化、平民化、社会化的原则,使无处不含有三民主义的精神,”要普遍实行军事训练,推广军事化管理。1年后,第一次全国教育会议通过了《高中以上学校军事教育方案》,确立了高中以上学校的军训制度;对于初中和小学则进行童子军训练,经教育部规定为初级中学必修科,凡年满12岁的男女少年均得参加中国童子军。

南京国民政府制定的中国童子军教育纲领既借鉴了西方童子军教育的基本原则,又结合了中国传统文化中的优良品质和美德。中国童子军以儿童自知警惕,服务他人为最大快乐,以“准备”“日行一善”“人生以服务为目的”三语为铭言,在童子军规律中规定了诚实、忠孝、助人、仁爱、礼节、公平、服从、快乐、勤俭、勇敢、清洁、公德共12条原则,强调“为人之道旨在诚实,无论做事、说话、居心,均须诚实不欺”“对国家须尽忠,对父母应尽孝”“每日至少行一善”“对人须有礼貌,凡应对进退,均应合乎规矩”“义所当为,毅然为之,不为利诱,不为威屈,成败在所不计”等等。^①

在张友尚读初中的时期,童子军已成为初中的必修科,而且课程标准规定为每周4小时。在雅礼中学学习时,张友尚就跟其他同学一起,在学校住宿,那时全校学生都是童子军的一员。在他的印象中,组建童子军的目的就是教会学生怎么去帮助别人、关心别人、为别人做好事。另外,童子军的训练也培养了学生的集体生活能力。到了一定阶段以后,童子军就要去艰苦的地方露营,自己搭帐篷,挖灶做饭,这就培养了学生独立生活的能力。而且到了晚上,一个队的童子军可能到另一个队去偷营,也就是偷他们东西。所以到了晚上,大家要防止其他队的童子军来偷营,这就训练了大家的警惕

^① 徐娟:《试评1927—1937年南京国民政府的童子军教育》。《纪念〈教育史研究〉创刊二十周年论文集(10)》,2009年,第581~586页。

性和警觉性。

在贵阳,中大实中童子军的历史是最为久远的。当时每个学校的童子军要编成团,中大实中是第二个成立的童子军,番号是“第二团”。当时由于是抗战时期,所以童子军的训练有许多是关于抗战的课程,比如救护、炊事、测量、制图、探险、军步、侦察、木工、射击,等等。这些军事方面的训练对于学生掌握一些基本的军事技能颇有帮助。童子军训练一段时间之后要接受校长和老师的检阅。由于中大实中有军乐队,所以检阅显得更为气派。数十年过去了,张友尚还清楚地记得,检阅时军乐队走在检阅方阵的最前面,童子军们踢着正步,从检阅台前非常整齐地走过。有时由于各种原因也举行类似的活动。

在抗战期间的童子军经历激发了张友尚的爱国热情和民族意识,提高了他的生存能力和独立自主的能力,同时也培养了团队合作精神。这些素质对于他以后从事科学研究都是非常重要的。

高中的军训在一定程度上可以说是童子军的延续,并没有多少值得回忆的事情。但是,张友尚在1943年从中大实中高中毕业后,参加贵阳市高中毕业生三青团夏令营受训时,曾集体加入三青团。虽然他只是一般三青团员,但这竟然成为他“文革”期间遭受迫害的原因之一,具体情况在第四章中展开论述。

5. 体育锻炼

章祖愈是中大实中的体育教师,也是张友尚的班主任。章祖愈老师是一位运动健将,跳高可以跳到一米六六。章老师还擅长排球,也是一位排球健将,每天早上,他都带领全班同学练习排球。所以,张友尚在中大实中打排球的时间最多,还经常参加班级之间的排球比赛,通常都会取得冠军。章老师除了对学生进行实战训练之外,也会讲授一些理论知识。他后来还编译了好几部苏联的体育著作,在体育理论方面颇有建树。年轻的张友尚不但经常在老师的带领下参加各种体育锻炼,还掌握了不少理论知识,对他以后养成科学的锻炼习惯是至关重要的。

除了排球,张友尚还喜欢打篮球、乒乓球和跑步。中大实中经常举行田径运动会和其他体育比赛,张友尚还参加过百米短跑比赛。原来在雅礼中

学喜欢的游泳项目,在这里却只能在学校边上的南明河里去锻炼了,因为中大实中由于条件所限,没有游泳池。刚开始他还很喜欢去河里游泳,可惜有一次不幸感染了中耳炎,而且比较严重,还住了院。所谓“一朝被蛇咬,十年怕井绳”,此后张友尚就很少再去河里游泳了。不过,他对游泳的爱好却并没有由此放弃,而是暂时放了下来,等到中学毕业之后上大学时,又重新延续下来,持续至今。

中学阶段对于一个人的行为养成是至关重要的。在中大实中,张友尚不但学到了科学文化知识,也培养了对体育运动的热爱,养成了体育锻炼的习惯,使得他后来在繁忙的学习和科研中能够拥有强健的体魄为支撑,这也是张友尚在中大实中最重要的收获之一。

6. 选择化工

时光飞逝,不知不觉间张友尚已经从初来贵阳的小个子初中生,长成为一个大小伙子。到了高三下学期,他面临着选择大学以及专业的问题了。

张友尚的父亲是一位著名的医生,也是一位杰出的医学教育家,二姐和弟弟都先后选择了医学,都毕业于父亲的母校——湘雅医学院。父亲自然希望子承父业,但是,张友尚最终没有选择医学,而是选择了化工,可能主要有3个方面的原因。

最主要的原因可能是受化学老师韩金鉴的影响。正是通过韩老师的课程,张友尚感受到了化学的无穷魅力,培养起了对化学的浓厚兴趣。兴趣是最好的老师,正是出于对化学的爱好,使得他在中学毕业时,首先考虑报考化学专业,而不是父亲希望的医学。

第二方面的原因是张友尚的爱国热情以及当时颇为流行的“工业救国”思想的影响。当时处于抗战时期,学校历经战火,多次辗转来到贵阳,许多学生和教职工都是被迫背井离乡,从风光秀丽、物产丰富的江南来到云贵高原的,所以大家都怀着对日本侵略者的深仇大恨。老师在讲台上也是谆谆教育学生要发扬“国家兴亡,匹夫有责”的爱国精神,认真读书以后担负起救国之重任。张友尚亲身经历了从北京到长沙、从长沙到贵阳的多次搬迁,亲眼目睹了旧中国落后挨打的悲惨境遇,他迫切地希望国家能强大起来,不再受外敌侵略。国家要兴旺发达,工业是基础,当时社会中也广为流传工业救

国的思想,因此,张友尚认为国家迫切需要工程师这类人才。出于对化学的兴趣,张友尚希望自己能够从事化学工业方面的工作,为国家的富强贡献自己的力量。

第三方面的原因是父母的宽容和支持。张友尚的母亲是一位家庭主妇,可能她感觉自己的丈夫从事医学太过辛苦了,丈夫对病人的高度责任心使她觉得学医责任重大,医生误诊了病人是人命关天的大事。所以,当儿子说起不愿意学医,而喜欢化工时,母亲非常支持,她并不希望家里所有的子女都去从事医学。张孝骞对儿子的选择有些失望,作为父亲,他当然希望儿子选择他所热爱的医学。张孝骞虽然感到很惋惜,但他还是尊重儿子的选择,鼓励他既然愿意选择化工,就好好地追求自己的梦想吧!

既然要学化工,应该选择哪一所学校呢?当时浙江大学的化工系是全国非常知名的。1927年4月,浙江大学化工系成立,成为中国第一个化工系,第一任系主任是我国化工教育先驱李寿恒教授。1941年,经当时的民国政府教育部批准,浙江大学化工系成立了化工研究所,成为我国第一个高校中的化工研究所,并正式招收研究生,也是我国最早招收研究生的化工学科。所以,张友尚决定报考浙江大学化工系。

当时的高考是全市统一进行的,主要考查中学所学的课程,比如数学、物理、化学、中文以及英语等,与现在的高考从形式到内容似乎都差不多。不过,中大实中学生成绩优异,历届很多学生考上当时的名牌大学,如西南联大、浙江大学、唐山交大、中央大学,等等。正是出于对中大实中的信任,这些名牌大学经常会来索取高三学生的成绩单,一经选中,即可免试入学。当时,张友尚已经被浙江大学选中,学校也准备将他保送到浙江大学。但是,他最后还是参加了高考,并顺利通过考试,如愿以偿地进入浙江大学化工系,开始了全新的学习生活。当时浙江大学大约是以报考学生1/10的比例择优录取新生,张友尚能考入浙江大学,也足见他当时中学学习之努力,成绩之优异。

第二章

大学生活与早期的研究工作

张友尚在浙江大学学习时的条件是相当艰苦的,但学校雄厚的师资力量、优良的学风使张友尚受益无穷。大学毕业后,张友尚在湘雅医学院生化科做助教,在任邦哲的影响下培养起了对生物化学的浓厚兴趣。

战乱中的大学生活

艰苦的环境

1937年7月7日,抗日战争全面爆发。同年8月13日,中日淞沪会战打响,战火很快波及浙江。浙江大学根据国民政府的指示,700多名师生在校长竺可桢的率领下,被迫于1937年11月开始从杭州往内地西迁。先后经过浙、赣、湘、粤、桂、黔6省,四易校址,于1940年初,行程近2600多公里,到达贵州的遵义和湄潭,在这里获得了相对安定的环境,并坚持办学长达7年之久。

浙大的西迁,使偏远的黔北一时汇聚了中国知识分子的一代精英,遵义

一时间成了一座“大学城”。浙大教师胸怀报国之志,以“教育救国、科学兴邦”为己任,以“薪求真理、培育人才”为目标,汇聚在“求是”精神的大旗下,力克千难万险,潜心科学研究,取得了一批丰硕的科研成果,培养出一代蜚声中外的优秀学子,使浙大一时崛起成为中国著名高等学府。

在遵义的短短7年间,浙江大学由西迁时的3个学院、70名教授、572名学生,发展到7个学院27个系、201名教授、2171名学生。这段时期是浙江大学发展最快、成就最为辉煌的时期之一。1944年,英国皇家学会会员、英国驻华使馆科学参赞李约瑟博士先后2次到浙江大学考察、交流、演讲。1945年,他在英国的《自然》杂志上发表文章表述了他对浙江大学的深刻印象:“在重庆与贵阳之间一个叫遵义的小城市里,可以找到浙江大学,这是中国最好的四所大学之一。”“在遵义之东75公里的湄潭,是浙江大学科学活动的中心。在湄潭,可以看到科学研究活动一片繁忙紧张的情景。”^①

李约瑟在遵义、湄潭访问浙江大学期间,对浙大师生在偏僻的山区和极其困难的条件下,保持浓厚学术研究氛围,取得许多高水平研究成果,十分惊叹。他在为浙大师生作“战时与平时之国际科学合作”的讲演时,把浙大与他所在的英国剑桥大学相提并论,称誉浙大为“东方剑桥”。

当时浙江大学的确是中国抗日大后方文化和科学的优秀摇篮。当时浙大有“三多”和“一好”。所谓三多,即图书、仪器设备和名教授多;一好,即校风学风好。

浙江大学在遵义发展固然很快,名气也很大,但条件还是相当艰苦的。遵义地区虽是战时大后方,这里没有被日机轰炸过,但战时法币贬值,物价飞涨,中国人民的衣食住行都“一无是处”,遵义也不会例外。这个山区小邑,早已是沦陷区同胞在黔的避难之地。地区人口由1937年的223万增至1940年的237万,平添了14万人,主要集中在城镇。米珠薪桂,生活日趋困难。现在的遵义市区所在,当时已有陆军大学、军官外语班和步兵学校迁入,加上浙大师生和避难外来人口,遵义城的人口成倍上升。随着抗战进入

^① 杨军昌:《“文军长征”——浙江大学办学于贵州遵义、湄潭》。《教育文化论坛》,2010年,第6期,封里。

艰苦阶段,物资奇缺,生活极为困难。

当时教授们大多租住民房。一家人住一两间屋,瓦木结构,没有电灯和自来水,冬冷夏热;桌几床铺将就借用,为数也不多;下雨时泥泞屋漏,也是司空见惯之事。上课教室远,要走几条街,没有任何交通工具。学生们住在大宿舍里,双人上下铺,自习多有坐在床上的;自习桌子很小,用桐油灯照明,灯油也不多,有的学生为多一点自习时间,经常两人合点一盏灯以节约用油^①。特别是江浙沦陷区来的一些同学,家乡沦入日本人之手,经济上失去了家庭的接济。国家给这些学生发贷金,但为数甚微,加上通货膨胀,这笔贷金只能够支持最简单的伙食,除米饭之外几乎没有什么菜。有的有些额外收入,就餐时向零售摊买一块两寸见方的大肉片就是美味佳肴;一两个月能到小面馆吃上一大碗肉面,就算是过节了。

由于遵义城区校舍不够全校师生使用,1940年夏天,浙江大学决定将农学院、理学院及师范学院理科迁往湄潭,一年级的学生则在离湄潭县城约15公里的永兴场上课。当张友尚来浙江大学时,当时一年级的学生仍然在永兴场上课。数十年过去了,他对当时的生活仍然记忆犹新。当时,永兴场有一条公路,两旁住满了人家,每逢三、六、九日为赶集之日,附近的农民都到这里来赶集。赶集的日子是永兴场最热闹的时间,农民们把农产品拿来场上交易,有的甚至从湖南肩挑车拉,弄来一些布匹和柏油,也有平时很难见到的苗胞出售一些山货。对像张友尚这样的大学生来说,最感兴趣的是点灯用的柏油和板栗、核桃、柿子、金盖梨、猕猴桃、白果之类,因为它们价廉物美,不花多少钱就可以买一些回来与同学们分享。

永兴场上最大的建筑是2个会馆,一个叫江西会馆,简称江馆;另一个叫湖南会馆,简称楚馆。会馆比较大,学生的住宿和上课都在会馆里面。会馆是庙宇的建筑形式,进大门便是戏台,是酬神演戏的场所。两侧是上下两层的厢房,临窗布置了一溜长木板,就算是自习桌;靠墙摆上双层木铺,中间有一条除坐一个人外还可容单人进出的通道,这就是张友尚和同学们的宿舍。

跟遵义一样,永兴场也是没有电灯的,晚上自习得点桐油灯。当时每人

① 贵州省遵义地区地方志编纂委员会:《浙江大学在遵义》,浙江大学出版社,1990年,第33~34页。

每月发1斤灯油,用1根灯草还勉强够用,要用上2根灯芯就不够了。跟许多同学一样,张友尚就在昏暗的桐油灯光下度过了大学一年级的学习生活。包括后来成为著名物理学家的李政道,跟张友尚同届,当时也是在这样的条件下在永兴场上学习了1年。李政道成绩非常优秀,所以当时很多浙江大学的同学,包括张友尚,对他都时有耳闻。而且大家住在一起,相互之间也都有一定的了解。

当时的浙江大学工学院、文学院在遵义,理学院、农学院在湄潭。在永兴场学习了1年之后,张友尚来到了遵义,继续在艰苦的条件下学习和生活。直到后来抗战结束,情况才稍微有所好转。

名师云集的大学生活

当时浙江大学的化工系系主任是李寿恒先生,是该系的创办者,著名的化工教育家。1920年8月赴美留学,1925年7月学成回国,开始了他的教育生涯。1927年,李寿恒来到浙江大学化工系任教,兼任系主任职务,历时20余年之久。他怀着“教育救国”、“实业救国”的抱负执教浙江大学之初,即立下雄心壮志,要把浙江大学办成世界一流水平的大学。1928年4月,他在给学校当局关于创设化学研究与材料试验研究所的建议书中即提出,要使学校中“大批好学深思之士深研科学,于极短期内与西方诸大学相伯仲”。他还要求教师“要有独树一帜、独特见解及自成学派的宏图大志”。对于学生,要求他们一进学校大门,就应该树立“在科学上、事业上有所建树的志向”。这就是他提倡的“三志”教育思想。

浙江大学化工系开办之初,李寿恒即团结全体教师,开出全部必修课程。到1930年,浙江大学化工系的课程设置与美国同类高校已大体相同。他多方罗致品学兼优、事业心强、治学严谨的教授到化工系任教;同时又从自己的毕业生中培养德才兼备的教师,从而在化工系形成了一支阵容强大的师资队伍。李寿恒积极致力于教学设备及图书资料的建设。1930年化工系即建立起了无机化学、有机化学、分析化学、物理化学、工业分析、工业化学等实验室,以后又陆续充实仪器设备,臻于完备。浙江大学化工系的文献

资料齐全,化工原理实验室设施完善,闻名国内外^①。

抗战期间,李寿恒带领工学院师生西迁。他总是满腔热情,精神抖擞,干劲十足,尽最大可能将资料设备完好地搬运到新址。来到遵义之后,李寿恒还亲自为学生上“化工原理”课程,深得学生好评。在浙江大学当时流传着这样一句话:“浙大一浙大化工系,化工系的李寿恒是密切联系在一起的,最能代表浙大的是浙大化工系,化工系的具体代表是李寿恒先生。”在遵义执教过的教师有苏开复、吴征铠、刘馥英、程耀椿、方子勤、冯新德、侯毓汾、沈开圻等等。全系师资阵容之强大,实力之雄厚,在当时国内大学化工系中,并不多见。

当时,为本科生开设的必修课程有:国文、英文、体育、军事训练、初等微积分、物理学、投影几何、机械画法、应用力学、材料强弱、机械工程大意、机械设计、电机工程大意、工场实习、无机化学、有机化学、定性分析化学、定量分析化学、物理化学、工业化学、工业分析、化学工程原理、化工计算、化工设计、化工机械实习、冶金学等 20 多门。选修课程有:有机选论、化学热力学、应用电化学、燃料学、石油炼制、耐火材料与炉窑设计、工业管理等。此外,每个学生必须选一二门文史或艺术方面的课程,如政治学、经济学、中国近代史、西洋史、文艺欣赏、音乐欣赏等^②。

在化工系开设的各门课程当中,大学二年级的有机化学可能是张友尚最喜欢的课程之一。当时给他们上有机化学的是秦道坚和冯新德两位老师。这两位老师很善于讲课,深受同学们的喜爱。秦道坚曾经在广西大学任教,后应聘到浙江大学化工系,讲授有机化学、塑胶工业、国防化学等课程。

当时许多课程缺乏教材,秦道坚与其他许多老师一样,都自己动手编撰教材。在秦道坚编写的《有机化学》教材中,有一些插图是张友尚与其他同学帮忙绘制的。在教材出版之后,秦道坚还专门在前言中对大家进行致谢,其中也提到了张友尚(见图 2-1)。

① 李哲:《我国化工教育事业的杰出贡献者——李寿恒》。《化工管理》,2012年,第5期,第71~74页。
 ② 贵州省遵义地区地方志编纂委员会:《浙江大学在遵义》,浙江大学出版社,1990年,第177页。

附 誌

本書之完成,歷經數載,而得諸同仁及同學之協助、校對、繪圖等甚多,茲列舉其芳名於下,謹此致謝:

紀育澄先生 王季梁先生 李邦楷先生 鄭乃林君
趙廣緒君 余永芳女士 劉悅山君 張友尚君等

图 2-1 秦道坚《有机化学》一书中的附志

由于张友尚很喜欢秦老师的课程,又积极帮助老师绘制插图,对于教材的编写帮助颇多,两人在课堂上以及私下的交往中逐渐建立起了深厚的友情。秦道坚对张友尚来说,真可谓亦师亦友。1948年5月,秦道坚受聘赴台,后又受聘东海大学化学系教授兼系主任。后来海峡两岸对峙,他与远在大陆的妻儿骨肉分离。等到大陆和台湾三通之后,秦道坚还没有忘记张友尚,专门写信给张友尚,通过上海的亲戚转交给他。此事令张友尚颇为感动,师恩难忘,张友尚把自己发表的一些文章寄给老师,以示对当年老师教导之回报。虽然秦道坚之后没有回过大陆,但他与张友尚之间经常有书信往来,两人在较长的一段时间内仍保持着联系。

另一位讲授有机化学的是冯新德先生。冯新德毕业于清华大学化学系,曾执教于云南大学,后辗转来到浙江大学化工系,先做李寿恒教授的研究生,后当讲师教授有机化学。1946年留学美国,1948年学成回国。1980年当选为中国科学院化学学部委员。冯新德是我国高分子化学的开拓者之一,在浙江大学工作期间,正当年富力强、精力充沛之时。与秦道坚一样,冯新德对各种有机化学反应烂熟于胸,讲起课来滔滔不绝。

有这样的老师上课,张友尚很自然地就对有机化学课程非常感兴趣。不过,相对于秦道坚而言,张友尚跟冯新德交往不是太多,但潜移默化之下也深受其影响。正是由于两位老师的影响,张友尚在大学期间打下了比较扎实的有机化学基础,以至于后来在报考中科院的研究生时,他只是临时复习了大学的有机化学教材,就取得了不错的成绩。

在有的必修课中,张友尚学起来也是颇感吃力的。有的老师是按照教科书来讲,学生学习就相对比较容易。如果课堂上听不明白,可以下课后看书复习。但是,有的老师是按照自己的思路来讲,学生需要认真做好笔记。考试的时候如果不按照书本内容出题,学生就很难及格。当时讲授物理化学的吴征铠就采用这种授课方式。

吴征铠于1934年毕业于金陵大学化学系,1936年留学英国,成为剑桥大学物理化学研究所第一个中国研究生。1940年受聘于浙江大学,1940至1952年间主要讲授物理化学等课程。1981年当选为中国科学院化学学部委员。他回忆自己在浙江大学任教的经历时说:“在浙大教了一两年书后,我才发现在国外做研究生和上课教学生并无直接关系,做研究生时接触的知识面较狭小。教‘物理化学’这门课程,只有在自己弄懂后,再将自己懂得的内容讲给学生听,才可能把学生教懂。……我虽然在剑桥知识面还比较广,但离物化教科书中所涉及的内容仍有很大的差距,其中不少问题必须反复思考,最初甚至对物化教学中有的内容只能暂时接受,自圆其说。这样我在教学中能够使好学生通过自学弄懂,悟性中等的学生能暂时接受,差的学生就只有靠上帝了。”^①

当时物理化学考试不及格的学生人数一般在百分之二十以上,补考后还有百分之几的学生不及格。当张友尚来到浙江大学时,吴征铠虽然已经教了几年“物理化学”,但他的课仍然是比较难懂的。所以,虽然努力听课、复习,但张友尚仍然没有考及格。

不过,张友尚的这次“挂科”在当时并不是个别现象。浙江大学举行各种考试时,规则很严,试题很难,学生不下苦工,不易及格。当时浙大实行学分制:每学期修20~25学分,4年共修140~150学分。每学年超过5学分不及格者降级,超过10学分不及格者退学,绝无人情可讲。每年总有降、退学生数十人。^②因此,这次挂科让张友尚痛定思痛,他总结教训,更加认真地复习、做笔记,在补考通过之后,不及格的现象再也没有出现过。不过,或许正

^① 吴征铠:《我的一生》,原子能出版社,2006年,第26~27页。

^② 贵州省遵义地区地方志编纂委员会:《浙江大学在遵义》,浙江大学出版社,1990年,第651页。

是通过补考的经历,使得他对“物理化学”掌握得更加透彻,以至于在多年之后报考研究生时,物理化学考了64分,比有机化学考得还要好,可谓是因祸得福吧。

大学毕业时要求写毕业论文。由于当时实验条件有限,学生人数较多,因此毕业论文主要是根据自己选的题目写篇文献综述。张友尚的毕业论文选题是关于石油分馏的。石油中含有不同沸点的成分,比如重油、轻油可以挥发,沥青则不可以挥发。要把这些不同沸点的成分分开,不仅需要蒸馏,还需要分馏。分馏就是易挥发的成分向上挥发,不容易挥发的成分也向上挥发,到了一定程度又降下,之后又挥发上去的过程。现在炼油厂都有很高的石油分馏塔,塔板的效率可以计算。当时,张友尚通过查阅图书馆化工类的一些杂志,综合整理写了一篇关于石油分馏的论文。

在回顾自己的大学学习生活时,张友尚认为,大学里学的知识并非越多越好,学的越多可能只能浮在表面,难以真正地消化。而且,浙江大学的每门课程要求都很高,要学好并通过考试也并非易事。大学里的课程只是相关知识的入门,如果遇到具体的问题,还需要进一步去查阅文献。但是,通过课堂上学到的基础知识,就可以知道应该去找哪些文献,通过自学来掌握需要的知识,这才是大学的真正意义所在,也是大学与中学的本质差别。

除了在学校里努力学习之外,张友尚还在课余勤工俭学。当浙江大学搬回杭州之后,为了减轻家庭的负担,他利用课余时间替学校打英语讲义,他还做过英文家教。当时杭州的《东南日报》可以免费为浙江大学的学生刊登家教广告,对学生而言的确是非常便利的。

实验与实践

实验是教学过程中十分重要的环节,学校一贯重视,每次迁校,总是想办法将实验所需的药品、仪器和机器等设备一起运走。而且,每到一新址后,立即着手实验室建设,以满足教学需要。当时浙江大学化工系本科生的实验,除物理学、无机化学、机工大意和电工大意等课程,分别由物理、化学、机械和电机4系负责之外,其余如分析、物化、工化和化工等实验全由本系开

设。实验室多利用当地旧屋,因陋就简,稍加改造而成。分析、有机和物化3个实验室分布在遵义老城子弹库的一座楼房内,工化实验室是借用新城北大路口的川主庙,只有化工研究室和期刊资料室是一所在老城次东门外城墙边新建的平屋。条件虽然不够理想,但对实验的要求,无论是在量还是质方面,从不轻易降低。当年担任实验教学工作的有张胜游、汤永谦、李盘生、钟受铭、李德春、李道纯等10余人^①。

张友尚至今对大学期间所做的一些实验记忆犹新。^②他清楚地记得,大学一年级的化学实验主要是学习一些基本操作,比如蒸馏、分馏、分级蒸馏等,实验设备是一些简单的玻璃器皿。当时,实验条件艰苦,没有自来水,就把一个大木桶放在比较高的位置,做冷凝器。到了大学二年级要学定量分析和定性分析,比如对一些无机化合物分析其中含有的元素种类和数量。但是,化工实验都是比较大型的,比如反应罐、加热、过滤等,与实验室不同。实验室里一个漏斗加一张滤纸就可以过滤,对于生产是不适用的。生产中,现在仍然沿用的是板框过滤法,就是把滤布夹在一块块过滤板的中央,将要过滤的物品压过,沉淀就留在板框过滤器里,剩下的就是滤液。实验室里没办法进行这样的操作,不过在实验室里大家可以了解过滤、加热等操作的过程和原理。

除了进行正常教学和科研工作之外,化工系还附设一所工场,从事化工生产,场址也在次东门外。主持这项工作的是吴文斌先生。由于条件所限,化工系的学生几乎没有到化工厂实习的机会,所以系里的工场就成了学生实践的重要场所。由于当时市场上所售肥皂质量不好,又不容易买到,张友尚就和其他同学一道,在老师的指导下,采用当地出产的牛油,经皂化之后制成洗衣肥皂,供应本校师生使用。由于质优价廉,颇受广大师生欢迎。他们还做过自来水笔用的蓝墨水,也是大学学习的必需品。

浙江大学化工系的实验与实践经历,进一步锻炼了张友尚的动手能力,

^① 贵州省遵义地区地方志编纂委员会:《浙江大学在遵义》,浙江大学出版社,1990年,第177~178页。

^② 张友尚访谈,2012年3月15日,上海。资料存于采集工程数据库。

使得他从一开始就养成了亲自动手做实验的习惯,为以后的科学研究打下了扎实的基础。

体育与娱乐

浙江大学一向重视学生的体育活动。学校聘请了国际奥委会裁判舒鸿教授主持全校体育工作,总校和各分部都有体育组,负责对学生进行田径、球类和游泳的训练。学校规定体育不及格就不能毕业,游泳又是体育课必须及格的项目。西迁途中,学校在泰和、宜山等地都及时开辟游泳场,竺可桢校长常常带头参加游泳。遵义、湄潭、永兴3处都利用河流划定了游泳池。当时学校的许多师生就是这样爱上游泳的^①。张友尚本来就喜欢游泳,现在学校如此重视游泳课,他如鱼得水,对体育课自然非常喜欢。抗战结束之后,学校搬回杭州,就没有体育课了。但是,学校里有一个室外游泳池,可以免费游泳,喜欢游泳的张友尚经常和同学一起去光顾。

即使是在条件很差的永兴场上,学生们的体育锻炼也从未停止过。永兴场上的教室后面有一个很大的露天操场,张友尚和所有一年级同学一起,每天做早操,由体育教师领操,体育组工人按坐标号记缺旷情况。舒鸿教授常来指导和检查,十分认真,对学生要求也非常严格。张友尚喜欢在操场上跑步和打球。当时大家很喜欢的一种球叫克朗球,有点像台球,打法是用球杆来击打“棋子”,将其打入另一个洞中。正是一直坚持体育锻炼,使得大家在物质生活条件很差的情况下,仍然能够保持充沛的体力从事学习和研究,也使得年轻的张友尚养成了体育锻炼的习惯。而且,大家在学校里整天读书,也需要运动来缓解压力,放松一下心情。所以,体育锻炼除了强健身体之外,也是一种自我娱乐的方式。

当时与张友尚一起升入浙江大学的中大实中的同学有好几位,比如萧斯铎、胡镇湘、朱大森等,大家虽然不是同一个专业,但也可以经常在一起活动,包括讨论问题、运动锻炼等等。大学毕业后,大家也长期保持着联系。

^① 贵州省遵义地区地方志编纂委员会:《浙江大学在遵义》,浙江大学出版社,1990年,第28页。



图 2-2 1945 年,张友尚中学同学合影(在遵义浙江大学和中大实中同学合影。前排右起为张友尚、萧斯铎、胡镇湘、朱大森,后排右起为孙济平、卜琪华、周炎。张友尚本人提供)



图 2-3 2000 年,张友尚中学同学合影(在北京北海公园与中学同班同学合影。一排左三为张友尚。张友尚本人提供)

从中学到大学,大家培养起来的友情该是多么的深厚啊!

当然,体育锻炼也不是唯一的娱乐方式。浙江大学在遵义期间,学校组织学生成立了剧团,分话剧和京剧 2 个组。大家排演了《苏三起解》《群英会》《雷雨》《日出》等,从小就喜欢戏剧的张友尚,对这些活动是非常喜欢的。在永兴场上,演出的地点就在江馆大门里边的小戏台上。这个戏台不仅小,而且陈旧,离地面有 2 米多高,观众在台前空地上抬头观看,很是吃力。戏台两面临空,大家就用被单临时缝成特殊的幕布挂起来,道具、服装等也

是东拼西凑的。虽然演出水平有限,但却显得热闹非凡。而且,在当时艰苦的条件下,大家苦中作乐,也有助于培养乐观向上的心态。

学校搬回杭州之后,体育活动的条件就好得多了。当时浙江大学有一个很不错的健身房,可以在室内打篮球,里面经常可以看到班级篮球比赛和校队篮球训练。学校还邀请校外的一些篮球队比如上海的大公队来表演,学生可以免费观看。大公队是由上海的大公报社出资,请一些专业的篮球运动员来打球而成立的一支篮球队,当时是国内最强的篮球队之一,甚至还多次战胜一些身材高大的美国来沪的海空军球队。观看这些高水平的篮球队比赛,是张友尚与同学们非常喜欢的娱乐方式。

外事局译员训练班

抗战期间,美军第14航空队进驻昆明及滇西,担负云南地区的空防及飞越高山任务。为了向美军航空队提供军事及生活翻译,国民党政府成立了战地服务团,招募了相当数量的大学生作为翻译员。后来为配合美军开展的大规模训练,又成立了外事局译员训练班,征调了几个城市的大学生,经过短期训练之后,派赴各美军单位充当翻译员,前后涉及4000人之众^①。

1945年5月,国民党政府外事局委托吴泽霖到遵义招考译员。吴泽霖当时是昆明的西南联大社会学系教授兼昆明译员训练班副主任。吴泽霖到遵义之后,在浙江大学作过一次报告,动员大家报名参加译员训练班。跟许多同学一样,张友尚怀着满腔的爱国热情,而且当时家庭经济困难,他希望早日参加工作减轻家庭负担,加上在雅礼中学时期形成的“崇美”思想,使得他毫不犹豫地报了名。当时,浙江大学的同学有大约60人报名。报名之后参加考试,考试的科目为英语口语和笔试。张友尚英语基础很好,很顺利地被选中,和其他同学一起进入了训练班,并由外事局派车送到重庆嘉陵新村接受训练。

^① 中国人民政治协商会议北京市委员会文史资料委员会:《抗战纪事》,北京出版社,1995年,第404页。

来到重庆之后,张友尚开始了译员训练班的生活,他是训练班的第三期学员。重庆译员训练班的班主任是国民党的何浩若中将,他同时也是外事局局长。训练班副主任兼主任教官是一个美国人,叫毕范宇(D.W. Price),是一个曾在中国传教多年的基督教传教士。每天上业务课6小时,内容大致有4个方面。第一,语言训练,约占总时间的40%,笔译和口译并重,任课教师当中有不少是美军军官。当时的英语教材有40课,教材是由训练班的教官自己编写的。第二,军事知识,占时间的35%。主要讲各种步兵武器的结构和功能,由已任职的译员作教学示范。第三,社会知识,约占15%。主要是请一些大学教授和美国人来讲中美文化传统、社会习俗和国际形势等。第四,军事训练,约占10%,包括早晚集合跑步、简单的步兵操练,一般不进行武器训练。

在重庆接受了大约3个月的训练之后,张友尚和训练班的同学们来到昆明,等待接受进一步训练与分配工作。1945年8月15日,日本宣布无条件投降,抗日战争取得了胜利。抗战结束了,外事局也不需要更多的翻译官了。于是,张友尚在昆明还没有等到分配工作就被遣散了。

遣散时,训练班发给了每位译员相当于3个月薪水的遣散费,还发给了每个译员下列证件。第一,由驻华美国司令部签发的“译员服务证明书”,是用英文打字机打印的。内容是证明“某人在第二次世界大战期间,曾在美军中担任翻译工作,服务成绩优良”等,末尾有美军司令官的签名。第二,国民党军事委员会发给的“译员留美考试证明书”,是用中文印制的。凭这张证明书,将来可以参加外事局举办的翻译官留美考试,考试被录取后,由国民政府公费送到美国留学。

被遣散之后,张友尚回到浙江大学复学。1947年4月,张友尚凭着“译员留美考试证明书”,去南京参加了翻译官留学考试,希望通过考试到美国留学,不过没有考上。

回到遵义之后,张友尚重新开始了紧张的大学学习生活,译员训练班的经历也慢慢从记忆中淡出了。不过,令他做梦也没有想到的是,在数十年后的“文化大革命”期间,他的这段经历竟然成了他被审查、迫害的原因!具体的原由、经过我们在第四章中展开论述。

初识生化

就业选择

1947年夏天,也就是在毕业前1年的暑假,张友尚和同学们一起,在老师的带领下参观了台湾的化工厂。当时台湾的化工厂都是日本人修建的,台湾资源丰富,建立这些化工厂是为了满足日本的国家需要。抗战结束后,国民党接手了台湾,许多化工厂由国民政府接管。参观活动由台湾的浙大校友会安排,费用是学生自理,因此并不是全班同学都去的。由于将来极有可能从事化工行业,为了更多地了解自己的专业,张友尚参加了这次活动。

首先,大家从上海的公平路码头坐中兴轮到台湾的基隆,当时中兴轮是连接台湾和大陆的主要客轮。为了省钱,张友尚与其他许多同学在船上没有一个正式的舱位,就只能在过道上躺着休息。幸好那时候是夏天,天气很热,不需要带被子御寒。当时船上有不同的舱位,有钱人可以住房间,条件相对较好,还有筒舱,很多人待在一起。出发那天是晚上登船,天亮以后,可以到筒舱或者甲板上走走。甲板上有一个活动的地方,可以舒展筋骨或者休息,还有钢琴供人弹奏。

第二天,船在离台北很近的基隆港口靠岸。上岸之后,浙大的校友会派卡车把大家接到台北市,安排在一个旅馆住宿。住宿的费用由校友会承担,但是吃饭等杂费需学生自理。大家先是在台北参观了一些化工厂,接着沿台北到高雄的铁路先后到了台中、台南,最后到高雄。大家在参观化工厂的同时,也游览台湾的名胜古迹和领略当地的风土人情。比如,在台中游玩了日月潭。张友尚还记得,当地土著人的装束和汉人迥异,那里风景优美如画。

在台湾参观的化工厂有制糖厂、碱厂、炼油厂等。台湾盛产甘蔗,在化

工厂里,将甘蔗压汁,再蒸馏,让蔗糖结晶,之后经过离心就得到了蔗糖。在碱厂里,食盐溶液电解得到氢氧化钠就可以制碱。在高雄有一座石油炼油厂,由于炼油的设备要求较高,沿路城市都没有炼油厂,只有高雄才有。制糖厂、制碱厂的设备相对简单,路途城市都有。由于炼油厂比较大,可看的内容比较多,大家在高雄炼油厂待了一两天,直接回到台北,接着坐中兴轮回到上海,再返回杭州。

正是由于这次参观,张友尚和同行的同学更多地了解了台湾的化学工业,也亲身感受到台湾的化学工业相对发达的现状。所以,在大学毕业时,许多同学选择到台湾工作。但是,由于去台湾工作的名额有限,张友尚并没有被分配到台湾。如果当时被分配去了台湾,他极可能会跟其他同学一样欣然接受。但是,如果是那样的话,没过多久他就会跟家人分离了,也不会从事后来喜欢的生化研究了,他的命运肯定跟现在完全不同。

在张友尚大学毕业时,当时的化学工业主要有,上海做盐酸的天然化工厂、化工实业家吴蕴初的味精厂、做肥皂的化工厂以及合成氨的硫酸铍厂。合成氨就是固氮,高温高压下氮气和氢气催化生成氨,之后成为硫酸铵。硫酸铍厂是级别较高的化工厂,南京的永利铍厂就是生产用作肥料的硫酸铵的。永利铍厂是我国民族资本家范旭东创办的永利化学工业公司南京铍厂的简称。该厂产出的化肥不仅填补了当时国内生产的空白,而且抗战时期产出的火药还可以满足国防之需要。民国时期,南京永利铍厂设备精良,产品供不应求,生产技术远超我国同期工业水平,是国内首屈一指的化工企业,也是东亚地区最大的化工厂,被誉为“远东第一”。1937年底,工厂被日本军队侵占。抗战胜利后,经过多方努力,工厂于1946年8月开工生产。1948年,也就是在张友尚毕业的那一年,永利铍厂生产合成氮4952吨、硫酸14242吨、硫酸铵17977吨,这个产量还是在全年停产96天的情况下取得的^①。因此,对张友尚来说,到永利铍厂工作对于今后个人的发展是很有益处的。但是,学校给他分配的工作有淮南煤矿和天津联勤总部的一个化工厂,结合自己的专业和喜好,他都给拒绝了。能不能到永利铍厂工作这样的

^① 李沛霖:《民国时期“远东第一”——南京永利铍厂》。《文史博览》,2010年,第8期,第4~6页。

机会不是学校能够给予的,只能靠个人努力了。

对于找工作这样的大事,张友尚肯定是要跟父亲商量的,更何况张友尚大学毕业之后没有马上找到工作,待业在家,作为父亲的张孝骞也很着急。张孝骞也知道,南京的永利钼厂在国内很有名气,一个大学化工系毕业的学生,如果能到那里工作,自然是再合适不过了。幸好,张孝骞跟该厂的厂长相识,说不定通过他的推荐,还有一线希望呢!于是,在得知儿子的想法之后,他立即给厂长写了一封信,把儿子在浙大的学习情况以及目前失业的痛苦作了一番详细介绍,请求他设法安排一个能够用其所学的工作。

春节之前,厂长来信了。他诉说了工厂近年来的不景气的状况,表示人员的安排十分困难。但是,有一个条件,如果张孝骞本人答应到该厂担任厂医,孩子的工作安排自可当作特殊情况来处理。这显然是给张孝骞出了一道难题。他当时还在担任湘雅医学院的院长,公务在身,怎么可能到那里去当厂医呢!更为重要的是,他从事医学研究的心愿还没有泯灭。抗日战争的结束,使他这个愿望日益强烈起来。要他牺牲自己的理想,去换取儿子的工作,他还下不了这个决心。于是,张友尚去永利钼厂工作的事就这样告吹了。

既然做不了化工,干脆就改行吧!张孝骞只能这样安慰儿子了。当时湘雅医学院已搬回长沙,教学工作十分繁重。医学院里跟张友尚所学的化工专业最接近的就是生物化学了。于是,张孝骞建议儿子干脆就在医学院里做生化科的助教,帮助当时的生化科主任任邦哲指导学生的实习,管理生化实验。于是,张友尚就改行学起了生化。刚开始他可能也没有想到,他竟然会对生化产生浓厚的兴趣,并将生化研究作为自己终生为之奋斗的目标!

《动态生物化学》

湘雅医学院成立于1914年,当时在国内影响甚大,有“南湘雅、北协和”之美誉。学校一贯奉行高标准、严要求的准则,各科课程都按照美国医学校联合会所定课程来设置,学制、教学计划、教学内容、教学方法以及仪器设备等都与美国的同类院校差不多。而且当时授课都用英文,而不是中文。所

姓名		性别		籍贯		出生地		毕业学校		专业	
张友尚		男		湖南		长沙		湖南大学		化学	
第一学年(民国25年)		第二学年(民国26年)		第三学年(民国27年)		第四学年(民国28年)		第五学年(民国29年)		第六学年(民国30年)	
课程及代码	第一学期 学分	第二学期 学分	课程及代码	第一学期 学分	第二学期 学分	课程及代码	第一学期 学分	第二学期 学分	课程及代码	第一学期 学分	第二学期 学分
初等微积分	4.67	4.20	有机化学	3.60	3.60	物理化学	3.60	3.60	物理化学	3.60	3.60
英语	3.77	3.20	有机实验	1.60	1.60	分析化学	1.20	1.20	英文二	2.60	2.60
国文	2.70	2.70	定性分析	4.60	4.60	工业化学	3.60	3.60	化工设计	1.20	1.20
物理学	3.70	3.60	定量分析	3.60	3.60	工业实验	1.20	1.20	统计报告	1.20	1.20
品德化学	3.80	3.60	物理化学	3.60	3.60	工业实习	1.20	1.20	化工试验	1.20	1.20
投影几何	1.73	1.50	英文一	4.60	4.60	综合	2.40	2.40	机械设计	1.20	1.20
物理实验	1.60	1.60	无机化学	2.60	2.60	实验报告	1.60	1.60	统计学	1.20	1.20
物理化学	1.63	1.60	无机实验	1.60	1.60	无机化学	2.60	2.60	统计分部	1.60	1.60
化学实验	1.80	1.60	物理化学	1.60	1.60	工业化学	3.70	3.60	统计	1.60	1.60
			物理化学	1.60	1.60	常用英文	2.70	2.70	化工原理	1.70	1.60
			统计力学	1.60	1.60	英文二	1.60	1.60	化工原理	5.60	5.70
			统计力学	1.60	1.60	工业实验	2.70	2.70	工业管理	5.70	5.70
			统计力学	1.60	1.60	英文二	1.70	1.70	定量分析	3.80	3.80
			统计力学	1.60	1.60	英文一	3.20	3.20	统计	3.80	3.80
			统计力学	1.60	1.60	有机化学	3.80	3.80	投影几何	1.60	1.60
			统计力学	1.60	1.60	有机实验	1.60	1.60	物理化学实验	1.60	1.60
			统计力学	1.60	1.60	统计力学	3.70	3.70			
伦理学	1.80	1.60									
统计	1.60	1.60									
三民主义	2.50	2.50	三民主义	2.60	2.60				三民主义	2.60	2.60
军事训练	1.70	1.70	军事训练	1.60	1.60						
总计	9	9	总计	20	20	总计	16	16	总计	16	16
平均成绩	81	76.6	平均成绩	65.0	65.0	平均成绩	65.0	70.1	平均成绩	63.0	70.0
操行成绩			操行成绩			操行成绩			操行成绩		
学分总计			学分总计			学分总计			学分总计	107.2	107
附註:			附註:			附註:			附註:		

图 2-4 张友尚大学毕业成绩单(浙江大学档案馆提供)

以,当父亲提出要他在湘雅医学院工作时,张友尚很乐意地接受了父亲的建议。

既然张友尚从此开始了长达一生的生化研究,我们就先来简单看看这门学科的研究对象及其发展历史。生物化学是生物学的分支学科,它是研究生命物质的化学组成、结构及生命过程中各种化学变化的科学。按研究对象的不同可分为动物生物化学、植物生物化学、微生物生物化学等,按研究对象物质不同又可分为蛋白质化学、核酸化学、酶学等分支。

生物化学的发展大体可分为 3 个阶段。第一阶段从 19 世纪末到 20 世纪 30 年代,主要是静态的描述阶段,对生物体各种组成成分进行分离、纯化、结构测定、合成及理化性质的研究。其中菲舍尔(Fischer)测定了很多糖和氨基酸的结构,确定了糖的构型,并指出蛋白质是肽键连接的。1926 年,萨

姆纳(J.B. Sumner)制得了脲酶结晶,并证明它是蛋白质,此后逐渐确立起酶是蛋白质的概念。

第二阶段大约在20世纪30—50年代,主要工作是研究生物体内物质的变化,即代谢途径,所以称为动态生化阶段。这段时间的突出成就包括,确定了糖酵解、三羧酸循环以及脂肪分解等重要分解代谢途径;对呼吸、光合作用及三磷酸腺苷在能量转换中的关键位置有了较深入的认识,等等。

第三阶段从20世纪50年代开始,主要工作是研究生物大分子的结构与功能。生物化学在这一阶段的发展,以及物理学、技术科学、微生物学、遗传学、细胞学等其他学科的渗透,产生了分子生物学,并成为生物化学的主体^①。

从生物化学发展的阶段划分来看,张友尚开始接触这门学科时,它正处在从第二阶段向第三阶段的过渡时期。他刚开始在湘雅医学院的助教工作时,在任邦哲的指导下开始对生物化学的最初的学习内容,也反映出这门学科当时的发展特点。

当时湘雅医学院生化科的主任任邦哲是一位著名的生物化学家。1909年11月1日,任邦哲生于湖南省汨罗县,1929年以优异成绩考入南京中央大学化学系,“九一八”事变后,因积极参加抗日救亡运动,受到反动当局的迫害。1932年自费赴美国留学,次年获得美国西南大学文学学士学位,1934年获得伊利诺伊大学有机化学硕士学位,1938年获密西根大学生物化学博士学位,并被授予西格玛赛(Sigma Xi)荣誉学会会员。任邦哲在生物化学领域,特别是异常血红蛋白研究方面成绩卓著,曾先后撰写全国统编教材及专著9部,发表学术论文60余篇,荣获卫生部科学大会科学进步奖等10多项奖励。

张友尚刚开始做任邦哲的助教时,他必须要尽可能快地学好生化,以胜任助教的工作。为了帮助他尽快入门,任邦哲向张友尚推荐了英国剑桥大学鲍德温(Ernest Baldwin)写的《动态生物化学》(*Dynamic Aspect of*

^① 刘祥云等:《生物化学》,中国农业出版社,2002年,第1~2页。

Biochemistry)。当时鲍德温是剑桥大学的讲师,并不属于级别较高的教授。但是,他的这本书写得很好,一经出版,搞生化研究的人争相阅读。如果原来没有学过生化的人,通过阅读这本书,就可以比较容易地知道生化究竟是怎么回事。任邦哲的美国导师送给了他一本《动态生物化学》,任邦哲也认为该书写得不错,于是向张友尚推荐阅读。

张友尚急忙到学校图书馆去查阅这本书,可是,当时湘雅医学院图书馆还没有这本书,更不可能有这本书的中译本。这本书的中译本是由石声汉翻译,1956年才由人民卫生出版社出版的。于是,张友尚只好向任邦哲借阅。

《动态生物化学》这本书并不是很厚,也没有囊括生化的所有知识,美国的生化教科书都比它厚,甚至厚很多。但是,这本书可能是大家公认的最好的一本生化教科书了。张友尚至今对阅读这本书的感觉记忆犹新,这可是他了解生化学科的入门读物啊!他对这门学科产生浓厚的兴趣,也正是从这本书开始的。张友尚这样描述他当时对这本书的认识:

因为你学了以后,才能了解,了解之后,就会产生兴趣。如果你对生物化学一无所知,但你读了这本书以后,就知道生物化学的内容,对很多基本的现象你都能明白是怎么回事。他这本书主要内容是关于新陈代谢方面的知识,阐述了什么叫动态。而一开始的时候呢,很多教科书都是描述静态的,主要解释生物体内有什么化合物,如蛋白质、核苷酸、维生素、无机盐等,都是一种静态的叙述,因此静态生物化学又叫叙述生物化学。而相关物质在生物体内是怎样变化的?通过体内化合物的不同变化体现出的一系列生命现象,静态生物化学是无法描述的,因此动态生物化学更重要。他这本书恰恰就偏重于讲解体内物质的动态变化。

根据书中的描述,人体内的变化包括分解代谢、合成代谢两种方式。对于合成代谢,当你摄入蛋白质后,经过消化变成氨基酸,氨基酸吸收到体内后变成蛋白质,而我们吃的鸡蛋、猪肉等里面的蛋白质跟人体里面的肌肉蛋白质是不同的,因此必须先把它消化,消化吸收后的氨

基酸再合成人体自身的肌肉蛋白质,这个过程就叫合成代谢。所谓分解代谢,在体内的形式主要是某些化学物质氧化,物质只有通过氧化,才能为人体提供能量,例如,燃烧煤可以取暖,其过程是把煤的化学能转变为热能。人体内吸收的过程跟体外不一样,体内无法直接燃烧化合物,而是通过在常温下酶的催化作用,化合物变成二氧化碳和水,二氧化碳随人体的呼吸排出,水通过尿液或汗液的形式排出。煤燃烧后也变成二氧化碳和水蒸气,它们都可以变成我们所需要的能量,但形式却不一样。对人体能够提供能量的化合物,我们称为ATP,既三磷酸腺苷,也叫氧化磷酸,在他这本书里讲得比较多的就是氧化磷酸。因此我对生物化学的认识主要受他这本书的影响,即从原来的静态—叙述生物学上升到动态生物学,而动态生物学,是跟生命活动息息相关的^①。

通过《动态生物化学》了解了生化学科的一些基本知识,这只是初步的入门。张友尚需要学习、掌握更多的生化知识,以指导学生的实验以及讲一两堂课。当时湘雅医学院生化科还有一位讲师叫朱育惠,是湘雅医学院的毕业生,后来去美国学习,在密西根大学获得生物化学硕士学位之后,再回学校工作。当时湘雅医学院许多教师,包括教授都有机会去美国学习,然后再回来任教。朱育惠也给学生讲授生物化学,他还要求张友尚来讲一两堂课,这对作为助教的张友尚来说,既是一种培养,也是一种考察。朱育惠后来在湘雅医学院晋升为副教授、教授,又调到第一军医大学、第三军医大学、吉林医科大学等学校任教,在维生素对人体营养的改善、大骨节病、克山病生物化学检查诊断等方面较有研究。

正是在任邦哲和朱育惠的指导和帮助下,年轻的张友尚一边学习,一边实践,逐渐感受到了生物化学的无穷魅力,激发起了他进一步探索生命奥秘的浓厚兴趣。从此,张友尚就开始在生物化学的世界中施展自己的青春与才智了。

^① 张友尚访谈,2012年3月15日,上海。资料存于采集工程数据库。

在湘雅医学院工作期间,张友尚加入了求真读书会。求真读书会成立于1943年的湘雅医学院。当时,学院年轻教师谭世杰、李昌甫、黄杲等人在药理实验室交流各自的想法,大家都感到追求科学真理的愿望得不到满足而心情苦闷。谭世杰提出“一人读书众人受益”的办法,拟组织“读书会”定期交流心得,立即得到大家的赞同。李昌甫根据学院1941年诞生的院歌歌词中有“求真求确,必邃必专”一语昭示的深远理想,提议起名为“求真读书会”。活动开展后不久,谭世杰受大家的委托,将“求真读书会”的情况向张孝骞院长汇报后,获得他的鼎力支持。此事传开后,立即得到基础学科其他年轻教师的积极响应,大家踊跃报名参加。读书会邀请张孝骞院长指导,欢迎教授们参加并做学术报告。



图2-5 求真读书会会员合影(1949年,湘雅医学院求真读书会会员合影。后排右起第四人为张友尚。张友尚本人提供)

当张友尚参加进来的时候,读书会的活动已经开展好几个年头了。张友尚经常在读书会上发表自己的见解,并通过聆听其他老师的报告,增长了见识,扩大了知识面,亲身感受了各位老师做学问的不同方法与风格,受益匪浅。

从北京到兰州

在北京进修与工作

1950年初,张友尚来到北京协和医学院生化科进修,并与当时已回到北京的父母团聚。北京协和医学院由美国洛克菲勒基金会于1917年创办,是我国最早设有八年制临床医学专业和护理本科教育的重点医学院校。张友尚对这所医学院是非常熟悉的,特别是对曾在协和工作过的、我国著名的生物化学家吴宪更是如雷贯耳,十分钦佩。

吴宪毕业于哈佛大学医学院,他的导师是美国著名的生物化学家奥托·福林(Otto Folin)。他的博士论文题为《一种血液分析系统》(*A System of Blood Analysis*),这是奠定他在生物化学界地位的一篇重要论著。1919年,吴宪获得博士学位后,又随福林从事为期1年的博士后研究,此间进一步完成了一系列血液化学分析的研究,这些研究发表后成了血液化学的经典著作。他独自完成了血糖定量分析的改进方法,此方法用血量少,操作简便,数据准确,大大优于当时常规的本尼迪克特(S. Benedict)法。他知道他的导师和本尼迪克特教授既是好友,但在学术问题上又有矛盾的复杂关系,因而在研究时没有告诉福林,当他把写好的论文请老师过目时,福林兴奋地对他讲,这个研究应当得到第二个博士学位。学术界普遍认为,如果没有吴宪改进的血糖测定法,后来的胰岛素发现会大受阻碍。

吴宪回国后在协和医学院工作,后来晋升为副教授、教授,还做了生化科的主任。最初协和医学院的科主任都是美国人,而生化科的第一位中国科主任就是吴宪。回国之后,由于测血糖已经形成了系列化分析,技术相对成熟,因此吴宪开始涉足营养及血液分析方面的研究,后来又研究蛋白质化学,即由外源蛋白质注射到体内产生抗体,通过抗体与抗原结合产生免疫作

用。他主要进行抗原方面的研究,抗原就是蛋白质,当抗原进入体内后产生蛋白质抗体。因此,可以说吴宪是在分子水平上研究免疫,研究蛋白质之间的相互作用,当时他在这方面的研究做得相当出色。

时至今日,说起吴宪的科学研究与贡献,张友尚仍然如数家珍,钦佩之情溢于言表。虽然吴宪当时已经不在协和医学院工作了,但能够在他曾经工作过的地方从事生化研究,也是很令年轻的张友尚激动的事情。当时张孝骞已在协和医院主持内科诊务,也希望儿子能够在这所著名的医学院进修。于是,张友尚以观察员(Observer)的身份来到北京协和医学院进修,虽然没有生活费,但他可以利用学院完备的实验设备和图书馆,更好地从事生物化学的研究。

当张友尚来到协和医学院时,当时的生化科主任是一位留守的美籍教授阿道夫(William Adolf)。他原来是燕京大学化学系的主任,在中国大概工作了20年。阿道夫最初从美国到燕京大学读书,毕业后留校任教,后来当上燕京大学的系主任。但是,新中国成立后燕京大学由于被撤销而不复存在,但协和医学院还在,因此他就来到协和生化科当主任。生化科里的技术员都叫他“老豆腐”。

张友尚就在“老豆腐”的指导下从事生物化学研究。开始,他主要让张友尚做一些生化试验,主要是从豆子里提取蛋白质。在英文杂志上有一些关于从豆子里面提取蛋白质的论文,根据杂志上这种豆子的学名,张友尚找到了对应的中文名称,原来就是生活中非常熟悉的绿豆,在粮食店就可以买到。张友尚成功地从绿豆中提取出了蛋白质,分离纯化后做成了结晶。这就是他在协和几个月所做的主要工作。“老豆腐”对张友尚的工作颇为赞赏,给予了积极的评价。

学期结束时,张友尚本应该回到湘雅医学院工作,但考虑到父母都在北京,子女不在身边,他希望能够留下来照顾双亲。在征得单位同意之后,他留在北京大学医学院做助教,一直工作到1954年8月。当时他在北京大学医学院的主要工作,是管理学生的生化实验以及协助刘思职教授编写教材。

1904年3月15日,刘思职出生于福建省仙游县一个书香门第。1921年

考入厦门大学化学系学习;1924—1925年,到上海大夏大学化学系学习并毕业,获理学学士学位。1925年赴美国西南大学理学院修习化学,1926年获理学学士学位。同年转入美国堪萨斯大学攻读物理化学,1929年获哲学博士学位。1928年至1942年间,刘思职与北京协和医学院吴宪长期合作从事生物化学研究。他曾在德国威廉凯撒皇家研究院细胞生理系和英国剑桥大学进修,在上海大夏大学、北京协和医学院、北京大学医学院等多所大学任过职。后来,北京大学医学院从北京大学脱离出来,成立北京医学院之后,刘思职在该院任教授及生物化学教研室主任。1956年受聘为中国科学院生物学部委员、中国医学科学院兼职研究员。

1950年代前,中国不仅没有一本用自己的文字编著的生物化学教科书,即使一套完整的生物化学中文名词也付阙如。有鉴于此,在抗战胜利后,刘思职曾组织部分生物化学学者讨论生物化学名词的中文稿,这遭到当时北京协和医学院生物化学系主任阿道夫的反,他认为这样做是脱离了北京协和医学院的中心任务。于是,此事只好搁置下来。

新中国成立后,医学院学生人数大为增加,而且,任课教师也不能像新中国成立前那样,直接采用现成的英文教科书,必须使用中文教材。因此,需要将英文教材翻译并编写为中文版本,对专有名词也需要翻译为特定的中文名词。在这样的背景下,刘思职就邀请几位同事开始编译生物化学有关名词,其中包括当时在医学院做助教的张友尚。那时,几乎每个星期六,他们都在讨论生化名词的修订,持续时间达1年之久。他们将名词草案分送全国有关专家征求意见后,终于拟订成一部比较系统的《生物化学名词草案》。该草案不久为全国采用,统一了全国的生物化学名词,给以后的生物化学教科书的编写出版打下了良好的基础。

1954年,刘思职主编出版了《生物化学大纲》。这是第一部中国人自己编写的中文生物化学教科书,全书70万字,内容丰富,取材新颖,条理分明,逻辑性强。尤其可贵的是在绪编中介绍了中国古代在酿酒发酵、营养及脏器治疗等方面的成就;颂扬了吴宪在临床化学、蛋白质化学,特别是蛋白质变性学说及免疫化学方面的卓越贡献。在营养学等章节中结合中国的具体情况,修正了中国成人对蛋白质等营养成分的需要量;按照中国的

膳食习惯,列出了中国人民日常食用的几种混合蛋白质的生理价值,使该书一改过去科技教科书照搬外国教材的惯例。1964年,书名改为《生物化学》,经卫生部推荐,作为高等医药院校试用教科书,一直沿用到1978年。

这部影响深远的教材,也凝聚着张友尚的智慧与心血。刘思职在该书《序言》的最后一段指出:“在编写这本书的过程中,我教研组全体同仁都给以很大的帮助,而张友尚、葛韵琴、张紫易、康伯藩、刘文娟诸同志在润饰词句、抄写稿件、绘图、校对等方面出力尤多,我们也在此表示谢意。”刘思职把张友尚排在致谢的最前面,在很大程度上也反映出张友尚出力颇多。

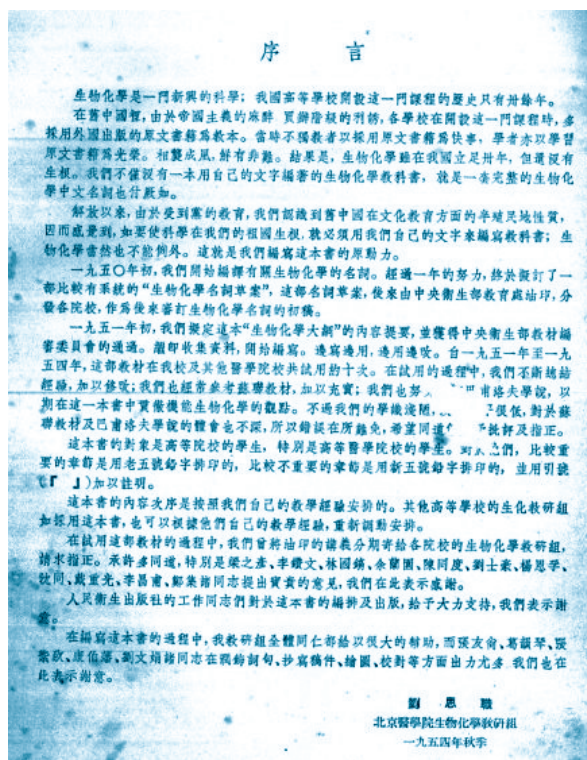


图 2-6 刘思职等编《生物化学大纲》序言

由于协助刘思职翻译生化名词与编写教材占用了较多的时间,张友尚在这几年当中基本上没有做科学研究。除此之外的工作就是负责学生实

验。当时所有的学生都需要做实验,比如血糖、维生素等各类化合物的测定,而实验室条件有限,无法容纳这么多学生,因此需要分批做实验,张友尚从1950年到1954年一直都负责学生实验的事情。

刘思职十分热爱教学工作,给年轻的张友尚留下了深刻的印象。他讲课效果之佳,有口皆碑。他很欣赏《厨者王小余传》中所说的一句话:“一肴上,则吾之心腹肾肠亦与俱上。”这与他讲课时的心情同出一辙。他在讲台上总是意气风发,严肃认真,语言精练,逻辑性强,条理清楚,注重启发。他的课不仅能大大激励大家对生化学科的兴趣,而且使人感到一种美的享受。他用精炼的语言,深入浅出地概括生化的规律。他曾用一句对联描述人体代谢调节:“生者化,化又生,生化即化生;新则陈,陈乃谢,新陈恒代谢”;横批:“动态平衡”^①。刘思职的教学工作培养起了张友尚对生化教学的兴趣,使得他后来在兰州医学院任教期间,模仿刘思职的教学方法,再加上自己的创新,取得了很好的效果。

而且,刘思职提倡尊师重道,教学相长,团结同道,为生物化学根植中华辛勤耕耘。对于年轻人,刘思职经常结合教学、科研实践给予耐心细致的指导,扶植年轻人成长。除张友尚之外,当年曾受教于他的教师、研究生、学生中,还有张树政、周同惠、李载平、巴德年和童坦君等,都是学有所成的院士。真可谓是桃李成行,人才辈出。因此,在刘思职的指导下工作数年,也是张友尚人生中的一大幸事。

虽然张友尚没有直接参与刘思职的科学研究,但他耳濡目染,对刘思职对待科研的严谨、认真态度十分熟悉。即使在1954年调离北京医学院之后,他仍然与刘思职保持着联系,也十分关注刘思职的教学科研活动。1957年,反“右派”活动开始盛行,由于刘思职他们多做了一些研究,多花了一些钱,比如有些实验需要在低温条件下进行,试剂需要冷藏,所以他们修了一个冷库,因此刘思职就被打成了“右派”。^②被打成“右派”后,研究被迫中断,科

^① 梁栋材主编:《20世纪中国知名科学家学术成就概览(生物学卷)》,科学出版社,2013年,第3~9页。

张友尚访谈,2012年3月15日,上海。资料存于采集工程数据库。在《北京医科大学的

^②

(转下页)

主任也被从协和医学院一起过来的张昌颖替代了。张友尚得知这些情况后,非常着急,也为刘思职感到惋惜。

俄语学习与翻译工作

在协助刘思职翻译生化名词以及编写教材的过程中,张友尚接触了大量的外文文献。为了更好地编写教材,参考和翻译一些外文著作成为必然之需。当时中国与苏联两国同为社会主义国家,苏联在新中国成立之初给予了大量援助,也向中国提供了大量的学术著作。所以,当时许多学科都在积极地学习苏联,张友尚所从事的生物化学也不例外。在新中国成立前,张友尚所使用的参考书主要是英文的,而现在能够使用的英文资料比较有限,俄文资料则比较充足。

为了更好地学习苏联的先进经验,也为了能够阅读俄文专业著作和杂志,当时北京医学院专门为此组织了突击学习俄文的速成班。速成班要求参加学习的教师经过较短时间的学习之后,初步掌握基本的俄文语法,记住一定量的专业词汇,利用字典能够阅读俄文的专业书籍,并为进一步熟练掌握俄文打下一定的基础。学校制定了严格的管理制度,要求所有教师都住在学校,从早到晚学习俄文。为了保证学习效果,学校还制定了详细的学习计划,大家相互鼓励督促,保证学习计划的顺利完成。

虽然速成班的学习时间只有3个月,但效果还是非常显著的。在完成速成班的学习任务之后,张友尚就能够看懂俄文文献了。为了更好地介绍苏联的生物化学成果,也为了更好地为编写教材服务,张友尚与其他同事一起,翻译了2本俄文著作。一本是《放射性同位素在医学和生物学中的应用》,另一本是《X射线与 γ 射线的防护》,分别由人民卫生出版社于

(接上页)八十年》一书中指出:“1957年上半年……我院有200多名师生员工被错误地打成‘右派’,制造了大批冤案。”但书中并未对具体的人物与原因展开论述。刘思职被打成“右派”的具体原因与过程有待进一步核实。参见罗卓夫、孙敬尧主编:《北京医科大学的八十年》,北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1992年,第126页。

1957年和1958年出版。可惜后来中苏关系恶化,张友尚与其他同事一样,更多地阅读和使用英文文献,使用俄文文献越来越少,后来俄文就慢慢地荒废了。

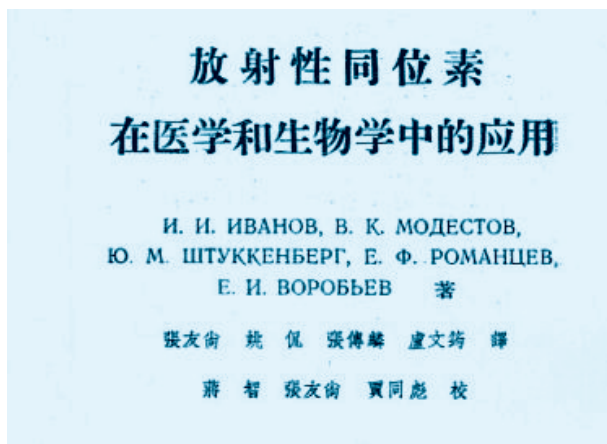


图 2-7 张友尚等译《放射性同位素在医学和生物学中的应用》书影

兰州医学院

兰州医学院前身为兰州大学医学院,1954年,为响应国家大力培养专业技术人员号召,根据当时全国院系调整的精神,医学院从兰州大学脱离出来独立建院,成立了兰州医学院。学校成立之初,急需人才。于是,当时的北京医学院院长动员大家积极支持兄弟院校,也私下给张友尚做工作,说是当时兰州医学院急需生化方面的教师,而北京医学院教师相对较多,希望他能去兰州医学院工作。

比较表 2-1 和表 2-3 可以清楚地看到,兰州医学院在独立之前,“生化化学科”教师只有 4 人,为所有教学机构中人数最少的单位之一。而 2 年之后,“生化化学科”有 6 位教师,其中一位就是张友尚了。

表 2-1 1953 年兰州大学医学院后期师资表^①

1953 年兰州大学医学院后期师资表
(1953 年 10 月)

附表 11:

时期	教师人数	教学机构 (学科)														
		合计	细菌(包括寄生虫学及公共卫生科)	生化化学科	解剖学(包括组织胚胎学生物学)	生理科	药理科	病理科	内科	外科	妇产科	小儿科	精神、神经科	五官科	皮花科	X光科
「一五」时期	教授	9	1	1		1	1	1	1	2		1				
	副教授	3			1			1			1					
	讲师	10	1		1					2	2	1		1	1	1
	助教	55	9	3	8	4	3	4	4	4	4	3	2	4	3	
	总计	77	11	4	10	5	4	6	5	8	6	5	3	5	4	1

备注:另从兰州军区总医院和其他卫生部门聘请兼职教授 17 人。

表 2-2 兰州医学院建院初期教学机构及师资表^②

兰州医学院建院初期教学机构及师资表

附表 12:

(1955 年 10 月)

时期	教师人数	教学机构 (教研组)																							
		合计	马列主义	俄文	体育	生物学	解剖学	病理解剖学	病理生理学	生理学	寄生虫学	药理学	生化化学	组织胚胎学	微生物学	内科学	外科学	儿科学	妇产科学	皮肤性病学	耳鼻喉科学	精神、神经病学	眼科学	放射科	卫生学
「一五」时期	教授	9					1	1		1	1	1	1	1	2					1					
	副教授	5			1			1					1				1								1
	讲师	23	1			2	1	1	1			2	1	2	3	1	3	1		1	2	1			
	助教	47	6	2	2	1	5	2	2	1	3	2	3	2	1	2	2	3	2	2	2				2
	总计	84	7	2	3	3	6	4	3	3	3	3	6	3	3	5	7	5	5	3	2	2	2	1	3

自 1950 年初回到北京之后,张友尚已经和父母一起在北京生活了快 5 年了。从情理上讲,张友尚自然不愿意离开自己从小长大的地方,也不愿意离开日益年迈的父母,更何况当时自己的大女儿才出生几个月。但是,他仍然接受了组织的建议,到祖国最需要的地方去。于是,张友尚把女儿托付给父母照顾,携妻子来到了中国西北的第二大城市——兰州。在离开北京时,北京医学院生化科的同事到车站送别,并赠送给他苏联小说《远离莫斯科的

① 王镜、周正荣、郑林科:《兰州医学院院史(1932—1954—1994)》,内部发行,1994 年,第 39 页。

② 同上,第 40 页。

地方》。那时,张友尚也有远离北京,难以再回来工作的感觉。

在去兰州之前,张友尚曾到北京生物制品研究所的生化研究室学习电泳、层析等技术。当时研究室由周光宇主持。1942年,周光宇毕业于中央大学农业化学系,1951年获比利时卢汶大学农学院农学博士学位,次年回国,在北京生物制品研究所建立了生化研究室。1957年,应中科院上海生化所王应睐所长的邀请,她来到上海工作,而同年张友尚也考入了生化所读研究生。张友尚当时只是为了学习新技术,从而为更好地从事科学研究打下基础。他当时可能也没有想到,在这里学习到的新技术,还真的就在几年之后在胰岛素的提纯工作中派上了用场!

可是,来到兰州之后,再也没有条件学习新技术了。不过,在全力做好教学工作之余,张友尚仍然尽可能地做一些研究工作。由于当时兰州医学院仪器设备比较缺乏,而学校也无力出资购买太多的设备,为了改善实验教学的条件,张友尚亲自动手制作了一些生化实验设备和仪器。在制作过程中,他发现了现有的一些仪器设备的不足之处,并尝试着进行了改进,而且还在《化学通报》上发表了相关的论文。比如,1955年,在《化学通报》第8期发表了《关于贝克曼 G 型 pH 计的线路和原理》,这是张友尚科学研究生涯中发表的第一篇论文。第二年,在《化学通报》第3期和第11期,他又发表了《如何用电弧法制备某些金属的悬胶》和《关于光电比色计的构造和原理》2篇文章。虽然这3篇文章都是对生化实验设备的改进的经验总结,但我们可以从中看到张友尚在艰难的条件下仍然坚持科学研究的可贵精神,这种精神对于科学研究来说是至关重要的。

虽然张友尚在兰州只生活了2年半的时间,但这段时间过得还是相当舒心的。由于张友尚教学效果良好,积极从事科学研究,为教研室制作仪器设备,他的努力得到了大家的认可,很快赢得领导和同事的肯定,并晋升为讲师。当时兰州医学院的教师来自全国各地,大家和谐相处,关系都很好。而且张友尚生性开朗,喜欢结交新朋友,跟大家相处得很融洽。

另外,兰州地处黄土高原,盛产瓜果。比如青白色的白兰瓜,切开有一股酒香扑鼻,果肉呈瓜汁浸润后的深绿色,入口后非常甜。还有一种叫冬果的梨,金灿灿的颜色,又酸又甜,一个就有一两斤重,通体明黄色,肉白细腻

多汁。这些都深受张友尚的喜爱。而且,当时兰州空气、水质等尚未受到严重污染,经常是蓝天白云,生活环境很好。

幸福的家庭生活

1952年,当时在北京医学院做助教的张友尚与毛曼霞结婚。毛曼霞于1926年8月生于湖南长沙,是北京大学医学院的毕业生。婚后两人工作上相互支持,生活上相互照料,其乐融融。1954年4月2日,大女儿张绍曾出生,为这个幸福的家庭带来了更多的乐趣。

当张友尚从北京来到兰州时,毛曼霞与他一起来到兰州医学院工作。毛曼霞在病理教研组从事教学与研究,为了研究病因,她经常要到病区去采集标本。当时医学院实验设备简陋,但甘肃省是地方性疾病多发区,实验资源相对丰富,其中有一种多发病叫克山病。毛曼霞与教研组的王杨



图2-8 张友尚与毛曼霞(1954年,张友尚与毛曼霞在北戴河留影。张友尚本人提供)

宗老师等人一起翻山越岭,到当地很贫苦的克山病发病集中地区工作,调查流行病学资料,采集标本,经常是连续几天几夜工作,实在累了,大家就倒地

和衣而卧。经过几年的努力,他们在克山病的病因和发病机制等方面取得了重大突破。

尽管工作很辛苦,但毛曼霞仍然尽全力做好所有家务,让张友尚可以全心扑在工作上。虽然兰州没有北京的生活条件好,但有妻子细心的照顾与陪伴,张友尚感觉生活幸福依旧。

第三章

研究生学习、研究与出国进修

1957年,张友尚来到中国科学院上海生化所读研究生,读研期间参加了人工合成牛胰岛素的课题,在胰岛素的分离纯化方面做出了重要贡献。研究生毕业后在上海生化所任副研究员,主要从事蛋白质研究。1964年,张友尚赴英国分子生物学实验室进修,取得了重要研究成果。

上海生化所

“向科学进军”

1956年1月,中共中央召开了关于知识分子问题的会议。周恩来总理代表中共中央宣布:经过新中国成立后6年来贯彻执行党对知识分子的团结、教育、改造政策,我国知识界的面貌已经发生了根本的变化。“他们中间的绝大多数已经成为国家工作人员,已经为社会主义服务,已经是工人阶级的一部分。在团结、教育、改造旧知识分子的同时,党又用了很大的力量来培养大量的新的知识分子,其中已经有相当数量的劳动阶级出身的知识分

子。由于这一切,我国的知识界的面貌在过去六年来已经发生了根本的变化。”这个估计和判断,奠定了社会主义时期党对知识分子正确政策的基础。周恩来还强调:“向现代科学进军”。会后,国务院成立了科学规划委员会,在周恩来、陈毅、李富春、聂荣臻等人组织和领导下,有数百名著名科学家参加,历时数月,制定了《一九五六—一九六七年科学技术发展远景规划纲要》,并且采取一系列紧急措施,把规划付诸实施。^①

在这种背景下,1956年,全国开始招收第一届研究生,希望能够由此吸引更多的人才从事科学研究。中国科学院作为中国最大的研究型科学院,也开始面向全国招生。由于刚开始招生时,报名的人员需要得到各个单位的推荐,至少要得到单位的同意才能报考。而当时希望报考的有相当一部分是高校的在职教师,许多单位都不希望自己的教学人员离开而影响正常教学工作的开展,所以很多人想报考,但实际上却无法报名,导致报考人员较少。

张友尚非常希望能够从事研究工作。从1948年大学毕业到1956年,他已经在好几所大学里有过研究和教学经历了,这些经历已经让他培养起了对科学研究的兴趣和热情。但是,这些研究只是初步的,远远不能满足张友尚对科学进行深入探索的愿望,所以他一直希望能够从事高水平的研究工作。现在国家开始招收研究生了,这无疑让一直渴望从事高水平研究的张友尚喜出望外。可是,当他把自己的想法告诉了兰州医学院领导时,却得到了否定的回答。由于兰州医学院当时的确很需要教生物化学的教师,而且张友尚也正是因为这个原因才调到这里来的,学院领导自然希望他能够继续留下来任教。

没有得到单位的同意,张友尚非常失望,但他并没有因此而放弃自己的梦想。由于刚开始报考研究生的人数较少,国家暂时性地放宽了政策,不经过单位同意也可以报考。当时张友尚跟兰州医学院的同事相处得非常好,当时医学院的工作、生活环境也不错,他也很喜欢。可是,科学研究的魅力使得所有这些在张友尚眼里都变得无足轻重了,于是,他决定放下一切,报

^① 陈述:《中华人民共和国史》,人民出版社,2009年,第151~152页。

考研究生!

考哪里的研究生好呢?中国科学院是中国科学研究的火车头,张友尚对中国科学院一直是非常向往的,如果能考上的话,在中国科学院里做研究真是再好不过了。1950年,中国科学院在原中央研究院医学研究所筹备处的基础上成立了生理生化研究所^①,成立之后发展迅速,集中了一批著名学者,也取得了一些重要成果。而且,张友尚的大姐张友端1954年8月从英国剑桥大学回国之后,就在生理生化所工作。对于那里的情况,大姐也经常向他提及。于是,张友尚决定,就报考中国科学院生理生化所!

1956年底,张友尚参加了入学考试。不过,生理生化所并没有考生物化学,反而考的是有机化学和物理化学。如果要考生物化学的话,对于刚毕业的大学生或者没有学过生物化学的人来说,张友尚显然更有优势,因为他毕竟已经有过好几年的教学与研究经历了。为了应试,张友尚不得不临时复习大学的课程,包括有机化学和物理化学。考完之后,当时也不能很快知道能否录取,于是张友尚继续回到单位上班。直到1957年3月,中国科学院才发布考试成绩,张友尚也接到录取通知,他考上了!

张友尚研究生入学考试成绩如下:有机化学:46分;物理化学:64分;马列主义基础:3分;英文:97分。虽然当时生理生化所并没有考生物化学,但张友尚就是为了进一步研究生物化学而报考生理生化所。虽然考试的2门化学专业课考得还不错,但他仍然是对生物化学感兴趣。如果他对有机化学或物理化学感兴趣,他极有可能会报考其他的研究机构了。

1957年3月,张友尚收拾行囊,怀揣科学研究的梦想,踏上了兰州到上海的火车。他先经陇海线到郑州,再南下到南京,经过好几天的旅程,最后到达上海,开始了他全新的科学研究生涯。

恩师曹天钦及同窗挚友

张友尚清楚地记得,当时中科院生理生化所一共录取了6位研究生,除

^① 1958年2月,生理生化所分别建立生理研究所和生物化学研究所。

了他自己,另外5位分别是陈培勋、景沛、刘新垣、孙玉昆、曾以申。李载平和余微明比张友尚早一些入学,不过平时大家也在一起学习、讨论。当时一个导师一般一年只带一个研究生,当年只有曹天钦招了2名研究生,即张友尚和景沛。在“大跃进”期间,生化所成立了放射室,景沛和李载平就被调到放射室里做研究去了。

在与张友尚一起学习、研究的同学当中,刘新垣、李载平后来分别当选为中国科学院、中国工程院院士。刘新垣院士总共发表论文近300篇,出版论文集7册,获各种奖励30多次,1991年当选为中国科学院院士,1992年被选为乌克兰科学院外籍院士,2001年被评选为第三世界科学院院士。

李载平院士主要从事基因工程方面的研究。他研制了基因工程乙肝疫苗,取得了生产药证,在国际上首先完成了乙肝病毒(HBV)我国流行株adr亚型的基因组克隆和序列分析,是我国第一个病毒基因组的克隆和第一个基因组的全顺序分析。1996年当选为中国工程院院士。曾任国家生物工程顾问委员会副主任、联合国基因工程生物技术中心(ICGEB)评审组成员、中国遗传学会副理事长、国家863生物技术和国家973人口与健康专家组成员。

1959年6月28日,是张友尚一生都难以忘却的日子。就在这一天,他加入了中国共产党。他的入党介绍人,就是李载平,另一位是陈远聪。

除刘新垣和李载平以外,其他同学后来在各自的工作岗位上都取得了突出的成绩。虽然有的同学研究生没有读完就做其他工作去了,但大家在一起学习的时候,都是你追我赶,相互激励,学习氛围非常浓郁。大家当时大多都是出于对科学研究的热爱,从不同的工作岗位上辞职来读研究生的,所以非常珍惜这个来之不易的机会,希望能够在科学研究方面做出一番事业来。这种氛围也正是张友尚梦寐以求的。

张友尚在报考研究生时,选择了曹天钦做自己的导师。因为他得知曹天钦是研究蛋白质的,而当他在医学院做助教时,就对蛋白质很感兴趣,所以专门选择了曹天钦作导师。曹天钦老师对张友尚的影响是无以言表的。

曹天钦是我国著名的生物化学家,长期从事蛋白质化学、植物病毒的分

子生物学研究,是肌球蛋白轻链发现者。1938年,他考入燕京大学学习化学,中间由于战争的原因耽误了学业,所以迟至1944年夏才大学毕业,并获得理学学士学位。随即受中英科学合作馆李约瑟博士的邀请赴重庆,参加中英文化交流工作。1946年10月,经李约瑟博士介绍获得英国文化委员会奖学金,赴英留学,先在剑桥大学攻读化学,1948年获学士学位。此后,曹天钦醉心于制革研究,而制革和蛋白质化学有关,因而又改攻生物学,师从著名生化学家斐利(K. Bailey)研究蛋白质化学4年,主要从事肌肉蛋白质的物理化学研究。留英6年是曹天钦获得知识和成果的重要时期。由于他出色的研究成果,1951年被剑桥大学冈维尔基斯学院选为院士,这是该院历史上第一个中国人获此殊荣。

新中国的成立,使曹天钦受到极大的鼓舞。本来,曹天钦已准备去美国哈佛大学著名的蛋白质物理化学专家陶蒂(P. Doty)的实验室工作,因为陶蒂教授当时是这一领域的权威。而且,曹天钦的未婚妻谢希德此时正在美国麻省理工学院攻读物理学博士学位,无论从事业或从家庭考虑,这无疑是一种最好的选择。但经当时即将回国的邹承鲁的介绍,中国科学院生理生化研究所副所长王应睐发函邀请曹天钦回国参加祖国的科学研究事业。曹天钦为了报效祖国,立即放弃了去美国的计划,等待谢希德取得学位后,立即共同回国。当时美国政府禁止留学生回国,在李约瑟博士的协助下,谢希德以赴英结婚为理由,在1952年5月成功地由美抵英和曹天钦举行了婚礼。3个月后,他们终于克服各种困难,从英国启程并于1952年10月1日到达上海,这天正好是中华人民共和国的第四个国庆节。

曹天钦回国后,被聘为中国科学院生理生化研究所副研究员,他立即筹备实验室,并开展了肌肉蛋白质、胶原蛋白、神经系统蛋白质等研究。虽然当时条件简陋,但他心情愉快,以极大的热情投入工作。1956年5月,他和谢希德分别在中国科学院生理生化研究所、上海复旦大学同时加入中国共产党,一时在科技界传为佳话。1958年,曹天钦与包括张友尚在内的几位青年科技人员一起,首先建议开展人工合成牛胰岛素的研究,并在其后的3年中是这项研究的几位领导人之一。张友尚在人工合成牛胰岛素的研究中的贡献,在下一小节中详细展开论述。

1960年,曹天钦被任命为中国科学院生物化学研究所副所长,他担任该职务直至1984年。1979年至1988年,被选为中国生物化学学会副理事长兼秘书长,他和当时的生物化学研究所所长王应睐一起,为生物化学研究所和中国生物化学事业的发展呕心沥血,不遗余力。日本著名生化学家、日本学院院士、美国科学院海外院士江桥节郎教授对曹天钦的学术研究与领导能力给予很高的评价,他说:“……曹先生在回到上海生理生化研究所后,建起了研究室,并着手原肌球蛋白的研究。包括以中文发表的报告数量很不少,因而成为这一时期内世界原肌球蛋白研究的一个据点。……曹先生是一位不折不扣的‘原肌球蛋白’先生。”^①为了使基础科学研究能与生产实际相结合,从20世纪60年代初起,曹天钦又开展了植物病毒和类菌原体的研究,为解决中国的农业病害问题做出了贡献。张友尚在后来的研究中,也重点研究过植物病毒,特别是烟草花叶病毒,这跟导师的指导和帮助是密不可分的。

1980年,曹天钦当选为中国科学院生物学部的学部委员,并先后任学部副主任、主任。20世纪80年代初被任命为中国科学院上海分院院长。尽管此时他已年届花甲,并且由于“文化大革命”期间受到不公正待遇,身体健康已受影响,但仍两地奔波,以极大的热情推动科学事业的发展进步。他在任职期间,访问了上海地区所有的中国科学院研究所和全国很多生物研究所,他特别关心和重视边远、内地科研比较落后地区的研究所的发展。此外,他还担任了中国科学技术协会副主席、上海市第八届人民代表大会常委会副主任等职务。正如著名数学家苏步青教授在祝贺曹先生70华诞时所说:“曹天钦教授潜心科研半世纪,为国家建树良多,党和人民永远感激他所作出的巨大贡献。”^②

曹天钦对科学研究的严谨和热爱,对国家科研事业满腔热情,这些都是张友尚学习的典范。从导师身上,张友尚不但学到了做科学研究的方法与

① 江桥节郎:《中国伟大的生化学家曹天钦博士——“原肌球蛋白”先生》。《生物化学与生物物理学报》,1999年,第6期,第616~618页。

② 龚祖埙:《追怀曹天钦教授》。《生命的化学》,1995年,第3期,第43~45页。

风格,还学会了如何做人、做事。

参与人工合成牛胰岛素

在张友尚进入上海生化所的第二年,他就参与了人工合成牛胰岛素的准备工作,后来在这项工作中做出了重要贡献。我们来看看这件影响深远的事情的简要过程以及张友尚的贡献。

胰岛素是一个典型的球状蛋白质。单体的胰岛素分子量接近 6 000 道尔顿,由 51 个氨基酸残基构成,这些氨基酸残基按一定的顺序接成 A、B 两条链。A 链有 21 个氨基酸残基,B 链有 30 个氨基酸残基,两链之间通过 2 个二硫键相连,A 链中另有一个二硫键的内部连接。这是胰岛素的一级结构。这些残基“排列成不同的花样,有的呈螺旋结构,较为紧密;有的呈 β -转角,使肽链走向转折;有的处于较松散的状态,富于柔性。”这是胰岛素的二级结构。“进而肽链又按一定的方式折叠或卷曲成特殊形态的完整分子”,构成胰岛素的三级结构。单体的胰岛素在一定条件下还能由锌离子所络合而聚集成二体或六体,形成四级结构。

20 世纪 40 年代中期开始,英国化学家桑格(Frederick Sanger)经过 10 年的不懈努力,于 1955 年完成了胰岛素的全部测序工作,第一次确定了天然蛋白质分子的结构。1958 年,他因此获得了诺贝尔化学奖。但是,这并不意味着合成蛋白质已经为时不远。因为蛋白质具有高级结构,并不仅仅是一条具有一级结构的氨基酸链,只有折叠成一定的空间构型,这条氨基酸链才能表现出生物活性。一旦空间构型被破坏,蛋白质分子由折叠变为舒展,蛋白质就会变性。

因此,知道某种蛋白质的氨基酸链序列,仅仅只是知道了其一级结构。就算克服巨大的困难合成了具有那一种氨基酸链序列的肽链,如果它没有折叠成天然的高级构型,就表现不出适当的生物活性,也就谈不上是蛋白质的合成。而蛋白质的结构和功能之间到底是何种具体关系,在天然状态下氨基酸链到底是怎样折叠成蛋白质的,该如何用人工方法“扭一扭”氨基酸

链,使其变成蛋白质,这些问题在当时都一无所知^①。

即使合成胰岛素困难重重,但科学家仍然试图挑战这个难题。1958年,“大跃进”的浪潮席卷全国,全国上下急于求成建设社会主义,连科学研究也受其影响,上海生化所当然也不例外。全所科研人员在破除迷信、解放思想的号召下,中断了原来的课题,改行研究振奋人心的重大课题。在这种时代背景下,生化所的高研人员提出了蛋白质人工合成的课题。因为当时化学结构已知的蛋白质只有胰岛素,所以,有人提出要人工合成胰岛素!

在张友尚的记忆中,可能是沈昭文先生最先提出人工合成胰岛素的问题。他回忆说:“胰岛素的人工合成是1958年提出来的,这是四十多年前的事了。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。”^②不过有人持不同的意见,比如杜雨苍认为,这个课题是大家集体讨论的结果。

无论是个人还是集体提出的,无论是科学因素还是社会政治因素起了主导作用,总之,1958年底,人工合成胰岛素的课题被确定了下来。之所以选择胰岛素作为合成对象,是因为当时胰岛素是唯一阐明化学结构的蛋白质,也是分子量最小的蛋白质。“合成一个蛋白质”被列入1959年全国科研计划,并于1959年6月获得了国家机密研究计划所特有的标志:它的代号为“601”,其含义是60年代第一大任务。

1958年12月,生化所建立了人工合成胰岛素项目的5人领导小组,由曹天钦、张友尚、陈常庆、杜雨苍和王芷涯组成,曹天钦为组长。在广泛听取大家意见的基础上,制定了人工合成胰岛素的战略,采用“五路进军”的方案,即:①有机合成;②天然胰岛素拆合;③肽库;④酶激活和⑤转肽。“五

^① 熊卫民、王克迪:《合成一个蛋白质——结晶牛胰岛素的人工全合成》,山东教育出版社,2005年,第2~5页。

^② 熊卫民、王克迪:《合成一个蛋白质——结晶牛胰岛素的人工全合成》,山东教育出版社,2005年,第11页。

路”同时并进,分头试探。相应成立的5个组分别由钮经义(有机合成)、邹承鲁(天然胰岛素拆合和转肽)、曹天钦(肽库)和沈昭文(酶激活)负责。^①

张友尚参加的是邹承鲁领导的拆合小组,成员还有杜雨苍、许根俊、鲁子贤以及蒋荣庆。工作一开始就困难重重,曾经用过7种方法都没能拆开胰岛素的3个二硫键,最后他们将天然胰岛素与亚硫酸钠及四硫硫酸钠共同保温,终于将胰岛素完全拆开成了稳定的硫-黄酸型A链及B链。这是一项比较有意义的成果,但因为有保密要求,邹承鲁、杜雨苍等人没有立即把它发表出来。稍后,贝利(Bailey)在美国的《生物化学杂志》上发表了类似的工作。

二硫键拆开之后,A、B两链能否重新组合成胰岛素?据已知的知识看,这是万分困难的。当时胰岛素的研究者普遍认为,一旦胰岛素的二硫键拆开,就不可能让其重新恢复生物活性。但是,初生牛犊不怕虎,杜雨苍历经艰辛,经过多次实验,终于在1959年3月19日得到了一个肯定的结果——接合产物居然表现出了0.7%~1%的生物活性!后来,又经过多次失败,在克服了许多技术障碍之后,他们使天然胰岛素拆开后再重合成的活力稳定地恢复到原活力的5%~10%。

但是,如何提纯这些重新合成的胰岛素呢?也就是说,如何把5%左右重合成的胰岛素与95%左右的杂质分离开来?大家想到了张友尚——这个动手能力很强、经历很丰富的小伙子。于是,1958年夏天,生化所把正在漕河泾农场下放劳动的张友尚召了回来,让他分离纯化重合成的胰岛素。那时,科学家和别的知识分子一样,也经常下放劳动,时间为1到3个月不等。生化所的人员是轮流下放,就连主持胰岛素工作的副所长,也就是张友尚的导师曹天钦也不例外。^②

接到这个任务,对于张友尚而言,既是一个挑战,也是一个机遇。那时分离纯化蛋白质的方法远没有现在这样先进,现在要纯化蛋白质有各种有

① 中国科学院上海生物化学研究所志编纂委员会:《中国科学院上海生物化学研究所志(1950.05—2000.05)》,内部发行,2008年,第64~65页。

② 熊卫民、王克迪:《合成一个蛋白质——结晶牛胰岛素的人工全合成》,山东教育出版社,2005年,第23~27页。

效的仪器,如高压液相层析仪、快速蛋白层析仪等,但是那时只有离子交换层析,用它可以分离 A、B 链,但分离重合成胰岛素中的大量杂质就无能为力了。不过,1954 年张友尚在北京生物制品研究所的生化研究室学到的层析技术使得他积累了初步的经验。于是,他开始尝试各种方法来提纯胰岛素。刚开始,张友尚尝试用离子交换柱层析等方法,但都遭到失败。经过多次失败、探索、再失败、再探索之后,他尝试用纸层析的一种溶剂——“酸性仲丁醇”在试管中萃取。这个方法很简单,而且不需要特殊设备,也不需要高级的逆流分溶仪,但是纯化的效果很好。实验步骤是将重合成粗产物的丙酮粉用混合溶剂(50 mL 水、50 mL 仲丁醇、0.1 mL 醋酸)的上相萃取,重合成胰岛素被优先萃取到上相中,加水并调 pH 至 8~9,将重合成胰岛素转移到水溶液中,再对适于胰岛素结晶的溶液透析。^①

工夫不负有心人,使张友尚万分激动的是,1959 年底,他终于在显微镜下看到了晶莹透亮的胰岛素结晶。从部分纯化的产物能够得到结晶,说明重合成的胰岛素具有天然胰岛素同样的空间结构,从而解决了一个悬而未决的忧虑,那就是:他们好不容易人工合成的胰岛素即使其化学结构完全正确,会不会是一个不具有天然胰岛素空间结构的变性蛋白^②。

回顾这些研究过程,看上去似乎很简单,但是,其中经历的曲折、失败,尔后又最终获得成功的喜悦,只有张友尚自己才能真正地体味。就像爱因斯坦在回顾自己创立广义相对论时所说的那样:“从已得到的知识来看,这愉快的成就简直好像是理所当然的,而且任何有才智的学生不要碰到太多困难就能掌握它。但是,在黑暗中焦急地探索着的年代里,怀着热烈的向往,时而充满自信,时而精疲力竭,而最后终于看到了光明——所有这些,只有亲身经历过的人才能体会到。”^③

由两条变性的链可以得到有较高生物活力的重合成胰岛素的结晶,这

① 张友尚:《第一个在体外合成的蛋白质——结晶胰岛素全合成的个人追忆》。《中国科学:生命科学》,2010 年,第 1 期,第 8~10 页。

② 张友尚:《毕生从事生物化学与分子生物学研究的回顾》。杨敬东主编:《三湘院士科学人生自述集》,湖南科学技术出版社,2010 年,第 187~191 页。

③ 爱因斯坦:《爱因斯坦文集(第一卷)》,许良英等编译,商务印书馆,2009 年,第 455 页。

就从实践上进一步证明：天然胰岛素结构是 A、B 多肽链所能形成的所有异构体中最稳定的，也就是说蛋白质的空间结构信息包含在其一级结构之中。这个结果解决了令许多国际权威望而生畏的“扭一扭”的问题——因为根本就不需要进行分子操作，另加人力去“扭”，A、B 两链就能够按天然结构自动盘曲成胰岛素——这显然具有非常重大的理论意义！但由于当时的保密要求，张友尚和同事们没能及时发表该成果。他们的研究成果后来在 1961 年的《生物化学与生物物理学报》上发表。



图 3-1 1961 年, 杜雨苍、张友尚、鲁子贤、邹承鲁发表的论文

1961 年, 美国科学家安芬森 (C.B. Anfinsen) 发表了一项类似的、相对而言较为简单的工作——拆开单链的核糖核酸酶的 4 个二硫键, 发现它们可以重新连接并以很高的水平恢复酶活性。于是, 安芬森断言: “蛋白质的一级结构决定高级结构。”后来, 他因为这项工作而获得了 1972 年的诺贝尔化学奖。因此, 对于未能及时发表这些成果, 多年以后邹承鲁和张友尚仍心存遗憾。不过, 虽然张友尚等人根据人工合成胰岛素的研究得到了类似的结论, 但当时并没有进一步总结提炼出这一条原理, 这也是非常令人遗憾的。在科学研究中, 从经验事实到假说理论, 表面上看似乎近在咫尺, 但实际上也需要很大的勇气和理论思维。因此, 这件事给张友尚留下的经验教训是非常深刻的。

虽然后来张友尚又回到蛋白组做肌肉蛋白方面的研究, 没有继续从事人工合成胰岛素的工作, 但他在人工合成胰岛素的提纯结晶方面的研究构成了他研究生学习阶段的重要成果之一。1961 年 1 月, 张友尚毕业论文的一部分, 即“胰岛素 A、B 链的分离及重合成产物的提纯结晶”通过了毕业答

辩。张友尚毕业论文的另一部分是“米蛋白的纤维的试制”，这是在曹天钦的指导下完成的关于蛋白质的研究成果。

张友尚在研究生学习阶段各门功课成绩如下：哲学：合格；外语（俄文）：5分；蛋白质化学：92分；酶学：82分；新陈代谢：69分；大考：79分；总成绩：5分。

毕业答辩通过之后，由中国科学院批准毕业，但当时由于种种原因没有能够马上拿到毕业证书。等到1962年底，也就是近2年之后，张友尚才拿到由中国科学院院长郭沫若亲自签发的毕业证书。现在，无论是在大学，还是在科研院所，研究生毕业之后正常情况下都可以获得学位，但是，当时学位制度在中国还是被批判的对象，所以张友尚与当时其他同学一样，没有获得学位。



图3-2 张友尚研究生毕业证书(1962年12月,由郭沫若亲自签发的研究生毕业证书。张友尚本人提供)

由于张友尚在研究生学习期间成绩优异,在人工合成胰岛素方面做出了突出贡献,另外也由于他读研究生之前在兰州医学院就是讲师职称,所以,在研究生毕业之后,也就是1961年1月,张友尚被聘为上海生化所副研究员。副研究员在当时属于高研人员,这对张友尚来说是一种极大的鼓舞。

病毒研究

张友尚对肌肉蛋白研究很感兴趣,而且导师曹天钦也研究肌肉蛋白,因此,张友尚就在导师的指导下研究肌肉蛋白,也发表过相关的研究成果,如1962年发表在《生物化学与生物物理学报》上的论文(见图3-3)。



图3-3 1962年,张友尚与曹天钦合作发表的论文

如果不做肌肉蛋白的研究,就好像有一个巨大的优势不去利用,自然是很可惜的,这一点张友尚非常清楚,所以,他对肌肉蛋白的研究持续了好多年。但是,张友尚的兴趣不仅仅局限在做肌肉蛋白,他对病毒蛋白也很感兴趣。在读研究生时,他在生化训练班里上过钮经义先生的课,钮经义给张友尚等人介绍了烟草花叶病毒(Tobacco Mosaic Virus,简称TMV)。

1920年12月26日,钮经义出生于江苏兴化,1942年毕业于昆明西南联合大学化学系。1948年赴美留学,1953年获美国德克萨斯大学哲学博士学位。历任中国科学院上海生物化学研究所研究员、室主任等职。专长有机合成、蛋白质结构分析与多肽合成。钮经义应用部分胨解和酶解的方法解决了烟草花叶病毒蛋白亚基C端排列中存在的问题,1958年起开展了人工合成胰岛素研究,对制订合成方案,直至胰岛素B链的合成做出了贡献;1959年,在胰岛素的合成研究中,从氨基酸的制取、合成方案的设计、肽段合成至最终产物的分离、处理都作出了贡献,并取得了合成胰岛素原C肽的新方法与成果。在中国向诺贝尔奖委员会推荐关于人工合成胰岛素的名单

中,钮经义排在第一位,足见他在这方面的重要贡献。1980年,他当选为中国科学院生物学部委员。

当张友尚来到上海生化所读研究生时,钮经义是生化所的副研究员,当时正在研究植物病毒。因为动物或人的病毒容易发生传染,需要比较好的防护条件,所以在当时的条件下,只能做植物病毒研究。当然,研究植物病毒也不是一定要到农田里去做,一般在花房里做就可以了,除非有特别的要求。不过,植物病毒的获取,是从田里感染病毒的植物里提取出来的。

通过钮经义的介绍,张友尚了解到,当时国内外对植物病毒研究最多的是烟草花叶病毒,它感染烟草后使得烟草叶子变成镶嵌状的一种状态,中文翻译就成了烟草花叶病毒,该病毒后来在美国加州大学一个实验室被纯化出来,纯化出来以后主要成分是蛋白。实际上,烟草花叶病毒有一个蛋白外壳,里面是核酸,也就是RNA。当时加州大学的实验室只知道大部分是蛋白,即95%是蛋白,其实还有5%是核酸,于是当时就认定了病毒其实就是一种蛋白质。

但是,怎么会由有生命的微生物变成蛋白质后就没有生命了呢?而且蛋白质在理论上是不会致病的,虽然现在也有蛋白质致病现象。张友尚当时没有意识到里面含有核酸,还是后来在英国研究植物病毒的实验室里发现了5%的核酸,而且证明它就是引起花叶病的原因。

那病毒中的蛋白质有什么功能呢?事实上,蛋白主要起保护作用,因为RNA很容易被酶降解,有蛋白质把它包起来后就不容易被降解了。虽然蛋白的量很多,但是它没有直接的感染作用,核酸的量虽然少,但它跟感染是直接有关的。后来的研究中还发现噬菌体细菌类病毒,它也是外面有蛋白质,里面有核酸。当噬菌体吸附在细菌上时,就将核酸注射到细菌里,而核酸是可以在里面复制的,同时也可以利用寄主里合成蛋白质的酶来合成病毒蛋白,因此病毒必须在寄主里面才能繁殖,它本身在体外是不能繁殖的。

通过钮经义的讲解,张友尚基本明白了在烟草花叶病毒中,核酸怎么起作用,而蛋白又如何起作用,而且还可以把两者分开,把它们进行杂交,即用一头猪的核酸和另外一头猪的蛋白结合,结论是毒性决定于核酸。张友尚对钮经义的课程内容非常感兴趣,经常向钮先生学习请教,也培养起了对植

物病毒研究的浓厚兴趣。于是,张友尚向导师曹天钦提出,是不是也可以做植物病毒的研究。曹先生非常开明,他从不要求学生一定要做自己的研究内容,也不要求学生同时只能做一个研究方向,而且他本人对这个研究方向也很有兴趣。所以,他马上就答应了张友尚的请求,而且还给予他极大的支持。

当时,中国科学院北京微生物研究所有一个组是专门研究植物病毒的。他们的研究主要是从生物防治病虫害的角度进行的,因为植物病虫害很多都是由于病毒引起的。因此,研究人员把这些病毒取来,看看有没有办法去防治,以及应该采取什么样的办法防治。研究人员从大田里得到了一些烟草花叶病毒,因为烟草花叶病毒虽然原来主要是感染烟草,但它也可以感染其他的植物。另外,从油菜以及一种叫做大黄的中药上分离出来的病毒,当时也叫油菜花叶病毒。

负责微生物研究所病毒室工作的是周家炽,他曾经在英国剑桥大学植物病毒学家史密斯(K.M. Smith)的实验室工作过,也结识了当时在英国求学的曹天钦先生。既然张友尚对植物病毒感兴趣,希望从事相关的研究,于是曹先生就推荐他去周家炽的研究所学习。

刚到微生物所时,张友尚主要向大家学习病毒的鉴定方法。比如,把有病的烟草叶子取来,把它磨碎之后,用它的汁液擦在一种烟草的叶子上,结果就会产生一些枯斑,病毒的浓度越高,枯斑的数目也就越多。如果是直接用植物的叶子,那么不用稀释就可以给它涂上,如果对病毒已经分离纯化,则必须把它稀释好几倍。总而言之,那时微生物研究所主要利用这种办法来测定病毒的含量。但是,当时微生物所只能够做鉴定,并不能够真正把病毒分离纯化出来。为了实现分离纯化病毒的目标,微生物所的研究人员就与张友尚进行合作研究。

北京微生物研究所有一位助理研究员叫裴美云,在张友尚回到上海生化所之后,周家炽派她到上海来与张友尚一起工作。裴美云带来了4株烟草花叶病毒,并向大家传授一些植物病理方面的知识。当时生化所还没有分离病毒的超离心机,只能利用分离细菌的高速连续离心机。在病毒形态学的研究上则利用刚进口不久的日立电子显微镜,其分辨率可达11Å。通过大

家的共同努力,在4株病毒中发现浸染油菜的病毒是烟草花叶病毒的一个新株,研究成果发表在1963年的《生物化学与生物物理学报》上。

张友尚后来还做了其他的植物如地黄等,也就是从地黄里分离出来的病毒,研究它跟从油菜里面分离出来的病毒是否有区别。怎么看它们的区别呢?如果要把它的整个氨基酸顺序都做出来,在那时是完全没有相应条件的。当时用的办法就是,用蛋白酶把它水解成一些片段,然后去做电泳,这样就能将这些片段给分离了。如果存在差异,这些片段在某几个位置上就会不一样。张友尚称这种方法为用“蛋白的指纹图谱”来鉴定蛋白质是不是一致。

在最早的时候,血红蛋白在水解以后,人们发现镰刀型血红蛋白的顺序有突变。正是由于有了突变,就变成了正常的血红带,变成镰刀型血红蛋白,它是因为在这个 β 亚基的第六位有一个谷氨酸变成肌氨酸。而肌氨酸是疏水的,会聚合,聚合就使得这个红细胞像镰刀的形状,所以当时把这种现象叫做分子病,也就是说,得病的原因是因为分子得了病。后来的很多蛋白如异常的血红蛋白等,也都是用指纹图谱来鉴定的。

张友尚和同事们就是用指纹图谱来鉴定这个新发现的烟草花叶病毒的不同。当时大家发现油菜花叶病毒的差别比其他的更大,于是后来进一步深入做油菜花叶病毒,结果发现,它一共有158个氨基酸,是比较靠近羧基端的,这里面有2个氨基酸,跟正常的不一样。而当时国外也发现有一个烟草花叶病毒,称为HRC,而张友尚与大家一起发现的油菜花叶病毒不是HRC,在国外也没有发现过,就是他们在中国先发现的!于是,张友尚和裴美云等人把这些研究成果在合作完成的论文中公开发表了^①。

由于在上海一起工作过一段时间,张友尚与裴美云一直保持着联系,对裴美云的科研能力颇为赞赏。后来裴美云得了乙肝,并逐渐恶化成肝癌,到1980年代就去世了,张友尚也为失去一位好朋友而痛心不已。张友尚与裴美云的爱人田波也比较熟悉,他也在微生物研究所做植物病毒方面的研究,后来当选为中国科学院院士。

^① 张友尚访谈,2012年4月5日。资料存于采集工程数据库。

除了烟草花叶病毒研究之外,张友尚和陈作义与北京同仁医院的眼科合作研究了沙眼的病原体。1955年,中国第一代医学病毒学家汤飞凡首次分离出沙眼衣原体,是世界上发现重要病原体的第一位中国人。张友尚和陈作义用琼脂柱层析部分纯化了病原体,得到了电子显微照片,并将照片提供给同仁医院的张晓楼先生在1964年北京科学讨论会上展示。

通过在蛋白质、人工合成胰岛素以及植物病毒等方面的研究,张友尚在这一段时间内的科学实践使得他积累了丰富的科学研究经验,产生了一些重要的科学成果。更重要的是,这段时间的实践使得张友尚在科学研究上建立起了信心,也坚信自己当初的选择是非常正确和明智的。

负笈英伦^①

可遇不可求的机遇

改革开放以后,国家派出了大量留学生到国外学习与交流。近年来,随着人们生活水平的提高,自费出国读书的年轻人更是与日俱增。比如,国家留学基金委计划2013年资助各类出国留学人员18 000人,其中包括访问学者和研究生、本科生。现在,出国留学已经是很平常的事。可是,在二十世纪五六十年代,出国留学却是一件很不容易的事情。

1950年9月6日,新中国首批25名国家公派出国留学生启程前往波兰、捷克斯洛伐克、罗马尼亚、匈牙利、保加利亚5国,每国各5名。1951年8月,向苏联派遣首批375名留学生。1959年4月13日至5月9日,国家科委、外交部和教育部联合召开(第一次)出国留学学生工作会议。会议公布,1949—1958年期间,共派出各类留学人员(包括与苏联援建的工业项目相关联而派出的实习和进修生)1万余人,已经学成回国的留学人员也已经达到

^① 张友尚:《负笈英伦剑桥分子生物学实验室》。《生命科学》,2007年,第2期,第112~113页。

9 000 余人;其中约 91%派往苏联,约 8%派往其他社会主义国家,约 1%被派往其他国家。^①

可见,当时出国留学主要是派往社会主义国家,到发达资本主义国家留学几乎是不可能的事。但是,到了 20 世纪 60 年代,中苏关系逐渐恶化,双方的争论公开化,派往苏联留学的学生也急剧减少。因此,国家开始考虑向已经和我国建交的资本主义国家派遣留学生。

在这样的背景下,为了加强与国外学术界的交流与联系,中国科学院决定向英、美等国派遣留学生。由于张友尚英语功底很好,科研能力非常突出,所以当时担任上海生化所所长的王应睐和副所长曹天钦决定派张友尚去英国剑桥医学研究委员会分子生物学实验室(Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology,简称 MRC LMB)进修。

从兰州医学院辞职来上海生化所读研究生,当时对张友尚来说已属不易。所以,研究生毕业之后,他只想在生化所好好做科学研究,并不奢望到苏联或东欧留学。当王应睐所长和曹天钦副所长告诉他,要派他去 LMB 进修时,他的反应是完全出乎意料的惊喜,同时也感到十分紧张,深恐有负国家和人民的厚望,特别是在资本主义国家的复杂环境里。怀着这种复杂的心情,张友尚来到北京外语学院参加语言培训。培训开始之前,培训教师要跟每一位学员面谈一下,了解一下大家的外语水平。张友尚跟培训教师面谈之后,第二天就接到通知,说他不需要培训了,因为他的英语已经很好了^②!

LMB 对张友尚来说并不陌生,因为这个实验室是举世闻名、独一无二的。该实验室前身是 19 世纪后期建立的著名的剑桥大学卡文迪许实验室,它当时聚集了一大批物理学领域杰出的科学家,如实验室的首任主任麦克斯韦是著名电动力学和电磁理论专家。有好几位科学家获得诺贝尔科学奖,比如,瑞利获 1904 年诺贝尔物理学奖,汤普森获 1906 年诺贝尔物理学奖,卢瑟福获 1908 年诺贝尔化学奖,布拉格父子获 1915 年诺贝尔物理学

^① 苗丹国等:《出国留学工作六十年大事记》。《世界教育信息》,2009 年,第 10 期,第 33~38 页。

^② 王恩多访谈,2012 年 4 月 26 日。资料存于采集工程数据库。

奖等。

该实验室建于 1947 年,当时卡文迪许实验室主任小布拉格向英国医学研究委员会提出建立“分子生物学单位(Molecular Biology Unit, MBU)”。刚开始,MBU 位于用预制件搭建的简陋棚屋内。在那里,佩鲁兹(Max Perutz)和他的研究生肯德鲁(John Kendrew)潜心研究血红蛋白和肌红蛋白的晶体结构;克里克(Francis Crick)和来自美国的华生(Jim Watson)共同探索基因的结构;赫胥黎(Hugh Huxley)则研究肌肉的收缩。经过他们长期不懈的努力,终于有了重大的突破。1953 年,克里克和华生发现了 DNA 的双螺旋结构;佩鲁兹找到了解析蛋白质晶体结构的重原子同晶置换法;赫胥黎发现了蛋白纤维滑动的肌肉收缩机制。1957 年,来自南非的布勒纳(Sydney Brenner)发现了信使核糖核酸和遗传密码的三联体结构;肯德鲁利用佩鲁兹的方法测定了肌红蛋白晶体的三维结构。结果,华生和克里克于 1962 年获诺贝尔生理学或医学奖;佩鲁兹和肯德鲁于 1962 年获诺贝尔化学奖。

1962 年,分子生物学单位扩大为“分子生物学实验室”,MRC MBU 成为 MRC LMB,从简陋的棚屋迁到南郊新建的 4 层楼房内。新成立的 LMB 吸引了更多的一流科学家,其中包括来自剑桥大学化学系的桑格(Fred Sanger)。前面我们已经提到,桑格因测定胰岛素的一级结构获 1958 年诺贝尔化学奖,后来他又因为发明 DNA 测序方法于 1980 年再次获诺贝尔化学奖。后来,LMB 还有不少科学家获诺贝尔奖,比如,克卢格(Aaron Klug)获 1982 年化学奖,米尔斯坦和克勒获 1984 年生理学或医学奖,沃克获 1997 年化学奖,布勒纳、萨尔斯顿和霍维茨获 2002 年医学奖,等等。因此,有人说那里是分子生物学的发源地,也有人说那里是诺贝尔奖的摇篮。这些说法对 LMB 来说都是当之无愧的。

1963 年,张友尚怀着激动的心情,来到北京和准备赴英的杨士林、许孔时、许振嘉、陈佳洱等会合,由中国科学院人事局的孟汇丽安排大家一起接受国际形势和外事方面的教育。当时我国驻英代办熊向晖正好在国内,于是他向大家介绍了一些关于英国的情况。他叮嘱大家,到英国之后要努力学习英国先进的科学技术,但不要受到不良影响。然而,到了快出发之前,生化所通知张友尚,说是由于 LMB 当时实验室的空间有限,需暂缓赴

英。于是,张友尚又回到上海继续工作,一直到1964年9月3日才和生理所的吴建屏一起赴英国留学。在《中国科学院上海生物化学研究所志》编写的大事记中,1964年的条目里就有张友尚前往英国留学的记录,也折射出当时出国留学机会之稀少。

丈夫要远去英国进修,妻子毛曼霞自然是恋恋不舍,更何况她即将临盆,很需要家人的照顾。但是,毛曼霞对丈夫的事业一直是大力支持的,在兰州医学院时,张友尚报考上海生化所的研究生,没有她的支持也是不可能实现的。这一次,她仍然给予张友尚全力的支持,独自一人挑起了照顾家庭的重担。起程去英国之前,张友尚和妻子毛曼霞、大女儿张绍曾专门去上海人民照相馆合了一张影。当时张绍曾已经10岁了,刚从北京爷爷奶奶那里来上海读书不久。就在张友尚出发去英国之后不久,即1964年9月29日,二女儿张绍晖出生。等他从英国回来,二女儿已经1岁多了。

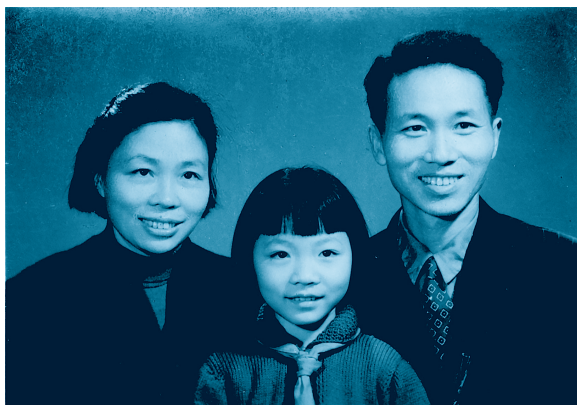


图3-4 张友尚、毛曼霞和大女儿张绍曾(1964年,张友尚去英前在上海人民照相馆和毛曼霞、张绍曾合影。张友尚本人提供)

在LMB的科学研究

张友尚来到LMB之后,很快全身心地投入到科学研究之中。在英国进修大约1年半的时间里,张友尚主要是在赫胥黎的指导下用电子显微镜研究肌动球蛋白的收缩机制。

赫胥黎生于 1924 年 2 月 25 日,英国著名生物学家。他于剑桥大学基督学院获博士学位,以研究肌肉的结构而闻名于世。1960 年当选为英国皇家学会会员,1971 年在哥伦比亚大学获霍维茨(Louisa Gross Horwitz)奖,1977 年获皇家奖章(Royal Medals),1997 年获科普利奖章(Copley Medal),1990 年获富兰克林奖章(Franklin Medal)。

在赫胥黎这样的科学大师指导下,张友尚劲头十足,经常在实验室里干到很晚才回住处休息。功夫不负有心人,经过一段时间的努力,张友尚终于取得了一些有意义的结果,并且写成了论文,交给了赫胥黎审阅。赫胥黎对这位年轻的中国学者的科研能力大为赞赏,对张友尚取得的成果非常重视,建议他马上发表研究成果。当时赫胥黎已改用 X 射线衍射研究蛙肌的收缩,没有直接参与张友尚的工作,只是在方法上进行了指导。所以,赫胥黎要张友尚将论文单独署名送 *Nature*(《自然》)杂志发表。

可是,按照当时国家的规定,只有和外国作者共同署名的文章才能在国内外的刊物上发表,所以张友尚无法采纳赫胥黎的建议,将文章投给《自然》,而是准备回国后再投国内的期刊《中国科学》。无奈天有不测风云,张友尚无论如何也想不到,他回国正好赶上“文化大革命”,于是,他花费很多精力完成的工作只能束之高阁,始终没有发表。为此,许多年来他一直感到非常遗憾。

除了在赫胥黎的指导下用电子显微镜研究肌动球蛋白的收缩机制之外,张友尚后来还与克卢格和芬奇(John Finch)等人一起研究植物病毒。

克卢格,南非化学家和生物物理学家。1926 年 8 月 11 日生于立陶宛,父母是南非人,曾就读于约翰内斯堡威特沃特斯兰德大学。1947 年移居开普敦,1949 年获开普敦大学结晶学硕士学位。同年赴英,就读于剑桥大学三一学院,获哲学博士学位,并在卡文迪许实验室工作。1954 年去伦敦大学伯克贝克学院,1958 年起任病毒结构研究小组组长。1962 年起,在剑桥大学医学研究委员会分子生物实验室工作。他由于在测定生物物质的结构方面的贡献而获得 1982 年诺贝尔化学奖。

张友尚去英国进修之前,在国内就做过植物病毒方面的研究,已经有了相当丰富的成果与经验。应该说,在当时的情况下,在分子水平上来研究植

物病毒,张友尚与国内的同事们开始得还算比较早的。现在,与 LMB 的科学家合作,张友尚更好地展示出了自己的科研能力。

当时克卢格等人主要做的是球状病毒。所谓球状病毒,主要是它的外壳是球状蛋白,里面是核酸,一般植物病毒都是 RNA,都是核糖核酸,如果是球状病毒,它的 RNA 会比较多,如果是 TMV,则 RNA 会比较少。但是,这种外壳蛋白实际上包含很多相同的蛋白质,每一个蛋白质是 158 个氨基酸,很多相同的蛋白质单体聚合就变成了一个桶状的外壳。

当时 LMB 主要利用 X 光衍射来测定蛋白质的三维结构,即立体结构,因此首要条件是获得晶体。张友尚加入了 LMB 的植物病毒结构组,负责人就是克卢格,他当时主要从事球状病毒的研究。球状病毒的外壳是亚基,是由于聚合而形成的外壳,聚合物中每一个相同的蛋白质就叫亚基。克卢格提出了这样的疑问:病毒靠什么形式的堆积而形成球状?通过观察,发现原来是通过六角形的堆积而成,但如果都是六角形的话,是不能形成一个球的,只能形成一个面。因此,聚合物里应该还有五角形,两者结合就可以聚合形成球形了。

同时,克卢格等人也获得了 TMV 蛋白的晶体,而 TMV 是可以被解聚的,例如添加酸就可以把里面的蛋白解聚。蛋白解聚以后,就可以观察能不能得到蛋白质结晶,结果他们顺利地得到了蛋白质结晶。最后的结果是,获得的结晶不是一个亚基,它有 14 个亚基,7 个亚基形成一个饼,中间空的部分是核酸。

张友尚在了解了他们的研究现状之后,马上开始学习用 X 光衍射来测结构。张友尚的专长是肌肉蛋白,他想用 X 光衍射来测蛋白质结构,形成衍射图。当他获得衍射图后发现,衍射点的强度具有对称性,拥有十七重的对称。为什么会有十七重对称呢?因为一个饼由 17 个亚基组成,上面 17 个亚基,下面 17 个亚基,在这 2 层间还错开半个,因此除了十七重对称外,还有三十四重对称。

因此,通过 X 光衍射得到晶体结构以后,也就把所有亚基的排列方式搞清楚。但当时由于 TMV 的分子量太大,没有测出具体结构,后来经过长时间的探索,最后也是利用 X 光衍射原理测出了 TMV 的结构。也有人说,在

电子显微镜底下就可以看到双层饼结构现象,当时他们认为是 16 个亚基,可能是因为 16 与 17 不太容易区分,所以他们报告了 16 个亚基。而张友尚现在根据 X 光衍射做出来的的是 17 个亚基,因为电子显微镜是有可能出错的,但是 X 光衍射是不会出错的,所以确定了亚基的数目是 17 个而不是 16 个。

最后,张友尚和芬奇、李柏曼、克卢格一起合作完成了一篇论文,发表在 1966 年 10 月的《自然》杂志上。这是张友尚第一次在《自然》杂志上发表论文。不过,文章是在张友尚回国之后才发表的,因为他当年 4 月就回国了。这篇文章的发表使张友尚稍感欣慰。

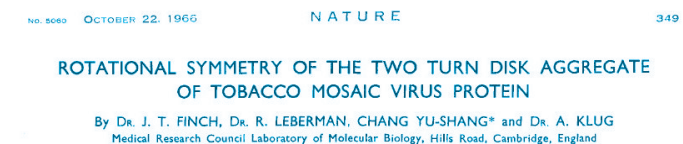


图 3-5 1966 年,张友尚与芬奇、李柏曼、克卢格合作完成并发表于《自然》杂志的论文标题

张友尚回国后正好赶上“文化大革命”,不久他就被隔离审查,一直到 1970 年才回到实验室。虽然可以再从事科学研究,但是他在英国利用电子显微镜和 X 射线对肌肉蛋白和病毒蛋白所做的研究已无法继续进行了。

收获与体会

虽然张友尚在 LMB 只工作了 1 年半还不到,但那里的学术氛围和孜孜不倦攀登科学高峰的精神对他以后的科学道路的影响是相当深远的。

1982 年 7 月,张友尚去英国参加中英生化学会的双边会议,因而有机会重访 LMB。桑格亲自开车把他们从火车站接到 LMB。在此之前不到 2 年,桑格又因首创 DNA 测序法于 1980 年再次获诺贝尔化学奖。虽然获得了如此高的荣誉,一向讷于言而敏于行的桑格还是那样地平易近人。在 LMB 除去一般的参观访问之外,张友尚和克卢格等人进行了较长时间的交谈。当时他们也没有想到,过了几个月之后,克卢格因为阐明病毒及核小体等核酸

蛋白质复合物的结构而获得 1982 年的诺贝尔化学奖。

LMB 的研究人员获得了如此多的诺贝尔奖,这样的业绩实属罕见。于是,张友尚不禁要问:佩鲁兹领导 LMB 到底有什么诀窍呢?佩鲁兹告诉他,管理 LMB 的是一个 6 人小组,他担任小组的主席(Chairman)而不是主任(Director)。当 1964 年张友尚访问 LMB 的时候,6 人小组由佩鲁兹、肯德鲁、赫胥黎、桑格、克里克和布勒纳组成,小组从不干预实验室的研究工作,只放手让有才能的研究人员充分发挥他们的聪明才智。作为主席的佩鲁兹经常在实验室出现,或在实验台前或 X 射线机旁亲自动手做实验,或关心其他人的研究并给予指导和帮助。

宽松的学术氛围更容易导致原创性的科学发现。科学的发展历程表明,几乎所有原创性的科学发现都不是通过计划产生的,而是以优良科研环境和管理体制鼓励杰出科学家发挥才智、通过脚踏实地的努力来实现的。

在卡文迪许实验室大门上镌刻着这样的《圣经》铭文:“主的创造是伟大的,这要由所有那些对其中有兴趣的人予以探索出来”。这既是卡文迪许实验室的一贯宗旨,也是分子生物学实验室成功的又一秘诀。作为一个在跨学科领域诞生的研究机构,它的成长与兴旺,离不开一个容许科学兴趣纵横驰骋的宽松自由的文化氛围。

给予每一个科学家以充分的学术自由天地,放手让每一个人做自己所喜欢的工作,是实验室激发科学家创新灵感、推动创新幼苗健康成长的奥秘所在。作为一种充满思想活力和创新魅力的活动,科学也像艺术一样,并不是对自然的简单复制,而是对自然的再创造。因此,正如佩鲁兹所说:“如同艺术创造一般,科学创造不可能通过精心组织而产生,而是从各个天才人物中自发产生的。设施完善的实验室可以加速这种创造的产生进程,但等级森严的组织,僵硬、官僚的规则,琐碎无用、堆积如山的文字工作则会扼杀这种创造力。科学发现是无法计划的,它们就像莎士比亚戏剧中顽皮的小精灵一样,会在一个意想不到的角落突然出现。”^①

^① 张春美:《科学的发现是无法计划的——来自英国分子生物学实验室的启示》。《世界科学》,2004 年,第 6 期,第 2~4 页。

LMB 的人才队伍采取精英评价制,根据对科学才能的洞察力、对科学研究的深刻理解选拔人才,支持研究。它不在意发表论文数目,也不在乎在什么杂志发表,而看重扎扎实实、有长期深远或重大意义的研究,忌好大喜功、大规模攻关。佩鲁兹对血红蛋白结构研究于 1939 年开始,到 1959 年才获重要成果。布勒纳 1963 年开始线虫研究,1974 年才有第一篇论文。不少著名专家的论文不多,没人在后面催赶,否则很难说他们能做出那些优秀贡献。佩鲁兹和萨尔斯顿缓慢研究时,还是无名小人物。正是其优越的科研环境和专家管理体制,才使有才华的科学家对科学生涯有信赖和追求,不必用论文衡量科研能力,而是去努力追求最重要的发现。

在这种环境中,科学家不分年资互相激励支持,不贪他人之功,形成良性循环。布拉格用自己的诺贝尔奖声望支持佩鲁兹和肯德鲁,后两者又支持克里克和华生做与导师课题无关的研究。1953 年克里克和华生研究出 DNA 结构后,2 位导师无丝毫妒忌,继续自己的研究,1959 年才有较好结果,4 位昔日师生 1962 年在斯德哥尔摩同台获奖。佩鲁兹支持布勒纳甘冒许多人笑话而研究线虫;布勒纳支持萨尔斯顿和霍维茨做胚胎分析;桑格支持米尔斯坦进行和自己不同的抗体研究。正是这样的良好风气才推动不断产生卓越成就。

可以说,在 LMB 进修期间,那里自由宽松的学术氛围对张友尚影响是最大的,这可能是 LMB 学术精神的精髓,也是科学精神的精髓。

另外,佩鲁兹说,要成为一个成功的实验室,研究人员之间的交流是至关重要的。在 LMB 的屋顶有一个餐厅,由佩鲁兹的夫人亲自打理。那里上下午有早安咖啡(morning coffee)和下午茶(afternoon tea),中午大家都在餐厅吃饭。在这些实验间歇的休闲场合,相互之间的自由交谈往往会产生一些好的想法,甚至是全新的灵感。

一个好的创新环境的建设,还必须依托雄厚的经费支持和精良的仪器装备。在这方面,LMB 完全免除了科学家们的后顾之忧。作为实验室第一任主任,佩鲁兹根据自己科学研究的切身体会,充分意识到新的仪器设备的重要性。在研究小组成立后不久,佩鲁兹与肯德鲁就向医学理事会申请资金来聘请一位名叫布罗德(D.A.G. Broad)的工程师,让他来设计一个带有

旋转正电极的 X 射线管,这个仪器可以提供比商业用途高 10 倍的射线。另外,实验室还利用美国洛克菲勒基金会的资助,从美国购买了高精度相机。这些实验装备的精度远远高于同时代的其他研究机构,为佩鲁兹和肯德鲁解决蛋白质结构问题创造了有利条件。

根据这一早期经验,佩鲁兹也为实验室的大型力学和电子学工场装备了最先进的仪器,建造了专业的技术设备仓库和一个照相工场,以及时提供所需设备材料的补给。同时还专门配备了服务工程师,以保证那些高精尖仪器能够一直处于良好的运行状态。当仪器出现故障时,不必等待仪器生产商派出的维修人员,马上可以自行解决困难。

实验室的第一笔经费是在布拉格的帮助下获得的,以后主要由实验室主任向英国医学理事会申请。从 20 世纪 40 年代起,实验室的实验经费就充足到不需要其研究人员为经费来源发愁,使实验室的研究人员可以将全部精力用于研究之中。所有这些,都大大提高了实验室的工作效率^①。

对于这一点,张友尚深有体会。烟草花叶病毒的制备过程需要用到超离心机,当时生化所没有超离心机,只能用一个气动连续离心机,转速没有超离心机那么快,但是因为 TMV 比较大,所以也能够把 TMV 沉淀下来。当时在生化所里,这个气动连续离心机原来是用在微生物上的,主要是把细菌等培养液连续送到离心机里,然后通过离心将细菌沉淀,出来的是没有细菌的液体。

生理生化所成立以前,是日本人成立的自然科学研究所,当时就有离心机,并保存下来了。但基本上没什么人会用,张友尚想用但也不知道如何使用。王应睐所长在英国曾经使用过,所以他就教张友尚如何用连续离心机。不过,现在的离心机与当时的不一样,现在离心机虽然转速快,但是无声的,而那时候是一个圆桶在转,而且气动会产生很大的声音,旁边还没有什么防护,所以感觉很吓人,用得也很少。

就是在生化所较差的条件下,张友尚仍然做出了不错的成果。现在来

^① 张春美:《马克斯·佩鲁茨(1914—2002):科学不是一种平静的生活》。《自然辩证法通讯》,2004 年,第 4 期,第 86~94 页。

到设备先进的 LMB,张友尚欣喜不已,偶尔也颇为感慨。

除了超离心机,LMB 还拥有当时最先进的 X 光衍射仪器。X 光衍射要求很高的强度,特别是做晶体衍射,它不像做透视那样需要很大的面积,它只是需要很集中的一个 X 光束,但这个 X 光束要很强才能进行蛋白质衍射。如果 X 光束强度不够,就要花很长的时间,但晶体可能受不了,因为蛋白质晶体在长期照射下可能会变性,所以需要在比较短的时间内得到衍射图。一般情况下,蛋白质分子不能太大,分子越大衍射点越多,使得每个衍射点的强度就相对弱小。X 光束是由 X 射线管发出的,它把电子射到靶上,靶产生转动,因此需要密封,而且是在真空条件下才能发射电子。这种转靶设备

当时也就 LMB 才有,而且这种设备是实验室自己设计,经工厂加工制造的,并不是可以到工厂、商店去买现成的。当然,现在可以购买现成的设备了。

正是在 LMB 进修期间,对先进设备对于科学研究的重要作用印象深刻,张友尚在“文革”后担任生化所的副所长以及重点实验室主任期间,除了努力营造宽松自由的学术环境之外,他还花大力气进行实验室设备建设。而且,他负责购买的实验室设备,整个生化所的人员都可以使用,没有任何门户之见。



图 3-6 张友尚在马克思墓地(1964年,摄于伦敦海格特公墓的马克思墓地。张友尚本人提供)

第四章 艰难的“文革”岁月

“文革”期间,张友尚因为刚从英国回来,被作为“英国特务”隔离审查,又因为中学期间加入三青团、大学期间的外事局译员训练班等经历而受到迫害,但他一直保持着乐观向上的态度。难能可贵的是,在艰苦的条件下,张友尚仍然坚持科学研究,并在胰岛素的结构与功能方面取得重要成果。

“文革”中的中国科学院

中国共产党在探索社会主义建设的过程中取得了伟大的成绩,也经历了一些曲折。1966年,正当全国人民克服严重的经济困难,艰难地完成调整国民经济的任务,国家面临着新的发展机遇,开始实行国民经济和社会发展第三个五年计划的时候,在毛泽东的亲自发动和领导下,“文化大革命”的风暴以遮天蔽日之势席卷中国大地。这场当时被称为“无产阶级文化大革命”的政治大运动,事实上成为阻碍中国社会发展、国家进步和民族振兴的内乱。

20世纪60年代和70年代,正是国际上科学技术突飞猛进的年代。不仅发达的老牌资本主义国家经过各方面调整,科学技术继续处于领先地位,

中国周边一些原本不太发达的国家和地区的科学技术也有飞速发展。而中国在这个时期正处于国家的内乱之中,在新中国成立后辛辛苦苦建立起的科技体系受到严重冲击。

“文化大革命”期间,整个科技系统被视为“资产阶级的世袭领地”和执行“修正主义路线”而受到批判。其中许多有成就的国内外知识专家被当成“反动学术权威”对待;许多著名科学家被迫离开科研岗位,“下放”到工厂、农村或者“五七干校”接受工农兵的“再教育”和从事繁重的体力劳动,以改造“资产阶级的世界观”。许多科学家和科技领域领导干部遭受迫害。

中国科学院在“文化大革命”的折腾中,几乎没有一天的安宁。科研经费也大大下降。1967年的经费只占1965年的16%,1976年的经费比1965年减少三分之一以上。1965年,中国科学院已有106个研究所、24714名研究人员,基本形成学科比较齐全的自然科学综合研究中心。经过“文化大革命”期间的折腾,到1973年,中国科学院的直属研究所只剩下13个,体制重大变动给科学研究带来极大的负面影响。

在1972年周恩来领导纠正极左错误时,中国科学院的工作曾有所好转,但由于又搞了“批林批孔”运动等,科研工作仍然不能正常运行。1975年,中共中央派胡耀邦、李昌等人来中国科学院协助郭沫若院长工作,虽然对极左路线进行了坚决的抵制,并起草了旨在对国家科学技术领域进行整顿的《科学院工作汇报提纲》,但随后又遭到江青集团及其在中国科学院追随者的凶狠批判^①。

惨遭迫害

英国特务?

在“文革”期间,张友尚遭遇了许多痛苦的经历。1964年4月,当张友尚

^① 陈述:《中华人民共和国史》,人民出版社,2009年,第267~324页。

结束在英国的访学,回到上海的时候,文化大革命马上就开始了。于是,大字报铺天盖地而来,导师曹天钦被隔离审查,生化所所长王应睐先生也遭到迫害。曹天钦在“文革”期间受到的迫害是非常严重的。当时,他已经不能与外界保持正常的联系,使得很多朋友对他非常担心,他便以十分巧妙的方式向朋友们报平安。比如,他与日本著名生化学家江桥节郎一直保持着学术上的联系。在“文革”期间,江桥节郎收到了一封奇怪的信。江桥节郎回忆说,“……小小的白色信封上写着:东京大学‘江桥先生’,此外,没有寄件人和内容等任何文字,真是一件神秘的‘信物’。我直觉地醒悟道,曹先生正是用它告诉我,他还活着。他的超人的机智和情感可见一斑。”1975年,中国科学工作者代表团去日本访问。当日本学者问及曹先生的情况时,代表团坦率地答道:“他已‘解放’出来,尚无气力恢复工作。”^①这两个小小的细节足见曹先生当时境况之糟糕。张友尚作为曹天钦器重的学生,又是生化所被王应睐和曹天钦重点培养,唯一推荐到英国进修的研究人员,很自然地被归到所谓的“王曹集团”里面去了。于是,张友尚被作为“英国特务”进行隔离审查。

当时给他戴上“英国特务”帽子的原因可能主要有两个:

第一,张友尚从英国回来的时候,带回一点植物病毒样本,希望能够回国之后继续从事在LMB没有完成的研究,但是,病毒在下轮船的时候一不小心被打破了。虽然他马上进行了处理,也不会留下什么问题,但这件事却被作为他是“特务”的罪证。当时的造反派这样攻击他:你为什么要带病毒回来?你不是特务是什么?你怎么能把一个病毒带回来呢?这不是想搞破坏还能是什么?对此,张友尚无论如何辩解也无济于事。

第二,由于曹天钦与剑桥大学的李约瑟关系很好,当张友尚去英国进修时,曹先生为他写了一封推荐信,把他介绍给李约瑟。李约瑟是著名的生物化学家、科学史家,曾多次来到中国,担任过英国驻华科学参赞,中英科学合作馆馆长,是许多中国人非常熟悉的一位学者。在张友尚去英国访学的那

^① 江桥节郎:《中国伟大的生化学家曹天钦博士——“原肌球蛋白”先生》。《生物化学与生物物理学报》,1999年,第6期,第616~618页。

一年,我国总共派到英国留学的也就一二十人,他是唯一去剑桥访学的学者。由于李约瑟对中国学者非常友好,同时又是剑桥著名的生物化学家,所以当时我国驻英国代办熊向晖也让张友尚去找李约瑟。张友尚到剑桥之后,李约瑟邀请张友尚到他所在的学院去共进午餐,张友尚自然应邀赴约。

于是,造反派以为抓住了张友尚的把柄,对他进行严厉的审问:你们吃饭时讲了些什么内容?曹天钦给你带了什么特务使命去英国?又带着什么特务使命回来了?面对这些子虚乌有的控告,张友尚坚决反击,说他只是进行了正常的交流,讲了一些普通的国内科学研究情况,绝对没有做什么特务活动!但是,无论张友尚如何解释,他还是被隔离了,关进了牛棚,挨打、受审问成了家常便饭^①。

都是“三青团”惹的祸

在第一章中我们提到,与当时许多学生一样,小学和初中时的张友尚参加了童子军,高中时参加了军训,1943年在中大实中高中毕业后,参加贵阳市高中毕业生三青团夏令营受训时,曾集体加入三青团。虽然他只是一般三青团员,但这竟然成为他“文革”期间遭受迫害的原因之一。

我们先来看看三青团的来龙去脉。三青团是三民主义青年团的简称,成立于1938年7月。这个组织完全是由蒋介石亲自构想设计、一手组建扶持起来的。那么,蒋介石为什么要在抗战之初成立这样一个组织?三青团酝酿设计之初,是否就是如后来那样专为组训青年的一个组织?

最早参与三青团的筹备工作、后来长期担任三青团中央团部组织处长的康泽回忆说:“全国规模的抗战开始以后,蒋介石就想抓住这个时机,以‘团结抗战’为名……搞‘三民主义青年团’。”“他对我们说:‘现在抗战已经开始了,过去秘密的小组织形式不合需要了,要来一个大组织,把党部的(指CC系)、同学的(指复兴社)和改组派(指汪精卫)都团结起来;并以此为中心,再求各党各派的团结和全国的团结。’”

^① 崔大敷访谈,2012年3月29日,上海。资料存于采集工程数据库。

可见,蒋介石成立三青团就是要以国民党的“精英分子”为核心,吸收共产党以及其他党派,形成一个大组织;而就当时中国党派情况来看,首要的自然是把共产党吸收进来,也就是说,要通过三青团来合并共产党,达到溶共的目的。但是,由于中国共产党拒绝合并,蒋介石最初的动机落空,三青团只能退而求其次,成为主要宗旨为组训全国青年的组织。

蒋介石成立三青团的原始动机落空后,三青团的性质和任务就发生了根本的改变,两个次要的意图就被凸显出来。第一个意图,是取消国民党内的派系小组织,以求国民党内的团结和统一。第二个意图,吸引、团结广大青年,为国民党补充新鲜血液,并防止青年投向共产党。

蒋介石亲自创办了黄埔军校,并长期担任校长,因此绝大部分黄埔学生始终无怨无悔地追随、效忠于他。根据这个经验,蒋介石又亲手缔造了三青团,并亲任团长,自然是希望全国青年也能始终无怨无悔地追随、效忠于他。所以,尽管蒋介石当时身兼国民党总裁、军事委员会委员长、行政院长,政治、军事、经济等许多大事无不时时占用他大量的时间和精力,但他却依旧对三青团的工作,从章程、方针、任务,到组织纪律、训练、考核,事无巨细,无不关心过问,倾注了大量的心血,表明他对三青团确实寄予了深厚的期望。

三青团自创始之日始,就把发展重点放在学校,而对工农青年始终未多加注意。蒋介石曾明确指示说,“现在中国一般青年……就其质量与数量而言,要以学校青年为其中坚,也可以说学校青年足以代表一般社会青年。”因此,他在对三青团的每次讲话中,几乎总要提及学校团务和争取青年学生。他还专门论述如何通过学校当局和教授们,加强对学生的三民主义教育、中国传统的哲学教育等。从三青团中央的统计数字看,从1939年到1946年春,团员总数中,在校学生的比例日益增大,从8.1%增加到46%。截至1942年底,也就是在张友尚高中毕业时集体加入三青团的前一年,在校学生加入三青团的比例达到36.99%^①。所以,张友尚当时加入三青团,完全是一种普遍的行为,而且他只是一般成员,并未担任什么职务,也没有参加更多的组织活动。

^① 马烈:《蒋家父子与三青团》,中国文史出版社,2007年,第79页。

但是,从以上我们对三青团发展情况的简要介绍可以看到,三青团主要是为蒋介石与国民政府服务的。所以,在“文革”期间,张友尚曾经加入三青团也成了他受到迫害的重要原因。造反派为了搜集相关的所谓“证据”,到处寻找张友尚当年的同学或朋友,让他们写相关的证明材料。

张友尚的中学与大学同学,也是他一生中最要好的朋友之一——肖斯铎在为张友尚写的材料里说:

1939年年初,张友尚是与我同时考入贵阳伪国立中央大学实验中学初二下的同学之一,1943年又同时在该校高中毕业(1941年该校已改名为伪国立第十四中学)。在该校同班念书,同居一室共四年半。在这阶段中,大家年纪不大,学校功课又重(该校功课之紧,抗战时在后方是较有名的),大家除了一天到晚地啃书外,脑子里最盼望的便是抗日战争早日胜利,好回家乡。其他一切很少过问。1943年夏,高中毕业后,同时集体进入当时伪青年夏令营受训,在营中集体参加大学入学考试,我因在第二周身体检查时,因肺病关系被勒令退学。张友尚则继续学习至毕业,约一月。在近毕业的最后一周,张友尚与大家一起被胁迫稀里糊涂、随随便便地参加了伪三青团。^①

张友尚的中学同学蔡宝祥在为张友尚写的材料里如此说道:

张友尚是我中学里的同学。1942年—1943年我们都在贵阳伪中央大学实验中学读书……人很聪明,功课很好,不大关心政治人物……1943年7月高中毕业时参加高考,考完后教育局叫全部毕业生(大约700余人)参加军事夏令营(由伪教育厅与三青团合办)在贵阳南明湖活动,时间一个月左右。当时编队也不和张在一起。当夏令营将结束前几天,夏令营负责人黄宇人(也是贵州三青团负责人)大会动员,然后由军事教官当介绍人,集体加入三青团,几百人一起集合在操场上举行

^① 本小节与下一小节中材料取自相关档案,笔者未对文字进行修饰,以还原当时的历史语境。

宣誓仪式。

张友尚的另一位中学与大学同学写道：

我自 1940.10—1948.2 与张同学从高中(伪国立中央大学实验学校,后即国立第十四中学)到浙江大学毕业。我是电机系,他是化工系,在大学期间亦还接近。高中时他年龄不大,每逢星期假日一定回家,不参加活动。1943 年 6 月高中毕业,在贵州教育厅与三青团合办的贵阳青年夏令营受训一个月(全部当年贵州高中毕业生受训至会考、分配大学)。内容是蒋中正之命令,并动员参加三青团。张亦参加了(当时很少能不参加的),同年十月到贵州永兴浙大一年级张向该地三青团报到分配轮值管理中山室(图书),实则后来不见去,未见有其他活动。二年级转遵义后与三青团关系不了了之,之后正式脱离。

从三位同学颇为一致的书面材料可以看到,张友尚是跟所有同学一起集体加入三青团的,并无特别之处,之后也没有参加什么活动,造反派的计划只能落空了。

外事局译员训练班、国民党与励志社

在第一、二章中我们提到,张友尚在长沙雅礼中学学习时培养起了比较浓厚的“崇美”思想,另外在遵义上大学时家庭经济困难,所以,1945 年 5 月,当外事局派人去遵义招考翻译官时,他报名参加并通过了考试。后来由于抗战结束,没有分配工作就遣散回学校复学。这段经历也成了“文革”期间使张友尚被批斗、审查的重要原因。

1929 年,励志社在南京成立,社长是蒋介石。蒋介石的初衷是希望将励志社变成一个能端正军中风气的场所,因此,在励志社成立后,他特地为社员制定了一句格言:“立人立己,革命革心”,并颁布了 10 条戒律:一不贪财,二不怕死,三不招摇,四不骄傲,五不偷懒,六不嫖赌,七不吸烟,八不饮酒,

九不借钱,十不说谎,要求所有社员一体遵行。励志社成员分职员和社员2种,其发展对象是军队或军警机关的官佐,军事学校、警官学校及中训团的学员,一般人很难进入。入社要经社长批准,还要在社长也就是蒋介石面前宣誓^①。

重庆译员训练班的学员在毕业后,一般都被外事局任命为三级翻译官,相当于“少校军衔”,领取少校军官的薪水,所以训练班的学员也是励志社的争取对象。张友尚在参加外事局译员训练班时,与其他同学一样,多次被鼓励参加国民党及励志社。因此,如果他当时参加了国民党和励志社,对造反派来说就是一个极好的批斗他的理由。因此,他们四处搜集有关材料,甚至还对与张友尚同期参加译员训练班的学员进行严刑逼供。有的学员经不住残酷的刑法,只好就范,说张友尚参加了励志社。于是,造反派以张友尚参加了国民党、励志社等反动组织为由,对他进行了残酷的迫害。

但是,后来经过组织的详细调查,被严刑逼供的同学推翻了原来的说法,还有同学明确表示不清楚张友尚是否加入国民党和励志社。一位同学在被问及相关问题时回答道:

1945年7月中旬,在第三期学员受训期间,中队部把参加国民党的空白表格发给了每一个学员,并且说,这一次参加国民党是自愿的,凡是志愿参加的就填表,不愿参加的不填。浙大去的同学中,有些人是填表参加了国民党,也有一些人没有参加国民党。填表入党的人,还在每份表格上贴了一张照片,不参加的,就把空白表格退还给了中队部。至于那些填表的人是否举行了入党宣誓仪式和是否领到了党证,我就不知道了。因为我自己没有参加。张友尚是否参加了,我不知道。……重庆励志社的地点在民生路、七星岗附近,在励志社内设有招待所、理发室、浴室、电影院、体育场、游泳池、餐厅、礼堂等。当时,重庆译员训练班有一些学员在星期日去重庆励志社休息和娱乐,以译员训练班学员的名义参加了励志社。张友尚是否去参加了,我不知道。

^① 张春杏:《蒋介石“端正军中风气”的励志社》。《文史月刊》,2011年,第7期,第46页。

有人对事件的过程进行了这样的描述：

1945年5月初到7月初，我们都在外事局新办的译员训练班，在这期间训练班的教官（他们担任分队长、中队长以上职务）曾向同学们游说参加国民党，动员同学们去中队部拿申请书（即参加国民党的申请书）。他们说，一、二中队的同学都参加了，你们为什么不参加？每当教官们到宿舍里来游说时，同学们就七嘴八舌地说，我们又不想升官发财！当翻译官要参加国民党干啥！我们对参加党派没有兴趣！……在这种气氛之下，有些想参加的人也不好意思公开的去拿表和填表。在我们这批同学里也有少数人去拿到申请书，背着人填好送去，以后被同学们发觉后还受到同学们的挖苦讽刺……张友尚同志根据他当时的政治倾向，我只能分析他不会申请参加。

1978年5月29日，上海生化所党委根据更全面的调查情况，推翻了原生化所革委会的结论，认为张友尚：

1943年集体参加过三青团，1945年在重庆参加过国民党中央训练团译员训练班曾被派为三级翻译员，入党前本人已向组织上作过交代，其余问题均属不实，应予以否定。据此，张友尚同志政治历史清楚，“文化大革命”中，张友尚同志因此而遭到诬陷迫害，予以彻底平反，恢复名誉，撤销1970年9月原生化所革委会给作的错误结论。

7月19日，中国科学院上海分院党组做出批复，同意了生化所对张友尚的复查结论。

乐观、宽容的共产党员

1959年6月28日，张友尚经李载平、陈远聪介绍加入了中国共产党。

在“文革”受迫害期间,张友尚经常被造反派威胁,要把他清除出党。张友尚予以坚决反击:“我不是特务,也不是走资派,凭什么要清除我出党?!”

崔大敷长期与张友尚合作从事胰岛素结构与功能方面的研究,她就是在“文革”刚开始不久认识张友尚的。当崔大敷见到张友尚时,他已经被打得糊里糊涂的了,还生了病。当时正好遇到女儿张绍曾给他送药。于是,同事就给她介绍张友尚,非常惋惜地说:“这就是张友尚,是生化所的才子啊!我们所长到北京去写国家的十年科学规划时都带着他,这个人的英文特别好,古文也特别好,文笔很好,而且还是共产党员!”^①

张友尚从英国回来,掌握了许多先进的科学研究方法和最新的科学信息,正准备放手大干一场,结果没想到会遇到这样的迫害,他的精神一下子承受不住如此大的打击,甚至暂时住进了精神病院。幸好张友尚的妻子是医生,无论如何艰难,她都始终没有放弃自己的丈夫。在家人的精心照料下,张友尚逐渐恢复了健康。

即使受到如此不公平的待遇,遭遇如此残酷的迫害,张友尚仍然对党充满了信心!这是多么难能可贵啊!面对造反派要清除他出党的指责,他坚决地逐一进行反驳。造反派找不到张友尚是特务、走资派的“罪证”,居然想出一个让人哭笑不得的办法,批评他暮气沉沉!张友尚还击道:“怎么说我暮气沉沉?!我拉练的时候表现非常出色啊!我还喜欢拉京胡!”共产党员的党性就是在这种困难时候才能真正地显现出来!无论如何,张友尚都坚决不退党,他相信,乌云最终遮不住太阳!

在被下放到“五七干校”劳动期间,张友尚不但努力把自己分内的事情做好,还主动帮助其他的同事和朋友。当时他的力气大,有力气小的同事做不了的事,他主动去帮忙,三下两下就搞定了。于是,大家送他一个外号——“张大力”。在“张大力”的身上,人们看到了一个乐观的共产党员的高大形象。

“文革”结束后,大家继续一起从事科学研究。当时有一个临时性的规定,在“文革”期间参与打架斗殴的人不能涨工资,于是有人就主动去找张

^① 崔大敷访谈,2012年3月29日,上海。资料存于采集工程数据库。

友尚,向他赔礼道歉。他说:“文化大革命受苦的也不是我们这些人,你们也受苦的,因为我们只是受了点皮肉之苦,算不了什么。你们这大好青春时光,正是长知识、干事业的时候,也被浪费了,更为可惜啊。我对你们没有意见。”^①当初批斗张友尚的人都没有想到他会如此宽容和通情达理,对他的佩服与感激自不待言。甚至当初写他大字报的人,只要他认为能力强,也予以重用,包括推荐出国进修等。

张友尚在各种场合,无论是私下写回忆性的文章,还是公开接受采访,都不提自己在“文革”期间受到的不公平待遇。有时身边的同事说起这段时期遭遇的不公正对待时,他马上就把话题转移开了。非要让他说说自己的感受时,他最多只是说当时不能做研究了。不能从事自己热爱的科学研究,比起受点皮肉之苦的那种痛苦,竟然来得强烈得多!这才是一位科学家的生命本色啊!

逆境中的科研与实践

形势转变

“文化大革命”的内乱使得国家方方面面的工作都受到了极大的影响,包括外交工作。但是,毛泽东、周恩来等党和国家领导人,即使是在“文化大革命”的混乱时期,仍然关注着整个国际形势的变化。中共九大之后,毛泽东、周恩来交给因“二月逆流”而“靠边站”的4位老师一项研究国际形势的重要任务,他们是:陈毅、叶剑英、徐向前和聂荣臻。这4位我国优秀的战略家接受任务后,经过认真、科学的研究和讨论,于1968年7月将题为《对战争形势的初步估计》的书面报告上送周恩来总理,这个报告对中、美、苏“大三角”战略关系进行了探索。1969年9月,他们又将《对目前局势的看法》报送

^① 崔大敷访谈,2012年3月29日,上海。资料存于采集工程数据库。

周恩来,并提出打开中美关系大门的设想。毛泽东、周恩来审时度势,适时地做出打开中美关系大门的、富有远见和胆略的重大决策。

中国外交新局面的形成,首先体现在中美关系的缓和上。新中国成立以后,美国对中国采取敌视政策长达20余年之久。在变化了的国际形势下,从各自的战略利益考虑,中美两国领导人都认为有必要也有可能改善两国关系。经过包括“乒乓外交”等试探,又经过双方努力工作,1972年2月21日至28日,美国尼克松总统访华。2月21日,毛泽东在中南海会见了尼克松。随后,周恩来等人与尼克松进行了多次坦率的会谈。中美双方经过会谈,于2月28日在上海签署了《中美联合公报》,标志着中美关系正常化进程的开始。

在这样的历史背景下,中国与其他资本主义国家的交往也逐渐发展起来。英国是最早承认中华人民共和国的西方国家之一,但直到1954年两国才达成建立代办级外交关系的协议。1972年3月13日,中英两国在北京签订关系正常化的协议公报,决定自即日起彼此驻在对方首都的外交代表由代办级升格为大使级。在此之前,中英双方民间方面的交流已经逐渐活跃起来,包括在科技方面的交流。

中国科学家于1965年完成了人工合成胰岛素,这是一项很了不起的成就,许多外国科学家也都是交口称赞。由于上海生化所在这项研究中起到了举足轻重的作用,许多相关专业的外国科学家到中国参观考察,都喜欢到生化所来访问。1972年7月10日,李约瑟偕夫人及鲁桂珍再次来到中国访问,要求见一下在剑桥见过的中国学者,包括张友尚,于是还处于隔离状态的张友尚就暂时被放了出来。

当时张友尚能够从隔离状态中摆脱出来继续从事科学研究,还有一个重要原因。1972年,英国皇家学会要召开一个有关胰岛素工作的会议,邀请王应睐所长参加。为了向外国学者展示中国学者关于胰岛素的研究成果,生化所决定做一些关于胰岛素结构与功能的研究。当时中国虽然完成了人工合成牛胰岛素,而且在胰岛素的结构测定方面也取得了重要成果,但结构与功能方面的研究并未开展,而国外已经在做相关的研究了。所以,生化所就组织一些人来研究胰岛素的结构与功能之间的关系。由于张友尚的科研

能力很强,已经取得了突出的研究成果,又在英国进修过,所以要求他也参加相关的研究,使得他从被隔离的状态中摆脱出来了。虽然后来中科院决定不参加会议了,研究人员也由两位数减少为一位数,但胰岛素的结构与功能这个研究方向却坚持下来了,而且张友尚一直担任研究小组的组长。

当然,造反派不会因此而轻易放过张友尚等科研人员。但是,大家也有办法来对付他们的捣乱。1966年7月30日晚,江青在人民大会堂的科学界万人大会上发表讲话,高度评价了人工合成胰岛素的成就,并向完成这项工作的青年科学工作者以及其他工农出身的科学工作者致敬。于是大家就搬出江青的话,说是江青都向我们致敬,我们就更应该努力工作!

正是在这种复杂的形势下,张友尚虽然还背着“黑锅”,而且当时科研条件非常有限,但总算是可以从事科学研究了。

国际交流与学科发展背景

中国对外宣布完成人工合成胰岛素之后,产生了很大的国际影响,许多外国科学家希望来中国进行合作与交流。但是,如火如荼的“文化大革命”阻断了国际交流的渠道,直到1972年尼克松访华之后,国际交流才慢慢地多起来了。

来上海生化所访问的一些外国学者有的从事的研究与张友尚等人正要做的研究是直接相关的。1972年,英国皇家学会会员霍奇金(Dorothy Crowfoot Hodgkin)来生化所访问。她是X射线晶体衍射的开创者,也可以说她是蛋白质晶体学的鼻祖,她曾给英国首相撒切尔夫人上过化学课。1934年,她得到了胰岛素的衍射图,但还得想办法把这个衍射图解出来。不过,衍射图是怎么得到的呢?因为蛋白质的分子可以衍射X射线,所以能够得到衍射图谱,而衍射图谱要再变成蛋白质分子结构,当时根本没办法做到。当然,小分子是可以实现的,可以通过“做一个模型,然后看看用这个模型做出来后得到的衍射点跟实验得到的是不是符合”这样的方式进行。这对小分子是可以的,但对大分子是不可能做到的,所以霍奇金并没有能够去解这个胰岛素的立体结构,但她在小分子方面已经做得很出色了。1949年,她解

出了青霉素的立体结构。青霉素是一种有机化合物,如果是无机盐,很容易从衍射点知道它的结构,比如氯化钠,氯化钠实际上是钠离子和氯离子通过共价键连接的,完全可以从衍射图谱知道它的结构。但是,有机化合物如青霉素等就不是那么简单了。后来,霍奇金将维生素 B12 的结构给解出来了,在当时来说这些研究水平是最高的。1964 年,霍奇金因测定抗恶性贫血的生化化合物的基本结构而获 1964 年诺贝尔化学奖。

正是通过霍奇金的这次访问,张友尚了解了国际上最新的研究方法与动向,后来通过中国科学院与英国皇家学会的协议,他专门到英国学习蛋白质晶体学方面的知识。不过由于时间比较短,只有 1 个月,所以没有完成既定的计划。

到了 1960 年代,就有新方法计算分子量了,因为模型法对大分子来说是不管用的,如果要将衍射点算回去,就需要经过一个傅里叶综合计算,将这些衍射点的强度和它衍射波的相位包含在内。但是,在图谱上只能看到强度,看不到相位,所以无法通过傅里叶综合计算得到它的结构。通过 X 光衍射大分子实际上得到的应该是一些电子密度,因为这些原子之所以能够衍射 X 光,主要是依靠电子。有原子的地方,电子密度大,因此根据电子密度的大小就可以确定原子的位置,这样就可以解出来结构来。但光凭强度也是不行的,还要有相位,相位问题怎么解决呢?

这个问题是由著名生物学家佩鲁兹解决的。当时,他在剑桥大学卡文迪许实验室攻读博士学位。来卡文迪许实验室之前,他先到矿物地质系学习了一年的 X 射线晶体结构分析法,掌握了如何对蛋白质晶体进行 X 射线衍射实验,以及如何对衍射图像做出化学解释的基本方法。真正要把一个蛋白质分子结构解出来是很困难的,不是说只要理论上解决了这个问题,马上就可以做到。因为这个工作量很大,衍射点有很多,每一个衍射点都要去比较它的强度,一般还得到不只是一个重原子的置换晶体,还有两个或者三个,这样的话工作量就更大了。所以,真正解出来的第一个蛋白质的立体结构,不是胰岛素,而是血红蛋白和肌红蛋白。

与其他生物大分子相比,血红蛋白分子较小,来源丰富,而且是当时仅有的几种已被晶化的蛋白质之一。尽管如此,对它的认识,人们却知之甚

少,对其结构信息的一点一滴的了解都非常珍贵。剑桥呼吸生理学家约瑟夫·巴克劳夫特(Joseph Barcroft)曾经评论道,一张邮票的背面就可以写下人们对血红蛋白的全部认识。这既是生物化学本身的局限,更主要的是,血红蛋白分子结构要比以往已研究过的有机大分子复杂得多,研究的艰难程度也远远超出了人们的想象。但是,血红蛋白分子在生命活动中具有的重要意义却对这一研究提出了迫切要求。对血红蛋白分子结构的探询,成了佩鲁兹终其一生的无悔选择。

1938年,对佩鲁兹来说,是一个交织着成功与困扰、喜悦与烦恼的年份。这一年年初,他与贝尔纳、方库琴(L. Fankuchen)共同在《自然》杂志上发表了对血红蛋白进行X射线衍射实验的初步成果。这是对血红蛋白展开研究仅一年后取得的进展。论文发表后不久,贝尔纳离开了剑桥卡文迪许实验室,新任实验室主任、著名晶体学家威廉·布拉格成为佩鲁兹的论文指导老师。这位科学史上最年轻的诺贝尔奖得主拥有敏锐的科学洞察力,这不仅使他善于选择研究课题,而且还使他成为发掘科学人才的园丁。在看了佩鲁兹拍摄的血红蛋白晶体X射线衍射图后,他立刻意识到用X射线法分析生物大分子的深远意义,并决定由佩鲁兹负责并继续结构晶体学小组的研究。这个大胆的决策,使年轻的佩鲁兹拥有了一个全新的研究空间。与此同时,布拉格还为由于战争而断了经济来源的佩鲁兹申请到了一笔洛克菲勒基金会奖学金,这笔每年373英镑的经费支持一直持续到1960年代。可以说,它真正挽救了佩鲁兹的科学生涯。另外,剑桥大学生物化学实验室的柯宜林教授(David Keilin)则为佩鲁兹进行必需的蛋白质化学研究提供了实验场所和各种设备。种种帮助,充分体现了剑桥那种尊重和启发年轻人发挥主动性和创造性的自由研究传统。

1940年3月,经过对血红蛋白分子3年的X射线研究,佩鲁兹完成并通过了关于论述血红蛋白晶体结构的博士论文。他得出的结论是:“血红蛋白是具有明确原子结构的球状体,每一个结构都是由两个不能被扩散性电解液所穿透的相同部分所组成,并且它的四个血红素大致是相互平行排列的。”那么,这一结构的具体细节如何?它是怎样通过复杂的结构发挥自己的功能呢?毕业后的佩鲁兹准备大展宏图。不幸的是,由于其奥地利国籍,

1940年5月,佩鲁兹被英国政府作为敌侨遣送到加拿大魁北克军营,拘禁了8个月。残酷的战争干扰破坏了和平的生活,迫使佩鲁兹中断了自己的科学研究。但回剑桥后的佩鲁兹并没有放弃,他继续拍摄血红蛋白晶体的X射线衍射图,并于1942年、1943年接连在《自然》上发表3篇有关论文。

战争结束后,肯德鲁(John Kendrew)的加盟,使卡文迪许实验室中蛋白质晶体研究小组的力量得到了加强。1947年,实验室以此为基础成立了分子生物学研究小组。此刻的佩鲁兹也进入了其研究中最困难和最关键的一步:怎样根据血红蛋白X射线衍射图推导出分子结构。从理论上讲,X射线照射晶体,会在特定的方向发生衍射,衍射的方向和强度由晶体中的原子种类和位置决定。只要测出晶体X射线衍射方向和强度的数据,就能进行数学计算,绘制电子密度图,推算出该晶体的“结构”。正是运用这一方法,布拉格父子测出了第一个晶体结构——氯化钠岩盐的结构。根据这一原理,佩鲁兹拍摄了几百张蛋白质晶体X射线衍射图片,再用肉眼逐个分辨和测量每张照片上几百个晶体衍射点及强度,得到了几千个数据后,再绘制相应的帕特森图像,显示频繁出现在具有较高衍射强度之间的区域间隔,以确定血红蛋白结构的主要特征。到1950年初,根据计算,佩鲁兹提出设想,血红蛋白分子像一个药丸盒式结构,是一种有规则的平行多肽键结构。

没想到,这一令佩鲁兹得意万分的模型提出后不久,就被他的研究生克里克(Francis Crick)以严谨的数学计算推翻了。无疑,这是个沉重的打击,这意味着,血红蛋白分子的真面目还躲藏在生命世界的深处。虽然研究陷于僵局,但佩鲁兹并不气馁。他知道,在科学研究中过多地纠缠于一个错误的理论于事无补,必须另外寻找突破口。这时,他注意到美国化学家鲍林(Linus Pauling)提出的关于 α 螺旋是蛋白质多肽链一种基本折叠方式的思想。因为,这一新思想不仅为蛋白质有精确的三维结构提供了第一个清晰的证据,而且还为化学家提供了一种确定分子结构的有用方法——建立化学模型。无疑,这极大地启发了佩鲁兹。他提出血红蛋白中的肽链也呈螺旋式排列,解决了血红蛋白中多肽链的折叠问题。

下一步就要近似确定分子外形,进行定量分析。用X射线衍射法测定晶体结构的理论依据是晶体结构同它的衍射效应之间互为傅里叶变换关

系,而衍射效应是指从晶体各个方向发出的衍射波的振幅和相位。在衍射实验中,可以直接记录到衍射波的振幅,却没法直接记录到衍射波的相位。因此,解决“衍射的相位问题”也是用 X 射线衍射法测定晶体结构的关键。当时化学家普遍采用布拉格和布恩(C. W. Bunn)提出的“试差法”来解决这一问题的。但对复杂晶体结构,“试差法”却无能为力。对此,布拉格和美国晶体学家考克(J. M. Cork)早在 20 年代就提出用重原子法与同晶置换法。但由于确定重原子位置的难题没有突破,这些方法始终未能广泛应用。

1953 年 9 月 21 日至 25 日,佩鲁兹到美国参加了著名的“帕萨迪那蛋白质会议”。正是在这次会议中,一位荷兰科学家关于将汞原子以化学定量的比例引入一种分子结构中的研究启发了他。如果我们能将一个重原子引入血红蛋白分子中的一个特定位点的话,就能使引入重原子的血红蛋白分子像普通血红蛋白分子一样结晶,并可以通过测定由这种重原子置换产生的差异来勾画血红蛋白分子的结构。这太重要了!会议结束后,佩鲁兹通过血红蛋白与对氯苯甲酸汞的反应,成功地把重原子——汞引入到血红蛋白中,制备出了重原子衍生物。以此为基础,佩鲁兹利用“差值帕特森函数”进行计算和分析,得出了重原子的位置,再结合血红蛋白及其重原子衍生物的衍射强度数据,推算出了衍射的相位。这就是至今仍广泛用于解决蛋白质结构测定中相位问题的“同晶置换法”。这的确是一个极具创新意蕴的突破,不仅成为佩鲁兹研究的重要转折,也为其他进行蛋白质晶体研究的科学家指明了方向。正是采用佩鲁兹提出的方法,肯德鲁解决了肌红蛋白的相位问题。

1959 年,经过 4 年的进一步探索,佩鲁兹终于解开了血红蛋白分子结构。1960 年,继肯德鲁发表了关于肌红蛋白分子结构的成果后,佩鲁兹也在《自然》杂志上报道了血红蛋白低分辨率(5.5 埃)的三维结构。他用 6 个不同的重原子衍生物,利用同晶置换法测定了 1 200 个衍射点的相位,计算出了 5.5 埃分辨率的电子密度图,建立了血红蛋白的低分辨率结构模型:一个长 64 埃、宽 55 埃、高 50 埃的椭球体,分子由 4 个亚基按四面体方式排列,4 个亚基分为 2 对,每一对内的 2 个亚基之间的构象相同,相互接触很少;2 对之间构象相似而不相同,且接触面很大,其接触区域的表面结构是互补的。

至此,构建蛋白质大分子结构模型长达 23 年的漫长历程终于画上了一个圆满的句号。佩鲁兹与肯德鲁因此而分享了 1962 年的诺贝尔化学奖^①。

不过,令张友尚感到很遗憾的是,佩鲁兹没有到上海生化所访问过。因为他年纪较大,身体也不是太好,所以一般不到国外访问与交流。但霍奇金在二十世纪五六十年代来中国访问过,可能是因为她的导师贝尔纳是英国的共产党员,同时也是一位著名的物理学家。20 世纪 50 年代,在北京召开了世界和平理事会,这是一个左派组织,当时中国科学院就是通过这种渠道跟国外的左派组织进行交流合作的。贝尔纳到北京参加了和平理事会,还跟毛泽东主席合过影。贝尔纳的一位学生曾经向张友尚赠送了这张合影,但可惜在动乱中丢失了。

科学研究

从前述可见,到了 1960 年代,已有办法可以解蛋白质的结构,加上胰岛素图谱很早就得到了,胰岛素分子量也小,只有 6 千,但是它在晶体里面形成一个二体,所以它实际大小等于它的分子量,也就是说它的二体的分子量是 1 万 2,也不算大。当时霍奇金在牛津大学的实验室研究胰岛素的结构,她是在 1969 年解出来的,而上海生化所在 1965 年成功合成了胰岛素,这对张友尚以及其他所有人来说是一个巨大的鼓舞。而且,当时官方也将胰岛素的成功合成宣传为“社会主义制度的产物”、“毛泽东思想的伟大胜利”,当时的国务院副总理聂荣臻、国家科委副主任韩光等人决定:我们要把胰岛素工作一条龙接下来,再接再厉扩大战果。于是,张友尚和大家都在想,是不是我们也找些类似的工作做做?

当时,中国科学院北京物理研究所也用 X 衍射做小分子结构,生物物理所是搞生物的,对做胰岛素的立体结构也很感兴趣。1966 年 4 月中旬,在国家科委主持的人工合成胰岛素鉴定委员会第二次会议上,北京大学化学

^① 张春美:《马克斯·佩鲁兹(1914—2002):科学不是一种平静的生活》。《自然辩证法通讯》,2004 年,第 4 期,第 86~94 页。

系教授唐有祺提出,可以用 X 射线衍射的方法测定胰岛素晶体的空间结构。此工作可为研究蛋白质结构与功能的关系打开一个缺口,而我国在人工合成结晶胰岛素项目上所获得的经验为这项研究也提供了十分便利的条件。他还说此项工作应该“刻不容缓”地展开。

但是,对于基础薄弱的中国来说,这个设想可谓相当宏大。胰岛素是一个生物大分子,包含的原子数以百计,测定它们在空间中的位置谈何容易。虽然国际上已有相关的技术,但真正实现这个目标还是非常困难的。唐有祺之所以在鉴定会上提出这么难的课题,跟霍奇金教授的建议有直接的关系。1934年,霍奇金还在剑桥攻读博士学位的时候,就开始了测定胰岛素晶体结构的工作。30多年过去了,尽管她在多种生物物质的结构测定方面获得了累累硕果,但她依然没能完成胰岛素的结构测定工作。1965年夏天,在中国刚刚人工合成了牛胰岛素,但还未取得其结晶的时候,她访问了上海生化所,鼓励中国正在做合成工作的研究人员再接再厉,一定要取得人工胰岛素的结晶,在此基础上用 X 射线衍射的方法测定和比较人工以及天然胰岛素的空间结构。她甚至提出,自己可以跟中国同行一起来做后一项工作。

但是,在当时中国特殊的政治背景下,中国学者是不敢与资本主义国家的“资产阶级学者”进行合作的。不过,霍奇金的建议促使中国科学界的领导和部分科学工作者开始考虑用 X 射线衍射的方法测定胰岛素晶体结构的问题。唐有祺的建议得到了有关领导的重视,鉴定会一结束,国家科委就召集中国科学院生化所、有机所、物理所、生物物理所和北京大学化学系有机化学教研室、物质结构基地的领导及部分研究人员,在北大临湖轩召开了胰岛素人工合成工作与结构测定工作联席会议,决定上马胰岛素晶体结构的测定工作,并把这个任务下达给了北京大学物质结构研究基地,确定唐有祺为该项目的负责人。

1966年5月,相关人员在北京大学化学南楼举行了胰岛素晶体结构测定工作誓师大会。北京大学化学系、生物系、数学系,中国科学院生物物理所、物理所、计算机所、生化所、有机所、数学所等11个协作单位的100多人参加了这次会议。但是,“文革”期间唐有祺被作为“美国特务”而遭到隔离审查,胰岛素结构测定工作也时断时续。这项工作的主要参加单位与人员

都在北京,上海生所化只是参与了其中一部分的研究,比如生化所派了一些研究人员组成样品组去北京做样品。

张友尚也是时断时续地参加了这项研究,不过,胰岛素的结构与功能的研究一直是他这段时期以及“文革”之后的研究重点,所以他对相关的研究进程与成果非常关注,即使是研究暂时中断时也是如此。

其实,在中国开展胰岛素结构测定工作的同时,霍奇金也在从事相关研究,但是中国没有对外宣传,也没有发表阶段性成果。当时大家都希望我们能在外国学者之前做出来,这样我们就可以拿到“第一”的美名。但是,1969年11月,霍奇金等人在《自然》杂志上发表了论文《胰岛素二锌斜方六面体晶体结构》,宣布自己测出了胰岛素晶体的结构,所得分辨率为28埃。尽管如此,中国科学家仍然坚持研究,而且得到了比霍奇金更好的数据,另外我们用的重原子也跟她用的不一样。相关研究成果发表在1972年7月的《中国科学》杂志上^①。

霍奇金在获知中国学者的研究成果之后,于1972年8月在赴日本京都参加第九届国际晶体学大会之前,带着自己的胰岛素结构的电子密度图,特意绕道北京,访问了北京的胰岛素结构组。当时胰岛素结构研究的主要负责人是梁栋材,他曾在霍奇金的实验室交流过。通常情况下,如果研究方向一致的话,访问学者回国后应该会与国外导师交流与合作的。但是,“文革”期间特别排斥与资本主义国家的交流,强调要自力更生,以我为主,而且还要比资本主义做得更快更好,当时有人提出的口号甚至是“打倒英国老太婆”!^②

但是,霍奇金不是一个心胸狭窄之人,她没有一点敌对的态度。来到北京之后,这个诺贝尔奖得主没有一点架子,趴在地上一张一张地核对她的和我们的电子密度图。她充分肯定了我们的结果,认为我们的相关研究是独立的工作,而且结果比她的还要好。虽然北京胰岛素结构组得到的结果与

^① 熊卫民:《胰岛素晶体结构测定研究的历程(1965—1972)》。《中国科技史杂志》,2008年,第3期,第211~227页。

^② 张友尚访谈,2012年4月12日。资料存于采集工程数据库。

她的结果看上去不一致,但经过比较后发现,原来是2个分子,霍奇金做的是分子一、北京做的是分子二,实际上2个结构是符合的,这说明双方的结果都是正确的。霍奇金在第九届国际晶体学大会上向全世界介绍了中国的胰岛素工作,从而使长期与外界隔绝的中国科学得到了国际科学界的关注。当时中国没有派代表参加这次会议,而且在当时条件下也不可能参加这样的国际会议。不过,从此之后,霍奇金的实验室就与中国有了进一步的合作关系。由于霍奇金本人年纪较大,后来主要是她的学生与中国学者交流。

在这样的背景下,上海生化所与有机所等科研单位合作,组织了20名左右的科研人员专门从事胰岛素结构与功能的关系研究,张友尚是课题组成员之一。当时的工作就是把胰岛素用胰蛋白酶水解,水解后可得到一个去八肽的胰岛素,也就是去掉8个氨基酸,叫去八肽,然后再把八肽接上去,这就是多肽的半合成。

要研究胰岛素的结构与功能,进而合成一个整体的类似物,是相当不容易的,所以当时都是采取半合成方式。张友尚采用的方法是,通过酶水解得到一个大的片段,然后合成一个小的八肽,再通过多肽合成的方法把它接上去,接上去以后就得到一个重合成的胰岛素了。能不能得到重合成胰岛素,就看能不能通过半合成原来的结构。假如合成的胰岛素有活力,就表示半合成是可行的。

当时的主要目的是,如果把某个氨基酸改变了以后再通过半合成,就能得到胰岛素的类似物,这个类似物是人工合成的而不是天然形成的,因此要看它有没有活力。如果有活力,就说明原来天然结构里的氨基酸是非必需的,可以被取代的,如果没有活力,则是不能够被取代的。张友尚非常希望得到有活力的氨基酸,结果发现了这个八肽:第一个氨基酸是甘氨酸,第二个氨基酸是谷氨酸,而甘氨酸可以用D型的氨基酸取代,D型氨基酸是D-丙氨酸,比甘氨酸稍微大一点,有一个侧链。天然的氨基酸在蛋白质里都是L型,而不是D型,如果用L型去取代甘氨酸,它就没有活力了,而用这个D型反而有活力,这说明什么问题呢?这说明本来甘氨酸没有侧链,现在有了侧链,如果是D型,则这个侧链是在某一个方向,如果是L型,就是相反的方向。如果是L型的话,它这个侧链会干扰它天然的结构,所以就没有活力,而D

型不会干扰,所以它反而有活力。这就是张友尚取得成功所凭借的理论。

首先,张友尚与大家一起做了一个天然的重合成。八肽是怎么合成的呢?就是二加六,前面是一个二肽,后面是一个六肽,结果发现,在结构为甘苯丙、苯丙酪氨酸及苏普奈丙这样一个八肽上再加上一个二肽甘苯丙,少了6个氨基酸,它也能够有活力,这是他们的新发现。

张友尚是参与完成这项研究工作的人员之一。有的人是做水解得到去八肽胰岛素,张友尚是用去八肽胰岛素得到二肽,相当于是有机合成的。张友尚拿二肽和去八肽胰岛素做半合成,结果得到了有活力的产物。但是,得到的这个东西只是一个粗产品,主要因为当时用的方法是要保护氨基酸,因此副反应比较多,在保护和去保护环节中有一些副产物,所以不能得到均一的、完全纯的产物。在得到这个粗成品之后,张友尚就到“五七干校”劳动去了。

接下去的内容就是甘氨酸用D-丙氨酸来代替,这是上海生化所的朱尚权做的。他做这项研究是因为张友尚等人已经把这个方法做成功了。张友尚利用这个方法得到了一个新的类似物,朱尚权用同样的方法也得到了新的类似物,而且还引进了一个D型丙氨酸。现在关于蛋白质通过半合成其他的蛋白质,有的甘氨酸是可以D型代替,不是蛋白质,是一些多肽如促性腺激素释放因子,它的甘氨酸也可以被D型取代,而且取代以后它的储用时间可以延长,因为D型形成的键不容易被酶水解。张友尚是知道这个理论的,所以接下来要进行的研究就是考虑如何把甘氨酸变成一个D型?研究后发现这种思路是可行的,但也得不到一个均一的产物,这些工作也在国内《中国科学》杂志上发表了(见图4-1)。

胰岛素结构与功能关系的研究

——去B链羧端六肽胰岛素类似物的 制备及它们的生物活性*

朱尚权 李光地 曹秋萍 张友尚 鲁子贤

(中国科学院上海生物化学研究所)

图4-1 朱尚权、张友尚等人发表于1973年的《中国科学》的论文标题

1971年,胰岛素结构做出来了。中国科学院北京动物研究所原来没有做胰岛素方面的研究,后来他们加入到做胰岛素的结构与功能的研究队伍中来了,加上北京的生物物理所和上海生化所,这3家单位都在做胰岛素的作用原理研究。胰岛素要起作用,它先要跟细胞膜上的受体相互作用(受体也是一个大的蛋白),相互作用以后才能把信息传到细胞内发挥作用。所以,动物所主要做受体,既做脂肪细胞的受体,也做肝脏的受体。当然,这个受体是一个粗产品,不是纯化的受体。

那么,怎么看它有没有结合呢?就是把胰岛素用同位素点标记,这个点可以点在酪氨酸上,而且点到酪氨酸以后还可以发挥作用,也就是不影响胰岛素的生物活力。如果类似物也能够和受体结合,那它就能够起作用。所以,当时大家判断不同的类似物跟受体作用能力的方法是:如果跟天然的一样,那么这当然是一个完全有活力的胰岛素;如果不一样,就说明它有活力但活力比较低;如果完全不结合,那么就没有活力了。还有一种情况,它可以结合但是没有活力,也就是说它结合以后要将信息传递进去,但是如果信息部位已经改变,就不会有活力了。

我们可以把胰岛素分子看成有2个部位,一个是结合部位,一个是信息部位。假如我们改变的是信息部位的话,结合部位没有改变,则它有结合但没有活力;假设是结合部位改变,那它就不能结合,信息部位留在那里也没办法把信息传递进去。因此,假设是有结合没信息的话,它就可以抑制胰岛素的作用,因为结合部位已经被占据了,胰岛素信息就上不去。如果用浓度比较高的类似物把所有的部位都占据,这样胰岛素就上不去了,这就变成一种胰岛素的抑制剂。如果是有活力的,不管它活力高低,都可以叫做胰岛素的激动剂。

张友尚等人通过结构与功能方面的研究工作,以及与中国科学院动物所、生物物理所合作发现,D型胰岛素或去六肽胰岛素都是可以结合的,都是激动剂。大家更希望能够得到它的结抗体,但是到目前为止,还没有一个类似物是胰岛素的结抗体,所以这个合作成果3个单位就联合发表了。当霍奇金1972年来华访问的时候,张友尚向她介绍了中国在胰岛素结构与功能方面的研究。霍奇金认为,这项研究在国外还没有开展,是中国科学家首创

的。霍奇金在第九届国际晶体学大会上,向全世界介绍了中国的胰岛素研究,也包括张友尚等人的研究工作与成果。

在“文革”期间,除了尽可能地从事科学研究之外,张友尚还与生化所领导一起,接待了许多来访的外宾。来生化所访问的外国著名学者除了霍奇金之外,还有美国加州大学旧金山医学中心教授杨人济,以及数位诺贝尔化学奖得主——鲍林(Linus Pauling)、肯德鲁(John Kendrew)、摩雷(Stanford Moore)以及波特(George Porter),还有一位诺贝尔生理学或医学奖得主吕南(Feodor Lynen),等等。当时外宾来访问的时候都是要做报告的,除了在生化所作报告,一般还要到上海市相关机构作报告。当时,到市里作报告时大多是在南昌路的科学会堂,上海的研究所和高校很多人都去听。因为当时国际交流较少,所以只要是有名的科学家来做报告,大家都非常积极地去听。外宾一般都是用英文讲,所以还需要有人翻译,如果不翻译,可能有相当多的中国学者听不懂。当时生化所年纪较大的研究人员英语虽然都很不错,但对于做翻译他们通常感觉不是很好。张友尚年轻时英语就很好,又在英国交流了1年多时间,所以大多数时候都是他去给外宾做翻译。

张友尚对为外宾做翻译工作非常看重,在他看来,这不只是语言上的训练,更重要的是可以通过这种经历学到外国学者做研究的思路与方法。在回忆这段时间的经历时,他说:我觉得通过做报告的翻译,对我自己来说也有好处,因为你听他做报告的内容,不是你看一篇文献就能看到的。在报告里头要讲清楚为什么要做这个研究呀,在这个研究当中碰到一些什么困难,然后这些困难怎么解决,等等。实际上,这个报告本身也是一个你怎么能够解决困难的课题,你在研究当中是通过什么样的途径能够创新的问题,我觉得这个可能是更重要的。^①

除了在正式报告的场合为外宾做翻译之外,平常的接待工作也大多由张友尚承担。长期与张友尚从事胰岛素研究的朱尚权、崔大敷回忆说,当时生化所宴请外宾时,只要张友尚到场,大家就可以安心吃饭。因为张友尚英语非常好,可以很轻松地与外宾交流,而且他也喜欢与外宾聊天,所以大家

^① 张友尚访谈,2012年4月12日,上海。资料存于采集工程数据库。

就可以安心吃饭了。

“文革”期间,外宾来华交流,在上海访问期间一般都要去两个地方,一个是上海的工业展览会,另外一个“五七干校”。1973年9月,美国化学家、1954年诺贝尔化学奖得主鲍林夫妇就去这两个地方参观访问。参观工业展览会的目的是让外宾看我们中国自力更生发展起来的工业;让外宾去“五七干校”参观的目的,是让他们明白中国的知识分子是如何通过劳动来改造自身的。有的外宾对这样的安排颇为不解,比如,当美国化学家摩雷教授被安排到科技“五七干校”参观时,校方对他说,知识分子必须接受劳动改造才能为人民服务。他感到很不理解,并说在美国像他这样的科学家是愿意为人民服务的。这一回答使校方无言对答而不知所措^①。当时,国外正处于科学技术迅猛发展的重要时期,而中国却在搞运动,还引以为荣,这些经历让张友尚更强烈地感受到当时中国社会氛围之“左”。

生产实践

在“文革”后期,张友尚与许英镐、李维安等一起被下放到山东兖州肉联厂劳动。在兖州工作期间,张友尚充分利用自己的学术专长为生产服务。当时生产猪胰岛素的效率很低,张友尚探索出了用磷酸钙凝胶吸附的新方法来提取胰岛素。由于新方法不需要减压浓缩设备,因此有利于就地取材,就地生产,效率一下子提高了很多。当然,这些工作并不是硬性分配给他的。张友尚认为,科学研究应该为生产实际做些贡献,所以积极地参与相关的工作。

由于张友尚与许多同事长期在上海生活,到北方之后有些不适,但大家仍然克服困难,坚持工作。许英镐在一封与张友尚的通信中提到:“这里的天气的确很冷,看来对冷已经习惯了,只好衣服带得多些。这儿空气太干燥了,干得喉咙冒火,一直咳嗽,尤其是夜晚咳得厉害,那样就不容易睡好。但为了工作一定坚持到底,请放心。休息过半天,觉得不好受。一个人休息在

^① 张友尚:《忆慕尔教授访华》。《生命的化学》,1986年,第6期,第35~38页。



图 4-2 张友尚与兖州肉联厂工人合影(1976年,在兖州肉联厂用磷酸钙凝胶吸附法生产胰岛素时与工人合影,后排右起第四人为张友尚。张友尚本人提供)

家没事干也不是好受的。我自己会注意身体的,请放心……”^①在山东工作期间,曾经发生过地震,张友尚和其他同事与工友一起睡在地震棚里,继续与大家一直坚持工作,令现场的工人甚为感动。

1979年4月24日,山东省兖州肉联厂给上海生化所和张友尚来信感谢张友尚等人的帮助。现将信件内容摘录如下:

中国科学院上海生化研究所并张友尚教授:

自1975年贵所与我厂建立协作关系,进行磷酸钙凝胶吸附法生产胰岛素科研项目以来,几年中,先后派遣张友尚教授,朱、方、李、徐等十几位研究人员不远千里,分别五次前来我厂进行胰岛素工艺改革指导。他们深入班组,顶班劳动,细心研究,日夜奋战,在较短的时间内就取得了一定的成果,平均收率可达600单位以上,最高收率达1200单位,为

^① 许英镐给张友尚的信,1976年12月19日。资料存于采集工程数据库。

我国胰岛素工艺改革探索出新的路子。

他们在科研工作中实事求是、严肃认真,在生活上艰苦朴素、平易近人,为我厂广大职工树立了学习的榜样。

1976年,在实验进行到关键时刻,由于缺乏恒温检测仪器而影响科研速度,贵所领导急工厂所急,想科研所想,将一台恒温箱及时运来我厂,使实验工作得以顺利进行。对这种共产主义大协作精神,我们表示衷心感谢!

但是,前几年,由于我厂深受“四人帮”极左路线的影响,工厂管理混乱,加之我们工作中科学态度较少,管理水平较低,从原料选择到实验手段等方面没能达到实验的要求,致使胰岛素工艺探索的研究工作没能按预期计划完成,给我厂指导的各位老师带来很多烦恼与不顺,在生活上更是照顾不周,在此表示歉意。……^①

山东省革委会商业局的一位负责人在给张友尚的信中写道:

……您这次来山东下厂帮助搞胰岛素新工艺,我听反映,您无保留地教工厂的同志,而且亲自干,十分认真而劳累,同志们很受感动。但相反厂里的工作配合不好……^②

在这两封信中,我们可以清楚地看到,当时张友尚与上海生化所的研究人员一起,克服困难,努力为肉联厂改进胰岛素生产提供力所能及的帮助,而且从不计较当时较差的生活与工作环境,这的确是难能可贵的。

后来,张友尚回到了上海,仍然与生化所的同志一起为相关的生产单位服务。比如,由于当时许多地方买仪器设备非常困难,而上海相对容易,张友尚就努力帮助徐州肉联厂等单位购买恒温箱、继电器等设备。另外,他还

^① 山东省兖州肉类联合加工厂给张友尚的信,1979年4月24日。资料存于采集工程数据库。

^② 纪振东给张友尚的信,11月21日。资料存于采集工程数据库。信中没有标明年份,可能是1977年。

通过电话、信件等多种方式对分散在各地的生化所研究人员给予指导和帮助。张友尚还应邀去江苏省泰州市生物制药厂指导过胰岛素生产工艺改革的工作,后来与该厂负责人一直保持着联系,对生产细节给予指导。对于来信来电索要相关技术资料的单位,张友尚也不厌其烦地为他们提供相关信息,对其遇到的问题也逐一耐心细致地回答。从张友尚保存至今的信件中,我们可以看到许多单位的负责人来信咨询并致谢,而这些只是他当时所做工作的一小部分而已。

慈爱的父亲

“文革”期间,虽然张友尚受到了迫害,但是乐观向上的他并未怨天尤人,无论是在工作上,还是在家庭生活中,他仍然微笑着面对每一天。

对于两个女儿张绍曾、张绍晖的学习,张友尚自然是十分关心的。妻子毛曼霞除了料理家务之外,也会辅导两个孩子的学习。不过,当遇到疑难问题时,两个女儿还是喜欢向父亲请教。张友尚基础知识非常扎实,只要简单复习一下课本中的知识要点,他就能深入浅出地给孩子们讲解问题,直到她们理解为止。

虽然对孩子的学习十分关心,但张友尚一直努力营造一种宽松的家庭教育环境。如果两个女儿有时没有考好,他不但不教训她们,反而会安慰她们说,塞翁失马焉知非福。张绍曾和张绍晖在回忆自己成长的经历时,都认为父亲宽松式的教育比较适合她们,如果父亲一直给她们过大的压力,反而可能会适得其反。由于从这种宽松的成长环境中受益良多,现在张绍曾和张绍晖在子女教育中也沿用这种模式。

两个孩子跟张友尚一样喜欢看书,张友尚也鼓励她们多读书,至于她们喜欢读什么课外书,他从不干预。由于张友尚古文功底很好,也很喜欢中国的传统文化,所以他经常建议女儿多读一些古文。他还经常根据女儿的需要,从单位的图书馆借一些书回来给她们读。

在张绍晖小时候,每次下班回到家,张友尚推着自行车还没有上楼,就在楼下大喊张绍晖的乳名:“小毛,小毛,我回来了!”于是张绍晖就赶紧跑来开门。“文革”期间从事科研的时间少了,张友尚一度迷上了摄影,当时大女儿张绍曾上山下乡去了,于是二女儿张绍晖就成了他的模特。遇到类似菊花展之类的活动,张友尚都会拉着女儿拍很多相片回来。张友尚专门做了一间暗房,也是他的摄影储藏室。照片冲洗好之后,他会做成幻灯片放给女儿和妻子看。看到她们开心的表情,张友尚得到一种从工作中得不到的满足。

“文革”期间,张友尚经常去农村,有时两星期才回家一次。他每次回家都会给女儿带些泥鳅、小鱼什么的,装在脸盆里,然后马上又回到实验室工作。张绍晖三点放学回到家,看到泥鳅、小鱼什么的,自然是欢喜异常,也知道父亲回家了。这些构成了张绍晖儿时的美好回忆。相反,张友尚遭遇的迫害和吃苦受累之事,他从不给家人讲,他要给孩子创造一种轻松的生活与成长环境^①。

^① 张绍晖、张绍曾访谈,2012年4月5日,上海。资料存于采集工程数据库。

第五章

醉心科研 老骥伏枥

“文革”结束之后,张友尚终于迎来了科学研究的春天。张友尚主要在胰岛素的结构与功能、胰岛素的作用原理以及胰岛素的基因与蛋白质工程等方面做了大量工作,发表了一批代表性论文,并获得了各种科研奖励。

人工合成结晶牛胰岛素

1965年10月14日,国家科委组织了以吴有训、吴衍庆为正副主任委员、由26位委员组成的“人工全合成胰岛素国家鉴定委员会”,对人工全合成牛胰岛素工作进行科学鉴定。11月8日,国家鉴定委员会正式对人工合成牛胰岛素作出了国家鉴定书,结论中的表达是“可以认为已经通过人工合成获得了结晶牛胰岛素”。

1966年4月15~21日,国家科学技术委员会在北京友谊宾馆召开第二次人工合成胰岛素工作的国家鉴定会。会议仍由中国科学院副院长吴有训主持,经过7天的热烈讨论,鉴定结论由“可以认为合成了胰岛素”改为语气更为肯定的“终于在1965年9月首次人工全合成了胰岛素”。1966年4月

17日,中国科学院院长郭沫若接见了人工合成胰岛素的全体工作人员,并合影留念。

自1966年3月“人工全合成结晶牛胰岛素”的研究工作在《科学通报》和《中国科学》杂志上对外发表后,许多国家的电视台和报纸先后作了报道。1966年4月4日,王应睐、邹承鲁、龚岳亭等应邀出席在华沙召开的欧洲生化联合会第三次会议,龚岳亭代表我国在会上作了结晶牛胰岛素全合成的学术报告,这个报告成为与会科学家议论的中心。与会各国科学家都热烈祝贺我国科学家取得的重大成果,认为这是非常重要的贡献。之后,包括诺贝尔奖获得者在内的许多著名科学家来到上海生化所参观,并对这项成果给予高度赞赏。霍奇金教授在强调中国科技界在国际上的重要性时说,如果没有中国科学家参加,胰岛素国际会议就算不上国际性会议,不会有充分的学术交流。

1978年,中国科学院向上海生化所颁发了“人工合成结晶牛胰岛素”重大科技成果奖。1978年3月,全国科学大会向生化所第一研究室人工合成胰岛素工作组颁发先进集体奖状。1978年12月,党中央、国务院批准向诺



图5-1 胰岛素全合成总评会议合影(1978年12月13日,在北京开胰岛素全合成总评会议时合影。最后一排左五为张友尚。张友尚本人提供)

贝尔奖委员会推荐人工全合成胰岛素研究成果。为此,国家科委于12月13日在北京友谊宾馆召开人工全合成牛胰岛素工作的总评会议,会议由中国科学院副院长钱三强主持,聂荣臻副总理在人民大会堂接见了全体与会代表。



图5-2 聂荣臻副总理接见胰岛素总评会全体同志合影(1978年12月,聂荣臻副总理在北京人民大会堂接见参加胰岛素总评会的全体同志,前排左九为聂荣臻副总理,最后一排左六为张友尚。张友尚本人提供)

1979年12月,国务院总理给人工合成胰岛素研究组颁发了嘉奖令。1982年7月,人工合成结晶牛胰岛素项目获国家自然科学一等奖。虽然在受奖名单中没有张友尚,但他在这个项目中的重要贡献却是有目共睹的。

胰岛素结构与功能研究的新进展

在第四章中我们提到,上海生化所从1972年开始恢复胰岛素的结构与功能研究,张友尚一直担任该研究小组的组长,直到1987年分子生物学国家重点实验室成立。因为当时他认为自己已经担任了国家重点实验室主任,不能再兼任研究小组的组长了,于是把组长让给年轻人担任了。不过,张友

尚仍然在研究小组内跟大家一起从事胰岛素的结构与功能研究。

在发表于 1972 年《中国科学》的论文中,张友尚等人报道了从去 B 链羧端八肽胰岛素(DOI)重合成胰岛素及其类似物,并报道了去 B 链羧端六肽胰岛素(DHI)的合成和它的生物活力,说明了 B₂₃甘氨酸残基和 B₂₄苯丙氨酸残基在胰岛素分子中表现其活力的重要性^①。1973 年,朱尚权、张友尚等人又在《中国科学》发表论文报道 B₂₃甘氨酸及 B₂₄苯丙氨酸二残基为其他氨基酸取代的 DHI 类似物的制备及其生物活性。他们的实验表明,B₂₄或 B₂₅的芳香环对胰岛素表现活力是必需的,而 B₂₃甘氨酸虽不能为 L-型氨基酸取代,却可用适当的 D-型氨基酸代替^②。

在胰岛素的结构与功能研究中,张友尚等人做出了一系列的重要发现,比较有代表性的如他们发现胰岛素分子 B₂₂位精氨酸可以被门冬氨酸所代替。胰岛素晶体结构分析及胰岛素结构与生物活性关系的研究结果都指出:B₂₂-Arg 对维持胰岛素的构象以及对胰岛素的生物功能是极其重要和必需的。首先,胰岛素晶体 X-光结构分析结果表明:B₂₂-Arg 的侧链胍基与 A₂₁-Asn 的羧基形成盐键。这一盐键对于稳定胰岛素分子的构象是重要的。第二,各种哺乳动物的胰岛素化学结构虽有差异,但 B₂₂位除豚鼠胰岛素为 Asp 外,其他都为 Arg 所占据。第三,B₂₂-Arg 的化学改性导致胰岛素活力的急剧丧失。第四,韦策尔(Weitzel)等从化学合成方法或半合成方法所得的结果得出结论:B₂₂-Arg 的碱性侧链胍基是胰岛素活力所必需的。朱尚权、张友尚等人用实验表明,B₂₂-Arg 并不是绝对不能改变,它不仅可以用其他碱性氨基酸(Lys)代替,而且可用酸性氨基酸(Asp)代替。用中性氨基酸(Val)代替后,活力降低一半,而用 D-Arg 或 Gly 代替时,则活力显著下降。

这一研究结果改变了人们关于 B₂₂-Arg 对胰岛素功能的影响的观点。也就是说,B₂₂-Arg 对于胰岛素的活力并不是必需的。其次,这个发现导致人们必须重新寻找豚鼠胰岛素活力低的原因。因为在各种哺乳动物的胰岛

① 上海胰岛素研究小组:《胰岛素结构与功能关系的研究: B 链羧端肽段与胰岛素功能的关系》。《中国科学》,1972 年,第 1 期,第 21~28 页。

② 朱尚权、李光地、曹秋萍、张友尚、鲁子贤:《胰岛素结构与功能关系的研究——去 B 链羧端六肽胰岛素类似物的制备及它们的生物活性》。《中国科学》,1973 年,第 1 期,第 53~58 页。

素中,豚鼠胰岛素是相当特殊的,变化的氨基酸最多,其中突出之一是 B_{22} —Arg 为 Asp 所代替。因此,许多人都认为豚鼠胰岛素活力之所以这么低是由于这一变化。而张友尚等人的实验结果却证明, B_{22} —Arg 可以为 Asp 所代替,而不影响活力,因此豚鼠胰岛素活力低的主要原因不是由于 B_{22} 位为 Asp 占据所致,而可能是其他位置上的氨基酸发生变化的结果。另外,该发现对于长效胰岛素的研究也具有重要意义^①。

在第四章中,我们提到张友尚建立了使用磷酸钙凝胶吸附制备胰岛素的新工艺。这种新工艺不但可以得到胰岛素,还可以得到其他 C 肽和胰多肽。张友尚及其研究小组制备了鸡、鸭和蛇的胰岛素。在当时已研究过的胰岛素中,只有鸡胰岛素据称有较高的生物活力,但是不同的实验室得到的结果很不相同。张友尚等人得到了鸡胰岛素的典型三方结晶,并测定了整体活力,结果发现与猪胰岛素无显著差别。他们还从一种无毒蛇的胰脏中制备了蛇胰岛素,发现它与过去报道的响尾蛇胰岛素不同,其十二面体结晶与脱锌猪胰岛素很相似^②。

张友尚等人还用 LKB 固相顺序仪测定了乌风蛇胰岛素的一级结构。蛇胰岛素的一级结构相当特殊,如 B_5 —Arg、 B_{29} —Arg、 B_{16} —phe、 B_{18} —Ile 和 B_{25} —Tyr 在已知胰岛素的结构中都比较罕见。但是和响尾蛇胰岛素很相似,所不同之处仅在于 A_{15} 位在乌风蛇为谷氨酸,而在响尾蛇为谷氨酰胺,同时 B_{30} 在前者为苏氨酸,而后者为丝氨酸。这些差别与乌风蛇胰岛素的酸性较强以及与氨基酸组成分析中苏氨酸和丝氨酸的含量是一致的。乌风蛇的 B_{10} 仍然是组氨酸。^③ 张友尚等人还分离纯化了鹅的胰岛素并测出了一级结构,发现鹅的胰岛素结晶形状为十二面体,与蛇胰岛素的晶形类似,它与已知的

① 朱尚权、李桐芬、曹秋平、张友尚:《胰岛素结构与功能关系的研究——IV. B_{22} —精氨酸的改变对胰岛素生物活性的影响》。《生物化学与生物物理学报》,1979年,第2期,第159~168页。

② 曹秋平、李秋平、彭兴华、张友尚:《不同种属(鸡与蛇)胰岛素的研究》。《中国科学》,1981年,第7期,第886~890页。

③ 张耀时、曹秋平、张友尚:《乌风蛇胰岛素的一级结构》。《中国科学》,1981年,第8期,第1009~1012页。

鸭胰胰岛素完全相同^①。

难能可贵的是,做出这些重要的科学发现都是在非常落后的条件下取得的。当时,研究小组连自动收集器也没有,而在现在的生物化学实验中,自动收集器是一件必备的仪器。没有自动收集器,大家只好一根试管一根试管地试,用自己制作的最土的收集器,一会拽一下来收集液体。由于不能自动收集,张友尚和大家就一起睡在实验室里,半夜起来换试管。冷热干燥仪也没有,大家就用玻璃管代替,叫真空干燥器,下面放在干冰酒精里面,把冻好的五氧化二磷放进去用油泵抽,半夜里看它化完了,赶快放在干冰里面,再换五氧化二磷^②。

长期艰苦的努力终于得到了回报。除了公开发表一批论文之外,张友尚与研究小组还获得了一些重要的奖项。1978年,“胰岛素结构与功能的研究”获全国科学大会奖,并获中国科学院重大成果奖,张友尚为项目负责人之一及第一获奖人。1980年,“胰岛素分子 B₂₂位精氨酸可以被门冬氨酸所代替”获中国科学院科技成果二等奖,张友尚为第五获奖人。1981年,“结晶

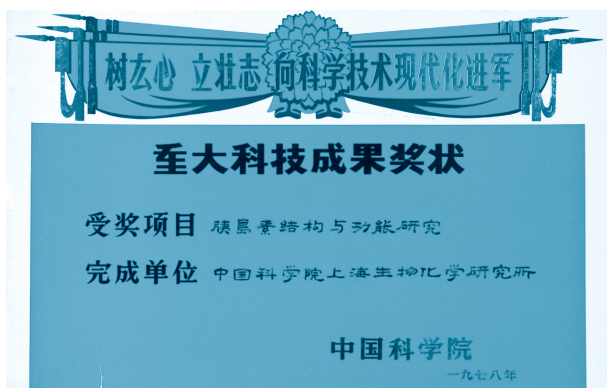


图 5-3 “胰岛素结构与功能的研究”奖状(上海生化所科研处提供)

① 许英镐、林南琴、张耀时、张友尚:《鹅胰岛素的分离纯化和一级结构测定》。《科学通报》,1982年,第18期,第1142~1143页。

② 崔大敷访谈,2012年3月29日,上海。资料存于采集工程数据库。

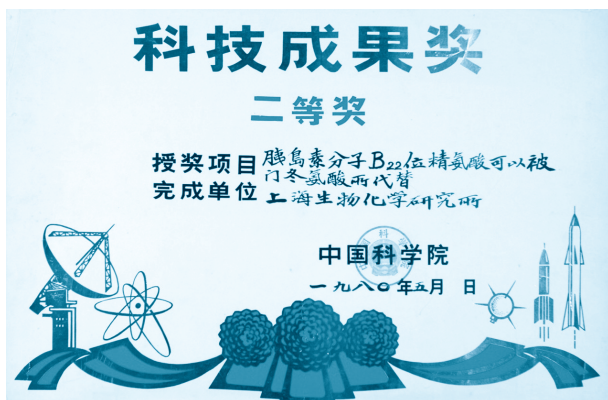


图 5-4 “胰岛素分子 B₂₂ 位精氨酸可以被门冬氨酸所代替”奖状
(上海生化所科研处提供)

去六肽胰岛素、不同种属胰岛素及不同种属胰岛素受体的研究”获中国科学院自然科学三等奖,张友尚为项目负责人及第一获奖人。

蛋白质和多肽的酶促合成研究

“文革”期间,张友尚从事的胰岛素半合成虽然成功了,但并没有得到较纯的产物。如果产物纯度不高就不能结晶,原因是产物中很多杂质会影响结晶。后来张友尚想到采用酶催化的方法,所谓酶催化就是用蛋白水解酶催化。用酶促合成多肽的方法早在 20 世纪 30 年代就已经提出并进行了一些研究,但并没有多少实质性进展,以后一直鲜有人问津。到 1970 年代末至 1980 年代初,这一方法又重新活跃起来。日本的井上等成功地从保护的八肽猪胰岛素和化学合成的八肽酶促合成了人胰岛素,引起了张友尚及其领导的研究组的关注。国内关于酶促合成多肽的研究起步较晚,而张友尚等人是国内最早开展相关研究的人员。

原来张友尚得到去八肽胰岛素是用胰蛋白酶水解的,这次他仍然采用同一种酶,但是现在这种酶所起的不是水解而是合成作用。因为化学反应

都是可逆的,所以肽键的水解和肽键的合成也是可逆的,有水解同时也会有合成。但是,为什么张友尚以前得到的产物会是水解产物而不是合成产物呢?由于当时的反应平衡大大偏向于水解,肽键水解之后就形成羧基和氨基,而羧基和氨基很快就解离了,解离后再让它形成共价键就很困难,所以在水溶液里它是要水解的。如果我们在水溶液里加上有机溶剂,而且这个有机溶剂跟水可以互溶,那么它就会抑制解离,因为解离是需要在水溶液里面进行的。所以加了有机溶剂以后,化学反应的平衡就会有利于合成了。

当然,胰岛素在水溶液里水解也好,在混合溶剂里面合成也好,如果没有酶的话,我们也得不到产物。这是因为速度太慢了,虽然从理论上讲是可以的,但实际行不通。因此,只能用酶来催化,所以还是要加上胰蛋白酶。有了胰蛋白酶,我们就能够在混合溶剂里得到去八肽和二肽,因此我们就可以得到去六肽胰岛素了。而且,采用酶促合成还有另外的优点。如果不用酶的话,可以加一个缩合剂让它缩合,但是这些侧链都要保护,而保护就只能采用原来使用的方法,这样就有副反应了。而酶是专一的,所以那些侧链就可以不用保护,酶跟其他的东西不会起作用,能够起作用的也就是去八肽胰岛素的羧基和二肽的氨基,可以缩合成肽键。因此,在这种条件下就可以得到均一并结晶的去六肽胰岛素。后来,中国科学院生物物理所把张友尚得到的晶体结构解出来了,进一步说明后面6个氨基酸是不参与结合的。张友尚等人的研究成果充分说明了,用酶促合成的方法,可以比用化学合成的方法得到纯度更高的去六肽胰岛素。

张友尚认为这是一项重要的研究成果,应该可以发表在高水平的杂志上。当时已经是1980年代,可以在国外的刊物上发表科研成果了。于是,张友尚等人把论文投到了国际顶尖杂志《自然》。1981年1月5日,《自然》编辑收到论文,编辑让他们做了一点简单的修改,1981年6月18日论文被录用,8月20日正式发表(见图5-5)。即使是30多年后的现在,中国学者在《自然》上发表的论文数量还是很少的,当时就更少了。这件事本身充分说明了张友尚与他的合作伙伴当时的研究水平。就像一位国际同行说的那

Enzymatic synthesis of deshexapeptide insulin

Q. P. Cao, D. F. Cui & Y. S. Zhang

Shanghai Institute of Biochemistry, Chinese Academy of Sciences,
320 Yueyang Road, Shanghai, China

图 5-5 张友尚与曹秋平、崔大敷发表在 1981 年《自然》上的论文标题

样,他带领团队“在陈旧的玻璃仪器中做出了世界级的工作”^①。

在发表于《科学通报》的论文中,张友尚等人更详细地介绍了去六肽胰岛素的酶促合成过程。在结论中,他们指出了酶促合成最适合的条件:“胰蛋白酶水解的最适 pH 为碱性,而井上等选用了酸性 pH 6.5。我们比较了 pH 对酶促合成的影响,得出最适 pH 为 8。在酶催化的可逆反应中,酶的作用只是加速 2 个方向的反应速度,使平衡状态加速到来但不能改变平衡点。所谓对酶的最适 pH 是使酶处于天然活化状态的 pH,不论是水解或合成反应,这个 pH 应该是一样的。除此以外,起反应的游离羰基和游离氨基的数量也决定于溶液的 pH,不过在反应过程中带电的羰基可以不断转变成游离形式而使反应继续进行。根据以上分析适量有机溶剂的存在是使反应平衡趋向合成的重要因素。”^②可见,张友尚等人的研究成果是对日本学者井上等人的发展与超越。

此后,张友尚与大家一起,在胰岛素的酶促合成方面取得了一系列阶段性的成果。1983 年,为了既能利用酶的专一性,又能避免其不能催化 D-氨基酸形成肽键的局限性,张友尚等人利用酶促合成和有机合成的结合,合成了含 D 型氨基酸的去六肽胰岛素,研究结果在 1983 年英国生物化学杂志 (*Biochem. J.*) 上发表^③。在 1981 年的研究中,张友尚等人在含 50%~60% 二

① 崔大敷访谈,2012 年 3 月 29 日,上海。资料存于采集工程数据库。

② 曹秋平、崔大敷、张友尚:《去六肽(B₂₅—B₃₀)胰岛素(DHI)的酶促合成》。《科学通报》,1981 年,第 11 期,第 690~692 页。

③ You-shang ZHANG et al. Preparation of [B23-D-alanine] des-(B25-B30)-hexapeptide-insulin by a combination of enzymic and non-enzymic synthesis. *Biochem. J.*, 1983, Vol, 215, pp.697 - 699.

甲基甲酰胺(DMF)的混合溶剂中用酶促合成的方法得到了均一的去六肽胰岛素(DHI),但商品DMF常含有二甲胺等杂质,必须经过反复处理才能使用,而且处理好的DMF在放置过程中又会产生有害物质。后来,他们采用了80%的1,4-丁二醇的混合溶剂代替50%二甲基甲酰胺,以胰蛋白酶酶促,省去了去八肽胰岛素(DOI)氨基的保护,由去八肽胰岛素合成了去六肽胰岛素,总产率为35%,产率有了明显的提高。他们用凝胶电泳分析比较了不同浓度1,4-丁二醇对酶促反应的影响,结果发现,当浓度高达90%时,酶促反应仍然顺利进行,但反应的最适浓度是80%^①。

在已有成果的激励下,大家继续探索酶促合成的其他条件。丁二醇是多元醇,而蔗糖也是一种多元醇并在蛋白质密度梯度离心等操作中获得了广泛的应用。如果蔗糖也能发挥类似于有机溶剂的效果,则有可能在不含有有机溶剂的水溶液中实现肽键的酶促合成。经过实验研究,大家发现,在蔗糖水溶液中同样也可以实现肽键的酶促合成。实验得到的缩合率接近50%,虽然不很低,但不如在丁二醇/水中那样高。尽管如此,这种方法仍然为多肽的酶促合成提供了可供选择的另一途径。对于在混合溶剂中较难溶解的亲水多肽以及对于不稳定的酶而言,蔗糖水溶液中的酶促合成有可能比在混合溶剂中具有明显的优越性^②。

酶促合成的方法在胰岛素及其类似物的重合成和半合成中有广泛的应用。早在1983年,陈常庆、朱尚权就指出,“目前各国所用的医用胰岛素,都是从动物(牛、猪、羊)胰脏中提取得来的,由于这些动物来源的胰岛素在化学结构上与人胰岛素存在一些差异,因此长期使用会使病人产生副作用,如产生抗体,因而影响疗效。猪胰岛素在化学结构上与人胰岛素非常相似,只是B链羧端一个氨基酸不同,人胰岛素是Thr,而猪胰岛素是Ala。现在已可能将猪胰岛素改变成人胰岛素。酶促合成方法在这里起着重要的作用。”^③

① 范利、崔大敷、张友尚:《在高浓度1,4-丁二醇中酶促合成去B链C端六肽胰岛素》。《生物化学杂志》,1985年,第1期,第33~36页。

② 崔大敷、范利、张友尚:《在蔗糖水溶液中去七肽(B₂₄-B₃₀)胰岛素酰胺(DHpl·NH₂)的酶促合成》。《生物化学杂志》,1986年第2期,第33~36页。

③ 陈常庆、朱尚权:《肽键的酶促合成》。《化学通报》,1983年,第5期,第7~12页。

时至今日,酶促合成的方法有着愈加广泛的应用。

张友尚及其领导的研究小组取得的一系列成果引起了许多国外学者的关注。1983年,张友尚应邀在《生物化学动态》(TIBS)上发表了酶促合成的综述。^①包括瑞士、澳大利亚等国在内的研究机构还邀请他们进行合作研究,也取得了一些成果。比如,1985年,张友尚应邀去瑞士苏黎世联邦理工大学(ETH)研究青霉素酰化酶的酶促合成,结果发表在瑞士化学杂志上。^②1989年,张友尚应邀去澳大利亚路德维希(Ludwig)癌症研究所用酶促合成方法合成表皮生长因子(EGF)类似物,获得了满意的结果。

在这一系列研究成果的基础上,1988年3月,张友尚带领大家以“蛋白质和多肽的酶促合成”为题申报了中国科学院技术进步奖。在申报书中,他写道:

蛋白质在实验室的化学合成困难重重,主要困难是随着肽链延长和众多各种保护基团的引入使中间产物的溶解度越来越差,缩合率下降。用基因工程方法,通过微生物来合成蛋白质目前尚存在一些问题,如真核细胞基因的有效表达和表达产物的后处理。因此,许多从事蛋白质研究的人们在不遗余力地寻找多肽合成的新方法。在这些方法中,酶促合成法是比较有效的。肽的酶促合成就是利用蛋白酶在一定的条件下,催化肽链的形成,从而达到合成多肽的目的。由于蛋白酶在体内和体外水溶液中都是表现为水解肽链的功能,为了使酶作用的平衡点能朝向合成方向移动,必须控制好作用条件,其中包括水/有机溶剂混合体系。

酶促合成肽的优点在于氨基酸侧链基团不需保护,反应条件温和,不发生副反应,不消旋,保证产物光学纯度,在选择适当的条件下,产率可以很高。

^① Zhang You-shang. Enzymatic synthesis of proteins and peptides. *Trends in Biochem. Sci.*, 1983, Vol.8, pp.16-17.

^② Pessina, A., Luthi, P., Luisi, P.L., Prenosil, J. & Zhang, Y.S. Amide-bond syntheses catalyzed by penicillin acylase. *Helv. Chim. Acta*, 1988, Vol.71, pp.631-641.

从1981年以来,我们结合胰岛素结构与功能关系及其作用原理的研究课题,开展了酶促半合成胰岛素类似物研究,并得到很好的结果,包括:

1. 高纯度的去六肽胰岛素的制备。去B链C端八肽胰岛素在80%1,4-丁二醇或60%二甲酰胺存在下用胰蛋白酶催化与化学合成的二肽缩合而得去六肽胰岛素,经分离后可以得到结晶产物,目前正与生物物理所梁栋材教授协作测定它的晶体结构。为了得到B₂₃位的甘氨酸为D型氨基酸或脯氨酸替代的类似物,我们利用了酶促合成和非酶促合成相结合的方法,结果是很成功的。

2. B链C端羧基改变的去五肽胰岛素类似物。用上述类似方法,在胰蛋白酶催化下,去八肽胰岛素与Gly、phe、phe-x缩合,得到去五肽胰岛素类似物,其中一些类似物与胰岛素受体的结合能力比天然胰岛素更高,这为研究胰岛素如何与其受体相互作用提供了非常有价值的材料。

3. 将猪胰岛素转变成人胰岛素。通过胰蛋白酶的转肽作用将猪胰岛素转变成人胰岛素,转化率达90%以上,这一工作不仅可以很方便得到人胰岛素,而且可为基因工程生产胰岛素提供很有价值的后加工方法。

4. 方法上的改进和应用。如上所述,酶促合成需要在含有有机溶剂的体系中才能进行。但我们发现2M蔗糖水溶液也是有效的,这对于含有机溶剂混合液中较难溶的亲水多肽或不稳定的酶,采用此系统进行酶促合成可能具有一定的优越性。

在与国内外已有同类先进技术对比情况时,张友尚写道:

我们在酶促合成肽的研究方面虽然起步较迟,但由于我们有长期研究胰岛素的历史,积累了丰富的经验,几年来,我们紧密结合胰岛素分子开展酶促合成肽的研究,使我们能在较短的时间内做出较好的成果,为胰岛素结构与功能关系及作用原理的研究提供了高纯度的类似

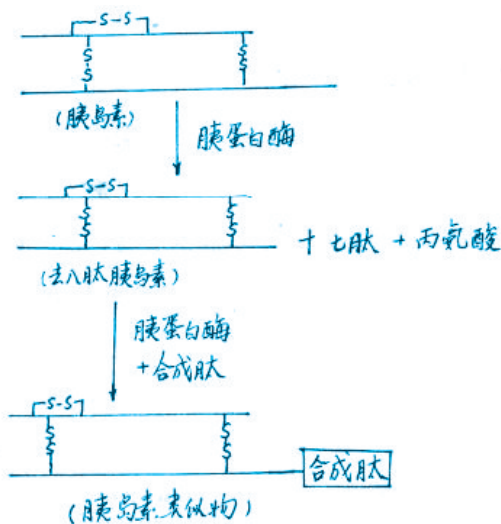


图 5-6 酶促合成胰岛素类似物(摘自申报书)

物并为将来基因工程方法生产胰岛素提供了有效的后加工途径。与国际有关实验如西德羊毛所勃兰登堡(Branduburg)实验室、美国芝加哥大学塔格(Tager)实验室相比较,我们的工作接近他们的水平,在某些方面的工作可能还要扎实一些。……

张友尚的申报材料得到了所有评审专家的肯定。如钮经义院士在评审意见里写道:

酶促合成蛋白质的重要性是人所共知的。本工作虽非首创,但系统深入进行胰岛素及其去B链C端肽段的胰岛素类似物的合成,则是比较完整的工作,其中有不少创新(虽不算发明),是值得申请院科技进步奖的。

无独有偶,梁栋材院士在评审意见里写道:

……张友尚同志为首的研究组不但只是我国最早使用和发展酶促方法并成功地制备了一系列胰岛素衍生物,在国际上也是属于较早开

展酶促法研究的小组之一。他们使用蔗糖水溶液代替混合溶剂成功地由 B 链羧端去八肽胰岛素制备 B 链羧端去七肽胰岛素酰胺,这是他们对酶促法具有创造性的贡献之一。“蛋白质和多肽的酶促合成”研究成果不仅仅是成功地运用酶促法合成了一系列的胰岛素类似物和发展了酶促法,而且这一重要成果对促进我国多肽和蛋白质合成作出了贡献,具有较大的学科意义。这是一项具有国际水平的研究成果。本人亦赞成并推荐此项科研成果申请科学院科技进步奖。

最终,“蛋白质和多肽的酶促合成”获 1988 年中国科学院科技进步三等奖,张友尚为项目负责人及第一获奖人。



图 5-7 “蛋白质和多肽的酶促合成”奖状(上海生化所科研处提供)

受体结合:胰岛素的作用原理研究

20 世纪 60 年代末至 70 年代初,科学家研究证明了胰岛素发挥生理功能的第一步是与其专一膜受体结合。因此,确定胰岛素分子与其受体结合的部位或区域,对于深入了解胰岛素分子作用原理具有重要意义。当时,英

国、中国、西德、丹麦、美国、法国和比利时等国的几个主要的胰岛素研究小组都先后把注意力集中到这一课题上,相继提出了关于胰岛素分子受体结合部位的假说。

1974年,以张友尚为首的上海生化所胰岛素研究小组与中国科学院北京动物研究所内分泌室胰岛素组的同事们一起,在《中国科学》发表论文报道了他们关于胰岛素的作用原理的论文。他们研究了一些胰岛素B链羧端肽段改变了的类似物与肝细胞及脂肪细胞的受体蛋白结合性质。这些结果说明,去B链羧端五肽胰岛素与胰岛素有相同的结合能力;去B链羧端六肽胰岛素及B₂₃被D-丙氨酸取代的去B链羧端六肽胰岛素有明显的结合;去B链羧端八肽胰岛素具极微的结合能力;胰岛素A链、促肾上腺皮质激素、增血糖素不与胰岛素受体蛋白结合。在此基础上还讨论了B₂₄芳香环参与胰岛素结合部位的可能性,并假设B₁₂、B₁₆、B₂₄、B₂₅疏水平面可能是结合部位的重要内容。而B₂₀—B₂₃U形转折及A₂₁…B₂₂盐键的作用是稳定疏水平面结构。胰岛素与受体的结合类似于胰岛素二体中两个单体的结合^①。

1975年,诺贝尔化学奖获得者霍奇金教授在《自然》上专门撰文《中国关于胰岛素的研究》介绍中国学者的成果。她指出:“1974年12月,在《中国科学》上发表了2篇非常漂亮的关于胰岛素研究的论文。……第二篇论文通过直接测量胰岛素及其类似物与肝细胞膜和脂肪细胞胰岛素受体的相互作用,继续深入研究胰岛素结构与活力的关系。这项研究超越了其他实验室正在进行的类似工作。……脂肪细胞的制备采用了不用胶原酶的新方法,他们发现去B链羧端五肽胰岛素具有几乎和天然胰岛素相同的与受体结合的能力,而去B链羧端六肽胰岛素与受体的结合能力显著降低。这些结果强调了B链疏水面残基B₁₂、B₁₆、B₂₄和B₂₅在与受体结合中是非常重要的。”^②美国科学院院士夸特雷卡萨斯(P. Cuatrecasas)等科学家引用了张友尚等人的研究成果,还有近百名国内外同行来函向他们索取有关论文的单

① 中国科学院北京动物研究所内分泌室胰岛素组、中国科学院上海生物化学研究所胰岛素组: Studies on the Mechanisms of Insulin Action I. Interactions of Insulin and its Analogs with Insulin Receptor. *Scientia Sinica*, 1974, Vol.17, issue 6, pp.779-792.

② Dorothy C. Hodgkin. Chinese Work on Insulin. *Nature*, 1975, Vol.255, pp.103.

行本。

1981年,张友尚与张新堂等人发表论文报道了不同种属红细胞胰岛素受体与胰岛素的相互作用。当时,人们常用的主要两种胰岛素靶细胞(肝和脂肪)的受体分析方法,由于取材问题,很难或不可能应用于临床研究。甘博赫(Gambhir)和金斯伯格(Ginsberg)分别证明在人类和火鸡的红细胞上有胰岛素受体。虽然红细胞不是胰岛素的典型靶细胞,对于红细胞上胰岛素受体的生理意义还不清楚,但由于取材方便,在生理条件下存活时间长,以及对于红细胞膜的研究比较深入等有利条件,红细胞是研究胰岛素受体比较好的材料。尤其适合于临床胰岛素受体的研究。经过实验研究发现,豚鼠的胰岛素的生物活力最低,约为猪胰岛素的10%,鸡的最高,兔则介于二者之间和猪、牛、人的胰岛素生物活力相似。而单位面积的受体数目豚鼠最高,鸡最少,兔则介于二者之间。因此,不同种属动物的红细胞含胰岛素受体数目似乎与其自身的胰岛素活力成反比。这一现象可能在生物学上和临床上有一定意义^①。

在此基础上,张友尚等人还研究了人的不同年龄红细胞的胰岛素受体从膜上增溶后和胰岛素相结合的特征。结果表明,随着红细胞年龄的增加,增溶胰岛素受体和胰岛素的最大结合能力下降,同时受体结合位点数减少。青年红细胞的增溶胰岛素受体数比老年的高一倍,但其亲和性不论在结合平衡状态或动力学状态都基本一致。研究了胰岛素对不同年龄红细胞增溶蛋白质及外源蛋白质的磷酸化的影响,发现胰岛素刺激青年红细胞的增溶蛋白质的磷酸化的敏感性为老年的2.4倍。研究结果表明,单个人的血样可用来研究胰岛素受体的结合及激酶的性质^②。

张友尚等人还进行了人胎盘细胞膜胰岛素受体研究。当时已有的研究成果逐渐证明胰岛素的靶器官很不专一,它的受体广泛分布于机体的各种组织。这一方面为胰岛素作用原理的研究增加了复杂性,另一方面也为最

① 张新堂、顾嘉琨、冯佑民、张友尚、潘志耆、池芝盛:《胰岛素作用原理的研究Ⅶ.不同种属红细胞胰岛素受体与胰岛素的相互作用》。《生物化学与生物物理学报》,1981年,第4期,第385~390页。

② 顾嘉琨、张友尚、高光、唐传业、郑集:《不同年龄红细胞(人)的增溶胰岛素受体和胰岛素结合以及依赖于胰岛素的磷酸化反应》。《生物化学杂志》,1986年,第3期,第13~20页。

终阐明其作用机制提供了线索,即胰岛素的靶器官的不专一可能是生理功能多样性的反映。郝尔(Haour)和伯特兰(Bertrond)以及马歇尔(Mareshall)等曾报道在人胎盘细胞膜上存在有胰岛素受体。波斯纳(Posner)研究了放射性同位素标记的胰岛素、hGH、hPRL和胰高血糖素与胎盘细胞膜的相互作用,证明只有胰岛素可以和胎盘细胞膜专一结合,并初步研究了该胰岛素受体的性质。波斯纳等指出胎盘是胰岛素、类胰岛素生长因子(IGF)和上皮生长因子(EGF)受体丰富的组织。由于胎盘是介于胎儿和母体之间的特殊组织,且在受体分布方面也有其特点,即胰岛素及类胰岛素生长因子受体丰富,而缺乏胰高血糖素受体,这使得张友尚等人对这一组织的胰岛素受体更有兴趣。他们详细地研究了人胎盘细胞膜胰岛素受体的性质,并与胰岛素典型靶组织的受体进行了比较,进一步证实了在人胎盘细胞膜上含有丰富的和典型靶组织上类似的胰岛素受体^①。

此外,张友尚还与大家一起研究了胰岛素及其类似物与受体结合的负协同效应,糖及其衍生物对胰岛素与其受体相互作用的影响,等等。

1991年3月,冯佑民、张友尚等人以“胰岛素分子与其受体的结合部位”为题申报中国科学院自然科学二等奖。王应睐院士在评审书里写道:……关于胰岛素与受体的结合论点得到国际上著名实验室的支持,诺贝尔奖获得者霍奇金1975年在英国《自然》杂志上给予颇高的评价。评审人认为本项成果具有国际先进水平,对深入阐明胰岛素作用原理有重要意义。

梁栋材院士在评审书中详细地写道:

作为激素蛋白质,胰岛素具有多种生物功能和复杂的发挥功能的过程,然而与受体的识别和结合相互作用是胰岛素发挥生物功能的极其重要的环节,因而了解和确定胰岛素分子与其受体结合的部位对阐明胰岛素分子的作用原理具有重大的意义。二十年来国际有关实验室从不同角度和途径致力于研究这一问题,并且已经取得了很大的进步。

^① 冯佑民、朱菊红、张新堂、张友尚:《胰岛素作用原理的研究——Ⅷ.人胎盘细胞膜胰岛素受体》。《生物化学与生物物理学报》,1982年,第2期,第137~143页。

虽然胰岛素的三维空间结构已取得高分辨高精度的阐明,胰岛素受体的研究在近十年来也已取得飞速的发展,然而由于种种困难,胰岛素与其受体复合物或者其受体自身的空间结构至今仍未解决,以及由于庞大的受体分子(分子量约 300 000)结构的复杂性等,关于胰岛素与受体相互作用及其作用原理所提出的一些模型虽已拥有相当多的实验证据,但都仍只处于“建议模型”,未能得到充分的阐明和确认,离问题的圆满解决还有相当一段距离。

在中国科学家首次成功地人工合成了具有天然生物活力的结晶牛胰岛素之后,本研究成果的五位作者及其同事们就致力于胰岛素分子与其受体相互作用的机理研究,在胰岛素晶体结构的基础上通过对胰岛素及其系列的类似物的生物活力以及它们与胰岛素受体的结合能力等大量的系统比较,于 1974 年在国际上首先提出了“B₁₂、B₁₆、B₂₄和 B₂₅形成的疏水面可能是结合部位的主要组成部位。”以及“……胰岛素与受体的结合方式与胰岛素由单体形成二体的方式类似。”这一论点和认识不但当时被一些国际同行所引用,而且长期以来以及当前在探讨胰岛素分子与其受体结合的研究中所提出的一些模型都有着重要的启发和指导作用。值得指出的是,在上述工作中几乎全部的胰岛素类似物都是作者们多年来针对胰岛素结构与功能研究而系统地设计并自己制备、分离提纯的,而且在制备方法上有许多创新的独到之处,而所使用的受体结合体系也是作者们自己创立的。

虽然胰岛素的作用机理研究在国际上仍在深入发展之中,结合作用模型仍有待进一步完善和充分证实,然而本人认为,对本研究成果在学术思想上所提出论点和认识的始创性和它对胰岛素结构与功能研究的重要性,以及它对后来有关研究的发展深入所给予的启示和指导意义都必须给予充分的肯定和高度的评价。

本人认为这是一个创造性的、很有学术价值的阶段研究成果。

其他所有的评审专家也给予了高度评价。1991年,“胰岛素分子与其受体的结合部位”获中国科学院自然科学奖二等奖,张友尚为第五获奖人。虽然张友尚只是承担了部分受体结合实验,然而他更多地承担了该项目的组织与协调工作,可谓是功不可没。



图5-8 “胰岛素分子与其受体的结合部位”奖状(上海生化所科研处提供)

胰岛素的基因工程与蛋白质工程

1985年5月16日至20日,上海生化所领导与全体学术委员会委员在宁波天明山南溪温泉召开会议,讨论了生化所的体制改革、课题清理等问题。会议决定,生化所科研方向是分子生物学,今后注意发展的主要方向有多肽合成,加强生物学和生物高分子的相互作用研究,代谢调节包括各种水平上的调节,生物新技术发展;改革实验室管理体制,自1985年7月1日起取消研究室一级建制,由计划处直接管理课题,并成立3个专业组,各课题组

分别参加其中开展活动^①。“宁波会议”之后,张友尚领导的胰岛素研究组一分为二,一组为胰岛素及相关生长因子研究组,进入生化所新成立的分子生物学国家重点实验室,另一组继续研究胰岛素的结构与功能。张友尚担任分子生物学国家重点实验室主任,参加了胰岛素与相关生长因子研究组,主要在胰岛素的基因工程与蛋白质工程两个方面做研究,并取得了一批成果。

基础理论研究

张友尚与顾嘉琍等人合作,研究了汉族人胰岛素基因的多态性特征。糖尿病是一种由多种病因引起的疾病,有可能与基因有关。但对于直接或间接引起糖尿病的基因变化还缺乏了解。斯坦纳(Steiner)等用限制性内切酶图谱分析发现某些糖尿病是由于胰岛素基因发生点突变,产生异常胰岛素而引起。欧文伯克(Owerback)等报道了人染色体第6号短臂上的HLA-D区域或其附近同胰岛素依赖型糖尿病有关。贝尔(Bell)等和欧文伯克等认为在人染色体第11号短臂上的胰岛素基因的5'-端存在着多态区,并根据该区DNA酶解片段的大小分成2或3类等位基因,其类别和分配比例似乎与糖尿病的类型有关。为了了解不同人种胰岛素基因的多态性规律,张友尚等人分析了83名中国汉族人的胰岛素基因的多态性特征。

大家采取了83人的血样(上海42人,兰州41人)。年龄范围17~71岁。其中26名为正常对照者,57名为接受治疗的糖尿病患者(上海19人,兰州38人)。糖尿病患者中胰岛素依赖型(IDDM)14名,非胰岛素依赖型(NIDDM)43名;其中有糖尿病家族史的10例,并发神经病变者4例、心肌梗塞者1例、眼底病变者3例。

研究得到的数据反映了所分析的中国汉族人的胰岛素基因多态性的特征。将中国汉族人与西方白人相比较,前者的杂合性等位基因者占14%,后

^① 中国科学院上海生物化学研究所志编纂委员会:《中国科学院上海生物化学研究所志(1950.05—2000.05)》,内部发行,2008年,第32页。

者占 63%。前者的基因型的形式不如后者多。但是中国汉族人的纯合性出现率高以及基因类型的形式不多的性质与已报道的日本以及印第安人的特征相似,而与已报道的 27 名亚洲人中未发现第 3 类等位基因的结果不同,张友尚等人得到的结果反映出第 3 类等位基因的出现率较高。另外,还分析了两个地区(兰州、上海)以及两种类型糖尿病的多态性特征,并未发现它们之间存在明显的差异^①。

在胰岛素的基因工程方面,张友尚所做的主要工作是用不同的酵母系统分泌表达了人、猪胰岛素。甘油醛-3-磷酸脱氢酶启动子(GPDp)是酵母最强的启动子之一。张友尚等人利用 PCR 扩增了 GPDp,即甘油醛-3-磷酸脱氢酶基因起始密码 ATG 前约 680bp 的片段,并克隆到猪胰岛素前体(PIP)的表达框架中,取代原来的磷酸甘油酸激酶启动子(PGKp)或插入到它前面,构建了质粒 pCPD/PIP(只有 GPDp)和 pPGK-GPD/PIP(PGKp 和 GPDp 顺向串联)。用不同启动子的表达质粒转化酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)并比较了醇脱氢酶 1 启动子(ADH1p), PGKp, GPDp, 和双启动子 PGKp-GPDp 分泌表达 PIP 水平的差异,从双启动子表达质粒转化的酵母中筛选到一个高产株,其分泌表达水平为平均值的两倍。张友尚推断,这可能是由于高产株细胞中表达质粒的拷贝数较多,另一种可能是高产株细胞本身的分泌表达能力高于平均水平,从而使双启动子的加强作用得以体现。另外,他们利用酵母细胞表达胰岛素前体能使二硫键正确配对的分子分泌到培养液中,从而大大简化了后加工的步骤。为了提高表达水平,他们还比较了不同启动子的作用,结果表明平均水平虽无明显差异,但就最高表达水平而言,利用双启动子可能是有好处的^②。

后来,张友尚等人又将单链猪胰岛素前体(porcine insulin precursor, PIP)基因于酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 中进行分泌表达。此前,马库森(Markussen)等曾报道人胰岛素及其类似物通过单链前体在酵母中的生物合

① 顾嘉琍、沈绿萍、张友尚、吴纬、李明:《中国汉族人胰岛素基因多态性的研究》。《中华内分泌代谢杂志》,1987年,第1期,第16~18页。

② 梁宇英、张友尚:《利用甘油醛-3-磷酸脱氢酶启动子分泌表达猪胰岛素前体》。《药物生物技术》,1995年,第4期,第1~7页。

成,所用的启动子为磷酸丙糖异构酶启动子,张友尚等人报道了单链猪胰岛素前体(PIP)用ADH1强启动子的表达,表达质粒pVT102-U/ α MFL-PIP用质粒pVT102-U构建。韦尔内特(Vernet)等构建的pVT102-U具有ADH1的启动子和3'终止顺序,中间有多克隆部位。pVT102-U的单链DNA可用噬菌体侵染而获得,因此DNA测序和定位突变可不经再克隆而进行。 α 交配因子前导顺序的基因(α MFL)以酵母基因组为模板用聚合酶链反应制备,然后插入pVT102-U的多克隆部位。再将合成的PIP基因与 α MFL缩合而形成pVT102-U/ α MFL-PIP。用pVT102-U/ α MFL-PIP转化的酵母细胞对PIP的分泌表达可达8 μ mol/L(约50 mg/L),为过去所报道的4倍。通过胰蛋白酶的转肤作用,从1 L培养液的PIP中可得到25 mg人胰岛素^①。

很长时间以来,Kluyveromyces酵母一直用于单细胞蛋白和乳糖酶的生产。20世纪90年代以来,由于能在Kluyveromyces酵母中稳定复制的环状质粒pKD1的发现,Kluyveromyces lactis/pKD1表达系统业已建立。该系统可以和S. cerevisiae/2系统媲美。有报道表明,人血清白蛋白(HAS)可以在K.lactis中高水平地表达。张友尚等人则报道了猪胰岛素前体在K.lactis中的分泌表达。他们通过将包括猪胰岛素前体(PIP)基因在内的表达框架克隆至质粒pKDI衍生的两种载体上而在酵母Kluyveromyces lactis中分泌表达猪胰岛素前体。根据放射免疫测定结果,猪胰岛素前体的表达水平为20~30 mg/L。猪胰岛素前体经过转肤被转变为基因工程人胰岛素。分析结果表明,来自K.lactis的人胰岛素,其氨基酸组成、晶体形状和生物活力与天然胰岛素相同。猪胰岛素前体虽然可以在K.lactis中分泌表达,但表达水平较人血清白蛋白低得多。^②

甲醇酵母是一类可以用甲醇作为唯一碳源的非常规酵母,*Pichia pastoris*

-
- ① 张友尚、胡红明、蔡若蓉、冯佑民、朱尚权、贺潜斌、唐月华、徐明华、许英镐、张新堂、刘滨、梁镇和: Secretory expression of α single-chain insulin precursor in yeast and its conversion into human insulin. *Science in China (Series C: Life Sciences)*. 1996, Vol.39, Issue 3, pp.225 - 233.
- ② 冯佑民、张保焰、张友尚、Hiroshi Fukuhara:《猪胰岛素前体在酵母 *Kluyveromyces lactis* 中的分泌表达及其转化为人胰岛素》。《生物化学与生物物理学报》,1997年,第2期,第129~134页。

是其中一种,早年用以生产单细胞蛋白质,20世纪90年代以来被发展成为高效表达体系,已成功地表达了多种外源蛋白质。因为该表达体系具有甲醇严格调控的强启动子 *AOX 1*、表达效率高、菌体易于生长到高密度等优点而日益受到重视。在甲醇酵母中尚未发现天然游离质粒,故多构建无酵母复制起点的质粒并将目的基因插入,然后将其整合到酵母染色体中进行表达,可稳定传代。另外,*Pichia pastoris* 生存能力强,可在廉价的非选择性培养基中补充无机盐和生物素即可生长。有完备的发酵方法,可进行大规模生产。胰岛素是治疗糖尿病的常用特效药物,有很大的市场需求,以往主要是从猪、牛胰脏中提取,近年来重组人胰岛素已占领了市场的大部分份额。

在前述已有研究成果的基础上,基于 *P. pastoris* 表达体系的优越性,张友尚等人研究了用 *P. pastoris* 表达体系分泌表达 PIP 及转化成人胰岛素,并比较了在前导肽和目的基因之间插入 9 个氨基酸的间隔肽对表达 PIP 的影响。他们将猪胰岛素前体(*PIP*)基因和在其 5' 端引入 9 个氨基酸的间隔肽序列的 *PIP* 基因(*sp-PIP*)插入到 *Pichia pastoris* 的分泌表达质粒 pPIC9 中,得到分泌表达质粒 pPIC9/*PIP* 和 pPIC9/*sp-PIP* 并用以转化 *Pichia pastoris* GS115。用点杂交筛选,获得高拷贝转化子 P39(-sp)和 S51(+sp)。经 1 L 摇瓶培养,P39 和 S51 在 *Pichia pastoris* 中分泌表达 PIP 和 *sp-PIP* 的量分别为 10 mg/L 和 40 mg/L。*sp-PIP* 在 *Pichia pastoris* 中的表达水平高于其以前在生化所实验室报道的 *S. cerevisiae* 和 *K. lactis* 中的表达,表明间隔肽的引入有助于提高 *PIP* 的表达。用 10 L 罐发酵 *sp-PIP* 表达量达 250 mg/L,这是一种超高表达。PIP 和 *sp-PIP* 经转肽得到重组人胰岛素,其受体结合能力与猪胰岛素相同,体内生物活力 27 IU/mg。^①

张友尚在亲自从事胰岛素基因工程研究的同时,也指导他的研究生从事相关的研究。自 1985 年以来,在张友尚指导的硕士、博士生当中,卢长万、胡红明、蔡若蓉、梁宇英、张保焰和吴晓阳等人的毕业论文都与该课题直接相关,详细内容参见第七章。

① 王燕、梁镇和、张友尚、崔大敷、冯佑民:《人胰岛素在甲醇酵母 *Pichia pastoris* 中的分泌表达》。《生物化学与生物物理学报》,1999 年,第 5 期,第 587~589 页。

张友尚还与复旦大学高鑫等人合作,从事“C 肽对糖尿病微血管病变的疗效及重组人 C 肽的新药研发”项目研究。该项目首次在国内开展了 C 肽生物学活性的研究。探讨了单独应用化学合成 C 肽及 C 肽联合胰岛素,对 STZ 诱导的 SD 糖尿病大鼠肾脏早期病变的疗效。结果表明,应用 C 肽及联合胰岛素治疗:①减少高血糖所致的肾小球肥大;②降低尿白蛋白排泄率;③减少肾小球细胞外基质积聚导致系膜扩张。胰岛素联合 C 肽治疗效果优于单纯用胰岛素治疗。在胰岛素中等控制糖代谢情况下,联合 C 肽治疗可明显改善糖尿病肾病(DN)的发生发展。该工作于 2001 年通过上海市科委鉴定,并获得中国专利一项(专利号 ZL 01112929.8)。

为进一步研究 C 肽的作用机理,课题组在高糖培养的肾小球系膜细胞中加入化学合成 C 肽,在国际上首次发现其新的作用机制:降低肾小球系膜细胞主要基质成分 IV 型胶原 mRNA 表达及 IV 型胶原过度合成。

为克服化学合成 C 肽产量低、成本高的缺点,课题组与上海益众生物科技有限公司、上海新生源医药研究有限公司密切合作,用串联表达方法构建了一个 C 肽的表达载体,利用此载体转化到毕赤酵母中,获得高效稳定表达人 C 肽的毕赤酵母工程菌株,进一步通过研究稳定、高密度、高表达的中试—产业化发酵工艺,简便、快速、高效的酶切/纯化工艺,最终获得高表达、高纯度、低成本、符合 GMP 标准的基因重组人 C 肽。2004 年通过上海市科委验收,并申请国际专利一项(PCT/CN03/00426)。且已按照国家食品药品监督管理局(FSDA)《药品注册管理办法》的规定完成了临床前研究。2006 年 4 月 18 日 SFDA 批准:同意冻干重组人 C 肽作为治疗用生物制品类新药进行 I, II 期临床试验(批件号:2006L01010)。基因重组人 C 肽,这一具有我国自主知识产权的新药,用于糖尿并发症的治疗具有重要的社会意义和经济意义。^①

2007 年 1 月 25 日,该项目获教育部科技进步奖二等奖,张友尚为第四获奖人(见图 5-9)。

^① C 肽对糖尿病微血管病变的疗效及重组人 C 肽的新药研发,参见:<http://www.zs-hospital.sh.cn/kycweb/kyyw/gx.htm>



图 5-9 “C 肽对糖尿病微血管病变的疗效及重组人 C 肽的新药研发” 获奖证书(张友尚本人提供)

系列发明专利

20 世纪 20 年代,人们尝试着用初步纯化的动物胰岛素应用于糖尿病人,取得了惊人的效果。1922 年 1 月 23 日,14 岁的汤普森(Leonard Thompson)成为第一个接受胰岛素的治疗并获得成功的糖尿病人。从那以后,无数的糖尿病人因注射胰岛素而得到挽救。可以说,胰岛素的发现是 20 世纪生物学界最为重大的成就之一。同时,胰岛素的问世也引起了许多科学家的兴趣。他们对胰岛素的生产、生物合成、化学合成、结构、功能、作用机制等进行了一系列的研究,并获得了多个里程碑式的成果。

动物胰岛素的生产起始于加拿大的康诺特实验室(Connaught Laboratories),大量生产主要在美国的礼来(Eli Lilly)公司。1923 年末商品胰岛素已广泛应用于临床。生产胰岛素的原料主要是牛或猪的胰脏。我国动物胰岛素的生产起步也不晚。新中国成立前,上海的杨氏药厂已能生产结晶猪胰岛素。新中国成立后,国内的生产厂家主要是上海生化药厂和徐州生化药厂。在前一章中,我们提到,张友尚发明的方法是磷酸钙凝胶吸附

法,即用磷酸使 70%乙醇呈酸性,提取胰岛素后加氯化钙并调 pH 至 6 产生磷酸钙凝胶吸附胰岛素,滤去乙醇后再用酸性水溶液将胰岛素洗脱。利用这种方法张友尚等人曾在兖州生化药厂生产胰岛素,并在实验室制备不同种属的胰岛素。

重组 DNA 技术的出现为利用微生物生产人胰岛素铺平了道路。1979 年,美国基因泰克(Genentech)公司的古德尔(Goedell)等报道了化学合成的人胰岛素基因在大肠杆菌中的表达。1982 年,美国礼来公司生产的重组人胰岛素 Humulin 上市。胰岛素分子是由 A、B 两条链组成的。在开始阶段,两条链在大肠杆菌中分别表达,然后参照人工合成胰岛素的条件在体外连接成胰岛素。这样做步骤比较复杂,两条链在体外连接的效率比较低。实际上在胰岛细胞内胰岛素是以一条链胰岛素原的形式合成的。因此,以后在大肠杆菌中表达的是胰岛素原。表达产物在体外用胰蛋白酶和羧肽酶 B 去除连接的 C 肽和多余的碱性氨基酸后使胰岛素原变为胰岛素。后来又将胰岛素原改为 Mini 胰岛素原,即以几个氨基酸组成的小肽代替 31 个氨基酸组成的 C 肽。在大肠杆菌中,表达产物形成包涵体,须变性和复性,使表达产物的后加工和纯化复杂化。为改进重组人胰岛素的生产,丹麦的诺和诺德(Novo Nordisk)公司用酿酒酵母真核细胞表达一种胰岛素单链前体,在前体中 B₁ 至 B₂₀ 通过甘—甘—赖三肽和 A₁ 至 A₂₁ 相连接。表达产物在体内经过酶加工,形成二硫键的正确配对后分泌至培养基中。由于是分泌表达,前体的分离纯化比较简单。纯化的分泌表达产物在体外经胰蛋白酶的转肽作用将连接的三肽去除并在 B 链的羧端加上苏氨酸,使胰岛素单链前体转化成人胰岛素。

在前述部分中我们已经看到,为了提高表达量,张友尚等人在甲醇酵母中分泌表达胰岛素单链前体。甲醇酵母的优点是可以高密度发酵,使表达水平由每升几十毫克提高到一克多。同时甲醇酵母的培养基主要由甲醇和无机盐组成,使发酵的成本降低。近年来,国产的重组人胰岛素相继问世。通化东宝公司于 1998 年获准生产人胰岛素注射液,商品名甘舒霖。深圳科兴公司的苏泌琳和徐州万邦公司的万邦林也于 2002 年和 2003 年获得生产批文。

虽然重组人胰岛素已在临床上广泛应用,但是由于胰岛素分子容易聚

合,在浓度较高的胰岛素注射液中主要以二体和六体的形式存在。在皮下注射后,胰岛素经扩散稀释由 10^{-3} mol/L 降低到 10^{-8} mol/L,解聚成单体后才能进入血液。这样就使皮下注射的胰岛素在血液浓度变化的时相上滞后于体内胰岛分泌的胰岛素。正常人体内胰岛素的分泌有两个层次:一是长期的低水平释放,血液中维持一个基础值,以保持正常的血糖水平;另一层次是人进食后短暂的快速高水平分泌以适应饭后快速降低血糖浓度的需要。通常,饭后 30~60 分钟内人血中胰岛素的浓度达到高峰,120~180 分钟内恢复到基础水平。而目前临床应用的胰岛素制剂注射 120 分钟后血中才出现高峰,并且此峰值一直持续到 180~240 分钟,造成病人一段时间内因血中胰岛素浓度过低出现高血糖症状,随后又因胰岛素浓度过高而表现为低血糖,从而使患者血糖处于非生理周期状态。

为了解决这个问题,通过蛋白质工程开发出的单体速效胰岛素应运而生。避免胰岛素形成聚合体,通常是设计速效胰岛素的原则。胰岛素晶体结构分析指出了胰岛素分子中参与二聚体和六聚体形成的主要氨基酸残基。因此,有 2 种获得速效胰岛素的方法。第一,在二聚体形成面上引入电荷,使分子靠近时产生同性电荷的排斥作用,使之不能形成二聚体。第二,在二聚体形成面上引入侧链有较大空间位阻的氨基酸残基。这两种方法中,前者更有效。近些年来,人们已得到 10 多种速效胰岛素^①。

美国的礼来公司首先开发了单体胰岛素 Humalog,其中 B₂₈ 位的脯氨酸和 B₂₉ 位的赖氨酸互换。由于在形成二体时,一个分子的脯氨酸和另一分子 B₂₀ 至 B₂₃ 的 U 形转角具有互补的相互作用,因此脯氨酸位置的改变破坏了这一相互作用,使胰岛素的聚合能力降低。随后,丹麦的诺和诺德公司也开发了单体胰岛素 NovoRapid,其中 B₂₈ 位的脯氨酸突变成天冬氨酸。礼来公司开发的单体胰岛素 Lyspro 于 1996 年分别在欧洲和美国用于临床,取得很好效果。皮下注射 Lyspro 后 15 分钟起效,1 个小时血胰岛素浓度达到峰值,2~4 小时后恢复到正常水平,饭后 15 分钟给 Lyspro 和饭前 20 分钟给常规胰岛素

① 王琼庆、冯佑民:《胰岛素蛋白质工程研究进展》。《生物化学与生物物理进展》,1996 年,第 5 期,第 402~408 页。

的效果相当。

张友尚与他的研究小组也一直在开发单体胰岛素。在他看来,科学研究一方面是为了认识自然规律,另一方面也是为了造福人类。其实,早在1976年他们就报道了第一例单体胰岛素,即去五肽胰岛素。1972年,苏联的生物化学杂志上报道了胰岛素用胃蛋白酶水解去除 B₂₆至 B₃₀的肽段后可以得到保留胰岛素活性的去五肽胰岛素。在进一步研究去五肽胰岛素物理化学性质时,张友尚等人利用分子筛层析测定的相对分子质量表明去五肽胰岛素在中性溶液中以单体形式存在,并推论胰岛素的功能单位为单体。但是,当时他们对单体胰岛素的临床应用认识不足,没有及时开发^①。

为了获得可用于临床的重组去五肽胰岛素(DPI),张友尚等人将胰岛素单链前体(PIP)基因 B₂₉位的 Lys 密码子改变为 Thr 密码子,得到含有 MIP 基因的质粒并在酿酒酵母中进行分泌表达。进而以纯化的 MIP 和化学合成的三肽 Gly - Phe - Phe 或四肽 Gly - Phe - Phe - Tyr(OBut)₂ 为底物,通过胰蛋白酶酶促转肽获得重组 DPI 或 DTI。MIP 与三肽或四肽的反应部位为 MIP B₂₂位 Arg 羧基。由此,重组 DPI 和 DTI 是不含突变残基的天然单体速效胰岛素。

在这样的理论成果支持下,1998年6月23日,张友尚等人申请了“单体胰岛素的制备方法”的发明专利(见图5-10),也就是在酵母中分泌表达单体胰岛素前体并通过酶促转肽获得的单体胰岛素。其特征为:第一,用基因定点突变方法,将胰岛素单链前体(PIP)基因中的 B₂₉Lys 密码子改变为 lys 和 Arg 以外任一氨基酸的密码子,得到 MIP 表达质粒 pZW[B₂₉Thr]PIP。第二,用质粒 pZW[B₂₉Thr]PIP 转化酿酒酵母 *Saccharomyces cerevisiae*(XV-700-6B)而获得工程菌株 YS98。第三,分泌表达产物 MIP 经分离纯化后通过酶促转肽转化为 DPI,DTI 及其他单体胰岛素。在说明书中,他们公布了6种实施例^②。

不过,张友尚认识到,上述发明因以下主要缺点而难以大规模生产。

① 张友尚:《胰岛素生产的回顾与展望》。《食品与药品》,2008年,第1期,第1~3页。

② 张友尚、李默漪、崔大数,等:“单体胰岛素的制备方法”。中国 98110912.8,1999-3-17。



图 5-10 “单体胰岛素的制备方法”专利证书(上海生化所科研处提供)

①需要化学合成小肽,如 GFFY (But) Obut;②胰蛋白酶促转肽时,得率在 80%以内;③酶促转肽后中间体需要经过强酸,如三氟乙酸(TFA)处理以脱去保护基;④工艺流程复杂,存在化学副反应。因此,张友尚尝试开发新的制作简便、适合大规模生产的单体胰岛素。

经过广泛而深入的研究,张友尚等人发现,在胰岛素 B 链末端添加碱性氨基酸,可以大大简化胰岛素的生产工艺,而对胰岛素活性基本无影响。在此基础上,2002 年 7 月 19 日,张友尚等人申请了发明专利“新的单体胰岛素,药物组合物及其制法”。例如,在羧端去四肽胰岛素上再添加一个碱性氨基酸后得到胰岛素类似物 $B_{27}K$ 去三肽胰岛素 ($B_{27}K - DTrI$), $B_{27}K - DTrI$ 不仅具有单体胰岛素(生理 pH 值、较高浓度时不聚合)的性质,整体生物活力为正常胰岛素的 80%,而且利用酵母等表达系统分泌表达单体胰岛素前体时,可通过酶切得 $B_{27}K - DTrI$,从而省却传统工艺中的酶促转肽步骤,从而提高终产率,特别适合于工业化生产。

该发明专利还提供了一种药物组合物,它含有安全有效量的该发明 $B_{27}K - DTrI$ 多肽以及药学上可接受的载体或赋形剂。这类载体包括(但并不限于):盐水、缓冲液、葡萄糖、水、甘油、乙醇及其组合。药物制剂应与给药方式相匹配。该发明的药物组合物可以被制成针剂形式,例如用生理盐水或含有葡萄糖和其他辅剂的水溶液通过常规方法进行制备。诸如片剂和胶

囊之类的药物组合物,可通过常规方法进行制备。药物组合物如针剂、溶液、片剂和胶囊宜在无菌条件下制造。活性成分的给药量是治疗有效量,例如每天约 1 微克/千克体重~约 5 毫克/千克体重。此外,该发明的多肽还可与其他治疗剂一起使用。

该发明药物组合物可用于治疗糖尿病及其并发症。使用药物组合物时,是将安全有效量的 B₂₇K - DtrI 蛋白或其拮抗剂、激动剂施用于哺乳动物,其中该安全有效量通常至少约为 10 微克/千克体重,而且在大多数情况下不超过约 10 毫克/千克体重,较佳的该剂量是约 10 微克/千克体重~约 1 毫克/千克体重。当然,具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素,这些都是熟练医师技能范围之内的。该发明的单体胰岛素不仅可以单独使用,还可以与其他治疗糖尿病的药物(如其他胰岛素)一起使用。

总的来说,这项发明的主要优点在于:第一,该发明的胰岛素具有强的单体性质。第二,该发明的单体胰岛素可以由表达的单体胰岛素前体经过一步酶切得到,无需酶促转肽或体外复性处理。第三,含有该结构的胰岛素的药物组合物用于注射以外的给药途径,有很高的生物利用度^①。

随着研究的深入,张友尚注意到,目前已有的单体胰岛素的免疫原性还较高,尤其是在大剂量使用,或者在不同物种间使用时(例如将人的胰岛素用于治疗狗,或者将猪的胰岛素用于人时),会引起一定的副作用。因此,张友尚与大家一起,又尝试着开发适用面广、对人以及狗等宠物免疫原性都降低的单体胰岛素。

2004 年 5 月 20 日,张友尚等人申请了发明专利“B 链修饰的单体速效胰岛素,药物组合物及其制法”。张友尚发现,在胰岛素 B 链末端添加碱性氨基酸,可以大大简化胰岛素的生产工艺,而对胰岛素活性基本无影响。前一项专利就建立在这一发现的基础之上。发明专利“B 链修饰的单体速效胰岛素,药物组合物及其制法”的改进还基于另一个研究成果,即,如果进一步将 B₁ 第一位的 Phe 去除或用 Ala 替换,则获得的单体胰岛素不仅活性基

^① 张友尚、丁金国、崔大敷,等:“新的单体胰岛素,药物组合物及其制法”。中国 02136107.x,2004 - 1 - 21。

基本上无影响,而且免疫原性会大幅下降。如在 Des B₁ 或 B₁ 为 A1a 替代的羧端去四肽胰岛素上再添加一个碱性氨基酸后得到胰岛素类似物(Des B₁)B₂₇K-DTrI 和 B₁AB₂₇K-DtrI 不仅具有单体胰岛素(生理 pH 值、较高浓度时不聚合)的性质,基本保存天然胰岛素的生物活力,而且其免疫原性明显下降。在此基础上,张友尚等人完成了该项发明。

该发明还提供了一种药物组合物,它含有安全有效量(如 1~90wt%)的该发明的 B₁A B₂₇K-DtrI 和/或(Des B₁)B₂₇K-DTrI 多肽以及药学上可接受的载体或赋形剂。该发明的药物组合物可用于治疗糖尿病及其并发症。除了具有前一项发明的三大优点之外,该发明的第四个优点在于,由于将胰岛素分子中 B 链第 1 位的 Phe 去除或用 Ala 取代,大大降低了胰岛素分子的免疫原性^①。

从猪胰脏提取的猪胰岛素在临床上已经用了半个多世纪,其生产工艺已经非常成熟,成本也较低。但是,近 10 多年来,由于基因工程人胰岛素的出现和应用,猪胰岛素的市场受到很大冲击,出现了过剩,最后可能完全被重组人胰岛素代替而退出市场,如何利用这一资源是一个迫切需要解决的问题。2006 年 4 月 29 日,张友尚等人申请了发明专利“单体速效胰岛素及其制法和用途”,尝试开发各种新的单体胰岛素,特别是对猪胰岛素(包括基因工程制备的猪胰岛素)进行再加工,以便简便和低成本地提高猪胰岛素的利用价值。

张友尚经过研究发现,胰岛素 B 链 C 端肽段对胰岛素的自身聚合具有重要影响。更出乎意料的是,将去 B₃₀胰岛素 B₂₂位由碱性氨基酸突变为酸性氨基酸后居然可以得到胰岛素类似物 B₂₂E 去 B₃₀胰岛素,该胰岛素不仅具有单体胰岛素(生理 pH 值、较高浓度时不聚合)的性质,而且整体生物活力为正常胰岛素的 50%。此外,替换掉这一碱性氨基酸,还可以减少蛋白酶酶切位点,从而降低生产过程中的风险,便于重组生产。

目前,已知道去 B 链羧端八肽胰岛素(DOI)和去 B 链羧端七肽胰岛素

^① 张友尚、费俭、丁金国,等:“B 链修饰的单体速效胰岛素,药物组合物及其制法”。中国 200410018495.7,2005-11-23。

(DHpI)几乎没有胰岛素活性。张友尚发现,胰岛素 B 链 C 端肽段对胰岛素的结构与功能都起着非常重要的作用。胰岛素晶体结构分析证明, B₂₁—B₂₃ 形成 β -转折,而 B₂₄—B₂₆ 形成分子间的 β -反平行结构。这些对胰岛素形成二聚体极其重要。张友尚还意外发现,在 B 链羧端八肽胰岛素(DOI)基础上,在胰岛素 B 链的羧基端通过胰蛋白酶酶促合成或胰蛋白酶酶促转肽反应,可以极其方便低廉地添加氨基酸 GX',从而形成既具有较高活性的小胰岛素分子(具有约 40%天然活性),而且不会形成二聚体,因而是一种具有较高活性的单体胰岛素分子。

具体地说,在该发明的第一部分提供了新的胰岛素 B 链(B₂₂为酸性氨基酸)、含该 B 链的单体胰岛素、含所述单体胰岛素的药物组合物。该发明的胰岛素类似物 B₂₂E 去 B₃₀胰岛素(B₂₂E Des - B₃₀胰岛素)或 B₂₂D 去 B₃₀胰岛素(B₂₂D Des - B₃₀胰岛素),用甲醇酵母表达其前体,经酶切得到高纯度的样品。并证明其具有单体胰岛素(生理 pH 值、较高浓度时不聚合)的性质,整体生物活力为正常胰岛素的 50%。

第二部分提供了新的 B 链羧端缩短的去六肽胰岛素(DHI)及其衍生物(DHI—NH₂)。它们是以①人或猪胰岛素的大片段,即去 B 链 C 端八肽胰岛素(DOI)为原料经与甘氨酸·苯丙氨酸二肽或二肽酰胺酶促合成或②猪胰岛素、人胰岛素或单链胰岛素前体为原料与二肽或二肽酰胺经胰蛋白酶在 B₂₂位酶促转肽而得。实验证明这类胰岛素类似物在中性溶液中和较高浓度时仍为单体胰岛素,并具有 40%胰岛素体内活力。

该发明的主要优点在于:第一,该发明的胰岛素具有强的单体性质,即在中性 pH(如生理 pH)下,较高浓度时仍不会聚合。第二,含有该结构的胰岛素的药物组合物用于注射以外的给药途径,有很高的生物利用度。第三,将国际市场丰富而又濒临被淘汰的猪胰岛素通过酶促方法转变为附加值更高的单体速效胰岛素类似物,改善了使用天然胰岛素必须通过解聚过程而带来的滞后效应,同时制法简便、低廉①。

从上述一系列关于单体胰岛素的发明专利我们可以清楚地看到,张友

① 张友尚、费俭、朱尚权,等:“单体速效胰岛素及其制法和用途”。中国 200610026236.8,2007-10-31。

尚在这方面做出了长期不懈的努力。除了在单体胰岛素研究方面取得重大成果之外,他还努力尝试发明低成本大规模制备胰岛素的方法。现在全球糖尿病患者超过 1.2 亿,预计到 2025 年为 3 亿,其中 10% 为 I 型糖尿病。每个 I 型糖尿病病人每天需要用胰岛素 1.4~2.1 毫克,II 型糖尿病患者对胰岛素也有相当大的需求,发达国家每年要消耗胰岛素 4 600 公斤。另外,一些新的给药方法能够提高病人用药的依从性,但是生物利用度低,同注射给药相比,需要更多的胰岛素。因此,在预防控制糖尿病的同时,研发低成本大规模制备胰岛素的方法势在必行。

制备胰岛素的难点在于在两条链间形成正确配对的二硫键,胰岛素的 A、B 链含有折叠的全部信息,C-肽并非是非必需的,C-肽的连接使得 A、B 链的折叠变得容易,作为分子内伴侣,如带负电氨基酸可以防止胰岛素的疏水聚集,也能促进折叠。但 C-肽含有的 Pro 的异构化作用使得折叠速度减慢。现在临床上所用的人胰岛素主要为大肠杆菌系统和酵母系统所表达。大肠杆菌表达胰岛素是由 Genetech 公司和礼来公司于 1982 年合作完成。在大肠杆菌的胞内胰岛(原)容易快速降解,现在多用融合蛋白使其形成包涵体,也有人试图用大肠杆菌分泌胰岛素原。

在大肠杆菌中表达胰岛素有 2 种常用方案:第一,分别表达融合蛋白-A 链、融合蛋白-B 链,包涵体溶解后经溴化氰裂解、磺酸化,磺酸化的 A、B 链用离子交换或反相柱纯化后折叠成胰岛素。这种方法不需要使用价格较为昂贵的酶如羧肽酶 B。第二,表达融合蛋白-B 链-C 肽-A 链,包涵体溶解后直接磺酸化后折叠成前胰岛素原,经过亲和纯化后,前胰岛素原中的碱性或双碱性氨基酸位点经胰蛋白酶和羧肽酶 B 处理后形成胰岛素和 C 肽。这种方法能够同时得到胰岛素和 C 肽。

就在礼来公司致力于生物合成胰岛素的同时,Novo 公司用酶促转肽的方法从猪胰岛素生产人胰岛素。到 1986 年,胰岛素在酵母中分泌表达成功,使得二硫键的配对不再是表达胰岛素的难题。在该系统中,胰岛素原以类似于 aMF 的方式分泌。但至今人们还无法使用酵母表达系统有效地分泌天然的胰岛素原。在已有的专利成果中公开了大量的胰岛素衍生物或类似物以及相应的制法。然而,这些制法主要分为直接化学合成法和基因重组法。

化学合成法成本高,而基因重组法存在表达量低、二硫键错配、终产物制法复杂等缺点。

2004年5月20日,张友尚等申请了发明专利“胰岛素及胰岛素类似物的基因工程制备新方法”,公布了一种表达量高、制法简便的且适合大规模生产的胰岛素制备方法。张友尚等人发现在下式所示的胰岛素前体:

间隔肽元件-胰岛素 B 链元件-连接肽元件-胰岛素 A 链元件

不仅可以在酵母系统实现高表达,而且有利于目的产物的纯化,同时该前体还可经一步酶切法就获得胰岛素,制法极为简便,省却了传统工艺中的酶促转肽和复性步骤,从而提高了终产率,特别适合于工业化生产。

该发明具有如下优点:第一,胰岛素前体在酵母系统高表达;第二,胰岛素前体经一步酶切法就获得胰岛素,制法极为简便,从而提高了终产率,特别适合于工业化生产。第三,无需酶促转肽或体外复性处理^①。

张友尚在胰岛素研究方面取得了一系列发明专利,简要情况如表 5-1 所示,前述未提及的专利就不一一详述了。

表 5-1 张友尚申请并获得授权的发明专利一览表

序号	专利名称	发明人	申请号	授权公告号
1	[B ₉ 谷氨酸, B ₁₀ 门冬氨酸] 人胰岛素	冯佑民、梁镇和、唐月华、刘滨、张友尚	96116230.9	CN1069649C
2	胰岛素前体基因在酵母中的分泌表达和人胰岛素的制备	张友尚、冯佑民、朱尚权,等	93112586.3	CN1049249C
3	单体胰岛素的制备方法	张友尚、李默漪、崔大敷,等	98110912.8	CN1061373C
4	重组天然和新型人胰岛素及其制备方法	冯佑民、梁镇和、张友尚、唐月华,等	99116851.8	CN1125081C
5	一种适合于高效表达的融合蛋白及其生产方法	陆怡、高鑫、崔大敷、张友尚,等	03801765.2	CN1298742C
6	胰岛素及胰岛素类似物的基因工程制备新方法	张友尚、费俭、丁金国,等	200410018494.2	CN100429226C

^① 张友尚、费俭、丁金国,等:“胰岛素及胰岛素类似物的基因工程制备新方法”。中国 200410018494.2,2005-11-23。

(续表)

序号	专利名称	发明人	申请号	授权公告号
7	B 链修饰的单体速效胰岛素, 药物组合物及其制法	张友尚、费俭、丁金国, 等	200410018495.7	CN1313492C
8	抗 HIV-1 的 Furin 酶抑制剂及其制法	戚正武、张友尚、崔大敷, 等	200510028550.5	CN1908010B
9	单体速效胰岛素及其制法和用途	张友尚、费俭、朱尚权, 等	200610026236.8	CN101062948B
10	新的单体胰岛素, 药物组合物及其制法	张友尚、丁金国、崔大敷, 等	02136107.x	CN1247616C
11	单体速效胰岛素及其制法和用途	张友尚、费俭、朱尚权, 等	201010127121.4	CN101817878B

由表 5-1 可以清楚地看到, 张友尚的发明都建立在他关于胰岛素的结构与功能研究的基础之上, 这一系列发明成果具有明显的系统性和创新性。

第六章 国际交流 游刃有余

1966年4月,张友尚从英国剑桥大学分子生物实验室进修回国之后,一直到1978年的10多年间,都没有出国交流与参加国际学术活动的机会。虽然“文革”期间也有外国学者来华访问,可以与他们进行学术讨论,但当时特殊的政治环境使得这样的机会是很少的,一般的中国学者更不要奢望出国访问了。“文革”结束后,国内政治、经济、科技、教育、文化等事业逐渐正常化,科技方面的国际交流与合作也得到了恢复。张友尚积极参加各种国际学术活动,与瑞士、澳大利亚、英国等国学者合作从事科学研究。

北美交流

张友尚在“文革”之后的第一次出国访问,是在1979年7月,在生化所所长王应睐的率领下,去加拿大多伦多参加国际生物化学联合会会议。

国际生化联合会(International Union Biochemistry, IUB)是国际生命科学领域最重要的序列会议之一,一般每3年召开1次。1958年,中国生物化学委员会成立,并加入了IUB。作为IUB的会员国,我国每次都会派一

个代表团参加会议。1961年,在莫斯科召开的第五届国际生化会议与第四届 IUB 代表大会时,代表大会原拟讨论台湾申请加入 IUB 的问题。对此,我国在会前多次提出抗议,会议期间我国代表在我驻苏联使馆领导下,经过反复斗争,终于使大会取消了这一议程。1964年,第六届国际生化会议在纽约举行。当时台湾又提出入会申请,对此我国代表多次发出了抗议信,但由于当时我国未派代表参会,因此 IUB 代表大会通过了接纳台湾入会。鉴于这一情况,我国于 1965 年声明退出 IUB,并与之断绝了一切关系。

1978年4月,IUB 名誉司库斯雷特(E.C. Slater)应中国科学院生物物理研究所的邀请,以私人名义来华讲学时,表示愿意促进中国重新加入 IUB 一事的解决,并建议参照奥运会的情况,由 IUB 执委会出面,召集中国和台湾双方会晤,协商一个使双方都能接受的方案。由于 IUB 的章程规定一个有独立经济核算的地区也可以入会,这就有可能在接纳我国入会后,把台湾作为一个地区的代表仍留在 IUB 之内。

1979年5月,我国成立了中国生物化学会,选举产生了中国生物化学会第一届理事会,王应睐任理事长,曹天钦、邹承鲁、梁植权、张友翔任副理事长,并为台湾保留了一名副理事长和一名普通理事的名额。在这次会议上,张友尚当选为第一届理事会常务理事、学术委员会委员。经过理事会讨论,认为解决我国在 IUB 的合法席位问题的条件已经成熟,责成有关同志加紧进行各项准备工作,同时立即向上级领导请示,争取在当年7月份召开的第十一届国际生化会议期间解决这一问题。经国务院决定,由中国科学院负责派出代表,中国科学院派出了由6名代表组成的代表团,3位来自上海生化所,即王应睐、张友尚和沈善炯,另3位来自北京的生物物理所,即邹承鲁、梁栋材和杨福愉。因此,张友尚等人参加第十一届 IUB 会议,除了进行学术交流之外,还肩负着另一个重要任务,就是恢复中国在 IUB 作为一个国家的合法地位。

1979年7月,张友尚与王应睐、沈善炯来到北京,与北京的同志一起来到中国科学院外事局,因为当时出国访问都是通过中国科学院操办的。外事局的负责人专门强调,大家这次参加会议要努力恢复中国在 IUB 的席位。由于当时北京还没有直飞多伦多的航班,于是大家乘坐中国民航班机先到

德国的法兰克福,然后再换乘德航班机到了加拿大的多伦多。

会议大概持续了一周左右,去开会之前,张友尚与大家一样,都是准备了学术论文到会上去交流的。但是,由于中国代表团较晚才决定参会,导致送交论文摘要的最后期限都过了。不过,后来中国学者的论文还是参加了交流,虽然没有印在论文集里,而是以论文集的附录的形式进行交流的。另外,当时本来已经安排好了中国代表团作口头报告,但后来接到组委会的通知,中国代表团需要以墙报的形式进行交流。张友尚承担了中国代表团负责学术交流的工作,接到通知后,他连夜加班做好了墙报,主题为“不同种属胰岛素的分离纯化”。在中国代表团展出墙报时,有不少外国科学家来观看,张友尚就耐心细致地向他们解释中国学者的研究工作,与大家一起进行讨论交流。除了向外国学者介绍中国的研究成果之外,张友尚还聆听了一些大会报告,尽可能全面地了解当时的国际研究动态。参会的学者有数千人,大会分了好几个分会场,大家可以根据个人兴趣选择性地听一些报告。

在会议期间,白天大家听报告、讨论学术问题,晚上 IUB 的官员就和中国代表讨论中国重新加入 IUB 的问题。王应睐和邹承鲁代表中国代表团与 IUB 官员进行交涉,张友尚与其他同志一起出谋划策。中国代表团提出的方案是:我们以中国生化学会的名义,即作为全国性的学会参加 IUB,而台湾以中国台北生化学会的名义,即作为地区性的学会留在 IUB 内。在整个协商过程中,中国代表团始终坚持了这一原则,但也注意了与灵活性相结合,为台湾方面提供了一些选择和回旋的余地。IUB 的官员也表现出了很大的耐心,他们不厌其烦地在中、台双方穿梭磋商,最终得到了台湾学者的认可,顺利地解决了问题。我国在 IUB 合法席位问题的解决,为后来我国参加各种国际学术组织打开了局面,创造了先例。国际科学联合会对于此事也相当重视,通知各国际学会今后按照 IUB 的方式解决这方面的问题。^① 张友尚是这一事件的参与者和见证者之一。

在此期间,中国代表团也注意做了台湾同胞的工作。在多伦多的一家中国饭店,中国代表团邀请来自台湾和在美国、加拿大工作的台湾科学家共

^① 王应睐:《我国重新加入国际生化联合会》。《生化通讯》,1980年,第1期,第1~4页。

20多人一起举行了一次茶会,向他们宣传了党的对台政策,解释了中国代表团的立场,大家谈得比较融洽。通过这样的交流,中国代表团与台湾的生化学家相互认识并加深了解,台湾的生化学者也很热情。王应睐还邀请台湾科学家来大陆访问,后来确实有相当一些台湾代表来大陆交流,不过大多是在美国工作的台湾学者,台湾本土的代表还是很少。无论如何,通过这样的努力,对于团结海外的华人方面,科学家通过学会起到了一种桥梁和纽带的作用。

在多伦多开完会后,张友尚与大家一起,受美籍华人生化学家金祖怡的邀请去美国参观交流。金祖怡在新中国成立之前就来到美国,后来加入了美国国籍,任纽约州立大学阿尔巴尼(Albany)分校生化教授。1975年6月,金祖怡曾经到上海生化所访问过。他很早就认识上海生化所王应睐所长,两人都曾在剑桥大学国际著名生化学家凯林(Keilin)教授的指导下从事科学研究,研究方向与王应睐和邹承鲁所做的方向比较接近,所以相互之间经常有学术上的往来。简单地说,大家所做的研究都属于生物氧化,即化合物怎样在体内氧化来提供能量。

于是,张友尚与大家一起,从多伦多乘坐班机到了纽约。那时中美刚刚建交之后不久,中国在联合国的合法席位也已经恢复,中国驻联合国代表团有一部分成员驻在纽约。张友尚等人到了纽约之后,相关的事务都由他们负责,包括住宿,这样大家就不用在外面住宾馆了,自然也省下了一笔不小的费用。

张友尚的姐姐张友善家在新泽西州,离纽约不远。在尼克松总统访华之后,中美之间的民间交流也多了起来,越来越多的美国人来到中国参观访问。张友善也曾回家探亲,与弟弟张友尚一直保持着联系。得知弟弟已来美国访问,姐姐喜不自禁,从新泽西驱车约半小时来到纽约,把弟弟接到了自己家里。

张友尚与其他同事一起在纽约主要参观了两个地方,一个是洛克菲勒大学梅里菲尔德(Robert B. Merrifield)教授的实验室。梅里菲尔德的实验室是做多肽合成研究的,而张友尚在国内主要研究胰岛素,其实也是多肽合成。不过,梅里菲尔德的实验室在合成方法上有一定创新。过去多肽合成

通常是在有机溶剂里面进行的,因为多肽的侧链都要保护,保护以后在水里面就不溶解了,故而需要有机溶剂。所以,在进行实验的时候都是片段缩合,比如两个氨基酸变成一个二肽,两个二肽变四肽,这样就可以合成更大的片段。当时中国人工合成胰岛素时,就是努力把胰岛素分成 A 链和 B 链, A 链有 21 个氨基酸, B 链有 30 个氨基酸,这也是通过片段缩合的,也是在有机溶剂里面进行的。这种研究方法工作量很大,而且分离纯化比较困难,张友尚在中国人工合成胰岛素研究的贡献主要是在分离纯化方面。

梅里菲尔德采用非片段方法进行缩合,他把肽链最末端的一个氨基酸固定在一个固相的载体上(不是溶解),然后把第二个氨基酸放在有机溶剂里面进行保护后,就把它缩合到第一个氨基酸上,而且用的氨基酸是过量的,可以使它能够完全接上。即使不是完全的,至少也有 95% 的产率。这样得到的结果不需要经历分离纯化的工序,直接通过过滤把反应后的氨基酸洗掉就可以了。通常是洗两次,然后再缩合第三个、第四个,一个一个片段地进行缩合,这种合成方法省去了分离纯化。由于这种合成方法简单易行,它还可以实现自动化、机械化,即不用手工来操作,应该说是一种创新。不过,虽然这种方法从原理上讲很简单,但要实现它仍需要解决许多具体的问题。比如,合适的固体支持物、有效的偶联试剂等。最初梅里菲尔德计划 3 个月左右解决问题,但实际上却用了 3 年时间才实现目标。

梅里菲尔德的方法给张友尚留下了深刻的印象,认为他的方法比中国当时采用的方法更先进,在多肽合成研究方面是一个重大的创新。果然,在 1984 年,梅里菲尔德获得诺贝尔化学奖。瑞典皇家科学院在授予他诺贝尔奖时这样评价他的成就:“梅里菲尔德固相化学方法在多肽和蛋白质化学领域带来了一场革命,没有梅里菲尔德的研究,今天一些几天就可以完成的实验或过程可能要花费几年甚至几十年的时间。”^①同年 6 年,梅里菲尔德应邀访问了上海生化所,再次与张友尚等人交流在学术研究方面的方法与体会。

大家还一起访问了哥伦比亚大学摩雷(Stanford Moore)教授的实验室。

^① 郭晓强:《固相肽类合成的发明者:梅里菲尔德》。《自然辩证法通讯》,2010 年,第 5 期,第 97~104 页。

摩雷因为对核糖核酸酶分子活性中心的化学结构与催化活动之间关系的研究获得了1972年的诺贝尔化学奖。核糖核酸大约有100多个氨基酸,胰岛素有50多个氨基酸,胰岛素是第一个测出结构的大分子,摩雷把核糖核酸的结构也测出来了,而且他采用的测定方法可以自动进行,比测定胰岛素结构的方法有很大的改进。摩雷跟大家可以说是老朋友了,早在1976年4月,他就访问了上海生化所,跟大家进行了很好的交流。这次听说张友尚等人要来美国,他很高兴地邀请大家去他的实验室参观访问,还专门请中国代表团在一家中国餐馆吃饭,大家相谈甚为融洽。

除了在纽约参观之外,张友尚还与大家一起参观了新泽西州的默沙东药厂(Merck Sharp & Dohme)。默沙东药厂是于1953年美国默克(Merck)和沙东(Sharp and Dohme)公司合并成立的,是世界著名的跨国制药企业。默沙东以科研为本,致力于医学研究、开发和销售各种医药产品。默沙东的总部就在新泽西州,它的研究实验室具有强大的创新药品研究能力,其研究人员仅在20世纪40、50年代就先后获得5次诺贝尔奖。默沙东的研究实验室也在做一些多肽合成方面的研究,所以大家饶有兴趣地访问了该厂。

在纽约和新泽西参观访问之后,张友尚便与大家一起回国。回国时还是取道欧洲,不过没有经过德国,而是经过法国巴黎,再从巴黎回到北京。

这次是张友尚在“文革”之后的第一次出国访问,给他留下了很深的印象。当初在英国学习的时候,他只了解英国,而这次对加拿大、美国两国的访问使他更全面地感受到了国外的环境与学术研究,的确跟以前在国内听说的大不一样。国外的学术研究条件较好,仪器设备比较先进,经费充足;而且社会环境稳定,不像我们经常会有这样那样的运动影响干扰科学研究。不过,中国也有一些好的方面,如我们比较强调自力更生,不完全依赖现有的条件从事研究,而是在研究过程中主动创造条件,而国外一般不会有这样的情况。

张友尚当初在英国访问时,亲身感受到英国的确比中国现代化,但他不了解其他国家的状况。回国后以及在“文革”期间,张友尚听说,在许多资本主义国家污染严重,公害非常厉害,不如我们中国这样干净卫生,也就是说我们比他们要好一些。当时,北京、上海这些大城市的确是很干净的,没有

什么污染,因为当时工业比较少。因此,在张友尚的印象当中,觉得资本主义肯定不如我们。可是当他到了多伦多之后,很惊讶地发现那里的空气比国内的还要好!当时在北京、上海,城市里的灰尘是很大的,但是到了加拿大基本没有什么灰尘,皮鞋也不用擦。

到了晚上,加拿大和美国许多城市里的高楼大厦的灯一直都是开着的,整个晚上灯火通明,大家觉得很奇怪,为什么这么浪费呀!当然,现在中国的北京、上海等大城市也是一样,到了晚上同样是灯火通明,可是在“文革”刚结束后不久,像北京、上海这样的大城市到了天黑的时候,外面除了路灯以外,其他就没有灯光了。所有这些都跟大家平时想象的不一样,张友尚强烈地感觉到,当时中国无论是在生产、经济方面,还是在生活环境方面,不是我们比国外更好,而是恰恰相反,是我们不如国外;我们应该努力去改变这种现状,缩小跟国外发达国家之间的差距。这也是与张友尚一同出国访问的所有成员的共同感受^①。

1987年3月,张友尚再次出访加拿大,这次是去卡尔加里(Calgary)参加“胰岛素和糖尿病国际会议”。张友尚从上海飞到温哥华,再从温哥华到卡尔加里。会议的规模较小,参加完会议之后,张友尚在温哥华拜访了一位华人教授,这位教授在英属哥伦比亚大学(University of British Columbia, UBC)工作,也曾经来上海生化所访问过,正是通过来华访问认识了张友尚,于是两人又在UBC讨论学术问题。他还介绍张友尚到UBC的分子生物学实验室参观,该实验室有一位名叫史密斯(Michael Smith)的教授,他正在做有关定位突变的研究。出国访问之前,张友尚在国内正在进行通过做基因突变得到突变蛋白质的实验,这种突变需要采用人工方法使基因产生突变,比如紫外线照射或者化学诱导等,使它的某一个氨基酸发生变化。但是,这种突变不是你想要在哪里突变就可以在哪里实现突变的,而史密斯新发现的办法可以实现定位突变,也就是有办法在希望实现突变的位置进行突变。所以,张友尚专门到史密斯的实验室去参观学习。

另外,史密斯的实验室有一位跟他合作做定位突变的中国学者,名叫苏

^① 张友尚访谈,2012年4月26日,上海。资料存于采集工程数据库。

琼华,她很热情地接待了张友尚。苏琼华在 UBC 病理系有一个实验室,后来张友尚通过她在 UBC 的实验室里学习史密斯的研究方法,后来又在苏琼华的实验室学习了一些方法。这次在加拿大访问了大概一个月,回国之后,张友尚就可以通过基因表达来做重组胰岛素和重组涂片胰岛素实验了。

这次加拿大之行与其他国外交流访问经历一样,是根据张友尚自己的兴趣和研究需要进行的。在国外交流期间,认真学习国外较为先进的方法与技术,然后把它们带回国内介绍给生化所的同事,再在国内的实验室进一步深入研究。也就是说,所有的国际交流与访问都具有很强的针对性和目的性,最终产生的效果大多比较理想。

英国交流

中英生物化学双边会议

1982年7月,张友尚去英国出席了中英两国生化学会的双边会议。本次会议在牛津大学举行,负责接待任务的除了生化学会的工作人员之外,主要是皇家学会的工作人员。出席会议的英国学者有包括著名的生物化学家、1964年诺贝尔化学奖获得者霍奇金教授在内的一批英国生物化学家,霍奇金在测定胰岛素的立体结构方面成绩斐然。张友尚也主要从事胰岛素的结构与功能研究,当时他关注于不同种属的胰岛素,以及利用酶促半合成来合成胰岛素的类似物等方面的研究,与霍奇金等人的研究比较接近,大家在一起进行了很好的交流。张友尚应邀做了“胰岛素结构与功能”的报告,引起霍奇金教授等人的浓厚兴趣。

中国生化学会出席本次会议的除了张友尚之外,还有有机所的一位同志,以及来自北京的有梁栋材、顾孝诚等人。本来原计划上海生化所的王德宝先生要参会的,可是他当时在美国访问还没有回国,所以王德宝的论文就由顾孝诚在会议上报告了。王德宝的论文主要是向会议介绍由他领导的转



图 6-1 中英双边生化会议代表合影(1982年,张友尚在牛津大学与中英双边生化会议代表合影,后排左一为梁栋材、左二为张友尚、左三为桑格;前排左三为顾孝诚、左五为邹承鲁、左六为霍奇金。张友尚本人提供)

移核糖核酸 TRN 的全合成工作,这项研究受到国际学术界的重视,获得了中国科学院 1982 年的重大科技成果一等奖,后来还获得了 1987 年度国家自然科学一等奖。梁栋材在会议上主要介绍了中国胰岛素晶体结构测定的相关研究,这项研究于 1970 年代初完成,1978 年获得了全国科学大会奖,1982 年获得了国家自然科学二等奖,在国际学术界也产生了一定的影响。

应霍奇金教授的邀请,张友尚等人还到她的乡间住宅做客。霍奇金教授多次来华访问,对中国学者非常友好。1972 年 8 月,当她第二次访华在上海做学



图 6-2 张友尚参观牛津大学(1982年7月,张友尚在牛津大学参加中英双边生化会议。张友尚本人提供)

术报告时,张友尚曾担任她的翻译。

会议结束后,张友尚等人来到剑桥分子生物实验室访问。桑格亲自驱车把大家接到 LMB。桑格于 1958 年和 1980 年两次获得诺贝尔化学奖,这位著名的生化学家没有一点架子,非常平易近人。张友尚与 LMB 的克鲁格、佩鲁兹等科学家进行了长时间的交谈,从科学研究到学科发展,从个人生活到社会变化,大家无话不谈。故地重游,张友尚亦颇多感慨。

在英国访问结束之后,张友尚应邀去比利时鲁汶大学访问。鲁汶大学是比利时最大的综合性大学,也是欧洲的名校之一。鲁汶大学细胞病毒生物研究所的一位从事胰岛素研究的年轻学者曾经到上海生化所访问,结识了张友尚,之后两人一直保持着联系。当他得知张友尚要到英国开会,于是邀请他会后到鲁汶大学交流。鲁汶大学在生物化学方面的研究也颇为有名,该校的迪夫教授曾因为在细胞结构与功能研究方面的杰出贡献获得 1974 年的诺贝尔生理与医学奖。张友尚在鲁汶大学做了一场报告,介绍了自己在胰岛素结构与功能方面的研究。迪夫教授参加了交流活动,还专门设宴招待张友尚。

胰岛素研究与交流

在胰岛素的研究中,张友尚与英国的霍奇金、多德森(Guy Dodson)以及布兰德尔(Tom Blundell)等建立了密切的合作关系。霍奇金对中国颇为友好,先后于 1965 年、1972 年、1977 年、1980 年和 1985 年 5 次访问上海生化所,是访问上海生化所次数最多的诺贝尔奖获得者。多德森是英国约克大学教授,与霍奇金是至交好友,1977 年与 1985 年两次与她一起访问了上海生化所。

布兰德尔是英国著名的生化学家,英国皇家学会会员、英国医学会院士、欧洲科学院院士、第三世界科学院院士,曾任伦敦大学教授,1995 年至 2009 年担任剑桥大学生化系主任,还曾担任英国生化学会主席、英国生物技术与生物科学研究理事会主席等职。1980 年 12 月,布兰德尔教授与霍奇金一起访问了上海生化所,之后又多次访问中国。

1977年,多德森与霍奇金一起访问上海生化所时,张友尚全程参与了接待工作,从此与他们建立起紧密的联系。之后,多德森经常与张友尚以书信的形式讨论学术问题,张友尚至今仍保存着部分通信,长长的通信见证了二人的友谊与共同的科学研究热情。

1989年是胰岛素结构测定20周年,英国学术界计划专门召开一次纪念会议,多德森是会议的组织者之一。1987年,多德森到北京开会,张友尚也参加了会议,两人讨论了共同感兴趣的话题,张友尚精湛的学术研究再次给多德森留下了深刻的印象。于是,1988年1月28日,他专门写信给张友尚,邀请他参加将于1989年8月底至9月初举行的胰岛素结构与功能的研讨会,也就是纪念胰岛素晶体结构测定20周年的纪念会议。张友尚愉快地接受了邀请,并同意在会上作报告。3月18日,多德森回信确认张友尚已经接受了邀请,并指出所有的费用将由会议主办方负责。他还专门提到,霍奇金教授将出席本次会议。

1989年9月26日,张友尚在苏黎世给多德森写信,他认为本次会议的组织非常成功,许多著名的学者出席了会议,其中有的学者他还是第一次会面。另外,看到霍奇金教授身体健康,并且自始至终都参加会议,张友尚也感到非常高兴。

1991—2004年,张友尚作为客座教授曾多次到英国约克大学和国家医学研究院多德森的实验室进行合作研究。中国科学院北京生物物理研究所的梁栋材长期从事蛋白质晶体学方面的研究,他还培养了一批从事相关方面研究的研究生,他们与多德森和布兰德尔有着密切的合作关系。在完成了对胰岛素结构测定工作之后,梁栋材等人进一步研究胰岛素的类似物,也就是把胰岛素的结构进行改变,即用酶把某些部分去掉之后看余下的部分是否有活力,若有活力的话就观察它的结构跟原来的胰岛素之异同,简单地说就是利用X光衍射去研究胰岛素的结构与功能。张友尚对梁栋材等人的研究非常关注,他称之为“北京的结构分析”,也希望能够在蛋白质晶体学研究方面有进一步的深入。1991年,张友尚通过中国科学院与英国皇家学会的交换协议,到英国做短期研究工作,研究的内容就是蛋白质晶体学。



图 6-3 张友尚与布兰德尔家人在英国威尔士海边(1991年,张友尚在布兰德尔的实验室短期交流,复活节期间与布兰德尔家人在威尔士海边游玩。张友尚左边两个小朋友是布兰德尔的孩子,右边是布兰德尔的夫人。张友尚本人提供)



图 6-4 张友尚在伦敦(1991年,张友尚在伦敦短期交流时,在伦敦纳尔逊铜像前。张友尚本人提供)

早在 1978 年,中国科学院与英国皇家学会就达成了科学合作协议,双方约定进行科学交流与合作,每年各派出一定数量的研究人员到对方研究机构,派出方负责两国之间的旅费,接待方负担在本国的食、宿、交通、使用设备和材料以及进行研究工作的其他费用等。有这样的制度作保障,相互交换的研究人员就没有后顾之忧了。不过,张友尚在布兰德尔的实验室只访

问了1个月就回国了,没有完成预期目标。1992年,张友尚再次来到约克大学多德森教授的实验室,这次他在英国做了3个月的研究,时间相对较长。在此之后,张友尚又有好几次去英国交流,时间一般是3个月或半年,最后一次是在2004年。

通过在英国的合作研究与交流,张友尚一方面学习如何应用蛋白质晶体学来深入了解胰岛素的结构,另一方面也做一些胰岛素的类似物。例如,胰岛素是一种球状蛋白,变性以后可以形成纤维,而这种纤维的结构与某些病理状态下形成的纤维非常相似,因此,研究胰岛素的纤维有助于了解什么病理状态下的蛋白质会形成纤维?为什么会形成纤维?疯牛病就是大脑里的蛋白形成了一种纤维,纤维在大脑里面形成一种沉淀,这种沉淀有点像淀粉。淀粉当然跟蛋白质完全不一样,但是蛋白质形成的纤维跟淀粉有些类似,影响了大脑的功能,也就是所谓的脑神经退化症。所以,疯牛病实际上就是有一种球状蛋白形成了纤维,这是一种病态,而且这种病态的结构还可以诱导正常的分子变成不正常的,从而具有了传染性。那么,牛为什么会得疯牛病?一部分原因是饲料里面有很多不正常的球状蛋白导致牛患病。可见,蛋白也可以变成类似病毒一样的东西,这种现象称之为“蛋白病毒”。

过去的说法是蛋白没有传染性,只有核酸才有传染性,但进一步的深入研究发现,蛋白质、核酸都有传染性。非洲有一个原始部落也有大脑退化现象,而这种病的感染不像核酸那么快,它是慢慢地发病,等到不正常的区域已经很多了患者才会发病。最初,人们不知道这是蛋白造成的,而说成是一种病毒,但这种病毒跟一般的病毒不一样,所以称之为慢性病毒。以前人们认为,这种病毒只有动物才能感染,而人不会感染,但现在人们发现,人也可能从动物感染这种病毒,特别是当人吃了生的食物时更容易感染。张友尚也做了这方面的研究工作。中国学者与国外学者在这方面的交流从1972年就开始了,张友尚开始研究这个课题时已经比较晚了。而且,张友尚在上海生化所的研究小组里有具体的研究工作,在生化所里也有工作任务,因此他不能像其他人那样长期在国外做交流与研究,只能进行短期访问。

瑞士交流

20世纪80年代初,张友尚与上海生化所的同事曹秋平、崔大敷等从事胰岛素的酶促合成研究取得阶段性成果。在1981年发表的一篇文章中(见图6-5),张友尚等指出:

我们曾用半合成方法从DOI制备胰岛素的类似物,说明去六肽胰岛素仍具有胰岛素的生物活力。由于在半合成羧基的酯化及皂化有副反应产生,半合成产物的质量尚待提高。井上等利用胰蛋白水解酶的逆反应成功地将人胰岛素的八肽与猪的DOI反应而获得人的胰岛素。在本工作中我们研究了DHI酶促合成的适宜条件及产物的分离,获得了均一的DHI^①。

去六肽(B₂₅-B₃₀)胰岛素(DHI)的酶促合成

曹秋平 崔大敷 张友尚
(中国科学院上海生物化学研究所)

图6-5 曹秋平、崔大敷、张友尚在1981年《科学通报》上发表的论文题目

就在这时,瑞士苏黎世联邦理工大学高分子研究所所长路易斯(P. L. Luisi)教授来到上海生化所访问,张友尚参与了接待工作,结识了路易斯教授。路易斯也正在从事类似的研究,对张友尚的工作非常感兴趣,于是两人开始了学术上的交流与合作。

张友尚与许多国际知名学者长期保持着联系,可惜相当一部分信件都

^① 曹秋平、崔大敷、张友尚:《去六肽(B₂₅-B₃₀)胰岛素(DHI)的酶促合成》。《科学通报》,1981年,第11期,第690~692页。

遗失了。不过,张友尚至今仍保存着大量与路易斯以及其他在瑞士合作过的朋友的通信。让我们来通过这些珍贵的信件,了解张友尚与路易斯等人的深情厚谊。

1983年3月18日,张友尚给路易斯回了一封信,这是现存的两人之间最早的一封通信。在信中,张友尚对路易斯3月8日的来信中寄来的文献表示感谢。他在信中提到,他从别的朋友那里听说路易斯教授将来华访问,于是邀请他来上海进行学术交流,就两人共同感兴趣的酶促合成等问题进行探讨。

关于路易斯教授来华访问的具体细节,我们不得而知。但是,可以肯定的是,他应邀访问了上海,并且和张友尚等人进行了深入的交流。为此,他在1983年6月5日写给张友尚的信中专门进行致谢,感谢张友尚的热情招待。路易斯在信中提及希望张友尚派出合适的人选到苏黎世进行合作研究,合作的时间为6个月,可以从当年的10月开始至第二年上半年,瑞士方面还可以提供5000法郎的报酬。路易斯解释说,报酬确实偏低,但这个标准不是苏黎世联邦理工大学制定的,而是中国大使馆定的,即使针对科学家也是如此,他也曾多次抗议这个报酬太低了。张友尚于7月1日在回信中说,对派人到瑞士进行合作研究很感兴趣,但暂时还不能马上确定派人过去,等大约一个月之后可以确定好人选。

不过,后来由于种种原因,北京的一位学者去苏黎世联邦理工大学进行合作研究,上海生化所就不能再派人去了。张友尚在1983年8月23日给路易斯的信中对这种情况表示理解,希望双方保持紧密的联系,并寻找其他的合作机会。

这样的合作机会很快就来了。1984年3月21日,路易斯教授写信给张友尚,说是可以给他提供一笔小额的资助,用以资助他在瑞士的生活费与旅费,使他可以在苏黎世联邦理工大学进行3个月的合作研究。3月31日,张友尚回了信,表示很高兴有这样的合作机会,并希望能够在次年的6月至8月去瑞士。1985年3月7日,路易斯教授在信中告诉张友尚,去瑞士的签证在北京的中国科学院就可以办理。张友尚在3月15日的信中对此表示感谢,并向路易斯教授索要他近期的论文,以便提前做好一些准备工作,到瑞

士之后马上就可以进入合作研究状态。

由于购买机票需要等待一段时间,加上路易斯教授另有任务,在1985年的7月10日至8月20日需要外出,不在苏黎世,于是他建议张友尚推迟访问时间,到9月1日再启程去苏黎世。

6月29日,张友尚给路易斯回信说,他愿意推迟去瑞士访问的时间。本来张友尚打算避开上海炎热的夏天,到瑞士更好地从事科学研究,但由于路易斯教授另有安排,即使到了苏黎世也不能与他进行合作研究,加上晚一些时间的机票会便宜得多,所以他很愉快地接受了路易斯的建议。

1985年9月13日,张友尚携妻子从北京飞往莫斯科,再从莫斯科飞往苏黎世,并于15日到达,开始了为期3个月的合作研究。张友尚在苏黎世的研究进行得比较顺利,但由于时间较短,没有取得大的突破。通过这段时间的合作研究,张友尚结识了一些瑞士朋友,跟大家相处得非常愉快。路易斯夫妇也多次邀请张友尚去家中做客,路易斯夫人还专门为张友尚的妻子准备了一份礼物,让他们颇为感动。

11月27日,张友尚从苏黎世启程回国,28日到达北京。他在北京停留了10天左右,在父母家里陪伴双亲。因为当时母亲的身体已经不是太好,于1986年1月26日就与世长辞了;父亲在1985年8月19日被确诊为肺癌,9

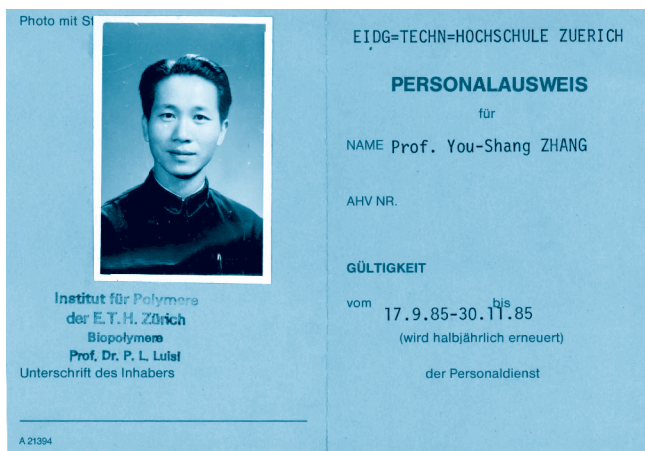


图6-6 苏黎世联邦理工大学客座教授证书(1985年9月—11月,张友尚在该校访问时的客座教授证书。张友尚本人提供)

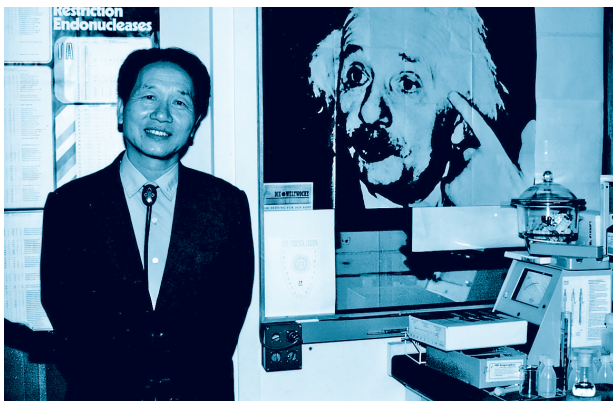


图 6-7 张友尚在苏黎世联邦理工大学实验室(1985年,张友尚在苏黎世联邦理工大学实验室访问。张友尚本人提供)



图 6-8 张友尚夫妇在路易斯家里做客(1985年,张友尚、毛曼霞与路易斯(左三)一家共进晚餐。张友尚本人提供)

月2日进行了手术,但癌细胞还是扩散了,到11月病情已经相当严重了。张友尚平时忙于科研和生化所的行政工作,加之家在上海,对家住北京的父母照顾时间不是太多,看到年迈体弱的父母,心中十分愧疚。12月8日,张友尚回到上海,14日,他给路易斯写了一封信,告诉路易斯自己已返沪,并感谢他的帮助。路易斯教授很快也回了信,可惜这封信却不知何故没有送到张友尚的手中。

回国后,张友尚一直与苏黎世联邦理工大学的朋友们保持着联系,并讨论学术问题。1986年3月22日,在写给杰克(Hans Jackle)的回信中,他很愉快地回顾了自己在瑞士的研究,并对杰克在信中提到的学术问题提出了自己的看法。由于回国后没有收到路易斯教授的回信,张友尚只好通过杰克等人转达对他的问候。1986年4月13日,路易斯给张友尚再次回了信,提及自己当时确实回了信,但可能信件遗失了。

在5月和6月与路易斯教授的通信中,张友尚与他交流了苏黎世联邦理工大学高分子研究所的人员变动情况,并邀请他参加将于1987年8月17日至21日在杭州举行的国际生化会议,这期间的生活费由中方负责,但国际旅费需要他自己想办法解决。路易斯教授愉快地接受了邀请,由于他计划顺道去日本的几所大学访问,因此可以向日方要求国际旅费的资助。不过,后来路易斯教授表示不参加会议,改作一些私人的参观与访问。根据他的意见,张友尚向上海生化所提出申请,希望以生化所的名义邀请他来华访问,所里同意了张友尚的申请。1986年11月13日,张友尚在给路易斯的信中提出了他来华访问的初步安排。12月23日,路易斯回信对张友尚的安排表示赞同,并请张友尚在北京也帮他安排一下接待事宜,这样他就不用到北京再找住处了。路易斯在信中问及张友尚是否愿意再次访问瑞士,他可以帮助张友尚申请一些资助,就像上次的访问一样。

1987年2月12日,张友尚在北京给路易斯回信说,他在北京照顾父亲,并为路易斯在北京寻找接待他的单位。他要求路易斯告知在北京停留的具体时间,以便早作安排。3月16日,路易斯教授回信说,日本的教授提出的资助申请没有获得批准,日方正在寻找其他的经费来源,如果事情确定下来就马上通知他。不过,最终路易斯教授的中国之旅还是没有成行。

1988年,路易斯教授再次邀请张友尚去瑞士进行合作研究,12月底,张友尚向苏黎世联邦理工大学提交了相关的表格。1989年7月10日,中国科学院上海生化所向中国科学院国际合作局提交了《关于申报我所研究员张友尚前往瑞士合作研究三个月事宜》的报告,国际合作局很快批准了张友尚的出国申请。

1989年5月11日,路易斯教授在来信中说,很高兴得知张友尚出访一

事确定下来了,并随信寄来了几篇论文,对他的研究领域进行了简要的总结,包括如下4个方面:卵磷脂凝胶的研究、有机溶剂中的酶反应、有机溶剂中细胞的溶解及应用、反胶束与油包水乳液在萃取蛋白质中的应用等。

1989年5月24日,张友尚给路易斯回了信。在信中,他表示希望能够继续从事以前的相关领域的研究,一个主题是青霉素的合成,另一个主题是甜味素的合成。另外,张友尚的妻子将随他一起出访,她是从事病理研究的,所以他请路易斯教授为妻子在苏黎世联邦理工大学寻找合适的机构使她能够从事相关的研究。

前面提到,1989年是胰岛素结构测定20周年,英国为此专门召开一次纪念会议,张友尚应邀参加。8月27日,张友尚与妻子一起,乘坐国泰航空的班机从上海飞往香港,再飞往伦敦,在伦敦参加了纪念胰岛素结构测定20周年的纪念会议,然后于9月7日直接来到苏黎世联邦理工大学访问。张友尚与高分子研究所的一个研究生合作,做了酶促半合成小肽,后来张友尚单独用青霉素的酰化酶做了一个小肽的酶促半合成。青霉素酰化酶可以把青霉素的一个肽端切下来,再把它接上去,就可以得到青霉素的类似物,这些研究工作基本都完成了。后来与张友尚合作的研究生毕业论文中也有这项研究的内容,并且在瑞士的化学杂志上公开发表了。不过,张友尚对自己的研究成果并不十分满意,他遇到的问题比已解决的问题要多得多。由于国内事务较多,所以只好放下手上的科学研究,于11月27日与妻子一起离开了苏黎世,前往维也纳。在德国的普朗克医学研究所、欧洲分子生物学实验室(The European Molecular Biology Laboratory)等机构进行了短暂的访问之后,于12月18日回到北京。

除了与路易斯教授长期保持着联系之外,张友尚与苏黎世联邦理工大学的其他朋友也有着长期并且友好的信件往来,其中包括那里的博士生卢斯(Peter Luthi)。卢斯与张友尚合作进行青霉素的酶促合成研究,不过路易斯对卢斯的研究并不太满意,为此卢斯写信向张友尚倾诉自己的苦恼,张友尚为此事还专门在给路易斯的信中肯定卢斯的研究成果。从常理上讲,这种事只有向自己最熟悉和亲近的人才能讲,因此,从这件小事也足见张友尚与苏黎世联邦理工大学的研究人员交往之密切。

澳洲交流

学术会议

“文革”期间,上海生化所接待外宾时王应睐所长自然是要出面的,而且一般也是由他亲自介绍外宾。王先生的英文是很好的,但由于当时特殊的历史背景,王所长不能直接用英文介绍,而是用中文介绍,然后再翻译成英文。有一些外宾来访时是没有翻译的,有些比较重要的来访者由中国科学院外事局的翻译陪同,但外事局的翻译主要是为外宾的生活方面服务,专业上的内容他们就无能为力了。于是,张友尚经常担任为外宾翻译的任务。后来就没有这样的限制了,介绍外宾时可以直接用英文,而且中国学者的英文水平也有很大提高,许多报告也不再需要翻译了。

不过,“文革”期间这段特殊的经历一方面给张友尚的英语训练提供了一个很好的机会,刚开始他自己也感觉翻译得不是太好,后来慢慢就驾轻就熟了,也得到王应睐所长的肯定;另一方面,通过接待外宾,张友尚接交了一些外国朋友,从而建立起与国外学者在学术方面的交流与合作。除了前面提到的以外,他与澳大利亚佛洛里(Howard Florey)研究所的合作也是通过这样的方式建立起来的。澳大利亚墨尔本大学佛洛里研究所所长丹顿(Denton)来访时,张友尚熟练的英语与精湛的科研水平给他留下的深刻的印象,回国后两人一直保持着联系。

1980年2月,第六届国际内分泌大会在澳大利亚墨尔本召开,会议由澳大利亚内分泌学会及墨尔本大学佛洛里实验生理及医学研究所负责相关的组织工作。会前佛洛里研究所所长丹顿以及副所长兼澳大利亚内分泌学会主席考夫兰(Coghlan)来信邀请张友尚出席本次会议,张友尚愉快地接受了邀请。往返的旅费由中国科学院负责,而在澳大利亚的费用则由澳方负责。张友尚从上海先飞到香港,再从香港换乘澳航班机到达墨尔本。在香港的

食宿、交通等都是由新华社香港分社负责的,因为当时香港还没有回归祖国,新华社香港分社实际上就是中国驻香港的一个办事机构。

会议从3月11日持续至15日,参加者共有来自30多个国家的科学家2000多人。其中美国人数最多,有500余人;其次为日本及东道国澳大利亚,各有300余人;其他国家多少不等。11日早晨是简短的开幕式,澳大利亚内分泌学会主席考夫兰讲话,他还特别提到这次会议有中国的代表参加,澳大利亚总督及会议名誉主席英国女科学家里弗斯(Pitt Rivers)也讲了话。

通过这次会议,张友尚认识到内分泌的基础研究和临床应用在近些年有了飞速发展,新的激素在体内的许多部位不断地被发现。关于激素的概念已不像过去那样局限,不一定要有专门的内分泌腺体,许多组织器官,如肠、肝、脑中都发现有激素存在,许多活性多肽、生长因子、神经递质等都可属于激素的研究范围。作为激素中两个大类的蛋白多肽激素与甾体激素的区别也是相对的,如多肽激素在膜上与受体作用后也可进入细胞质或细胞核。另一值得注意的进展是激素和免疫的关系,有些疾病,如Grave氏病、重症肌无力和某种类型的糖尿病的发病原理,是由于自身免疫而出现了激素受体的抗体。

在这次会议中,胰岛素及与胰岛素有关的松弛素、神经生长因子、表皮生长因子、类胰岛素生长因子、生长介质等仍然是引起广泛兴趣和讨论的对象。如美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)的罗斯(Roth)作了多肽激素受体的大会报告,对于占大多数的老年性糖尿病的发病机理从胰岛素受体不足的角度加以阐明。美国华盛顿州立大学的布拉德·肖(Brad Shaw)对神经生长因子的结构与功能作了很出色的工作。在联系临床方面,有关糖尿病的报告也有不少,利用人工胰脏维持血糖水平恒定从而有利于控制并发症的研究已有相当进展,胰岛移植的研究也在进行中。

内分泌大会结束之后,张友尚接着参加了“蛋白质结构与功能讨论会”,该讨论会是2月18日至20日由墨尔本大学生化系里奇(Leach)教授主持召开的一个小型专题讨论会。参加者约50人,外国学者10人,其中包括英国的蛋白质晶体分析专家布莱克(Blake)、多德森(Dodson)、美国的布拉德肖(Bradshaw)和以色列研究多肽激素作用原理的施莱新辛格(Schlessinger)



图 6-9 墨尔本蛋白质讨论会代表合影(1980年,张友尚在墨尔本大学参加蛋白质讨论会。前排左二为张友尚。张友尚本人提供)

等。张友尚在会上做了“不同种属胰岛素研究”的特邀报告,引起广泛关注。本次会议共有报告 40 多篇,内容包括蛋白质的分离分析、一级结构和立体结构的测定以及结构与功能的关系。澳大利亚是埃德曼(Edman)方法的发源地,所以他们在一级结构的分析上富有传统和经验,测定成百上千的氨基酸排列顺序并不困难。在分离分析上高压液相层析仪是最有力的武器,它分辨率高、快速,只要 5、6 分钟就可以鉴定小至 1 微克或分离多至 5 毫克的蛋白质。由于这些优点,此法在国外已普遍应用,而当时国内的相关研究还很落后,仪器也很难搞到。

参观访问与体会

会议结束之后,张友尚应邀在澳大利亚一些研究机构与大学参观。在丹顿等人的陪同下,张友尚首先参观了佛洛里研究所。该研究所于 1963 年成立,前身为墨尔本大学生理系的离子研究室。研究所命名为“佛洛里”系

纪念青霉素研究的先驱、诺贝尔奖获得者佛洛里先生。所长丹顿及副所长考夫兰等对有关电解质代谢及高血压的菌体激素在生理方面做了很多工作,以后又发展到甲状旁腺激素、松弛素等蛋白多肽激素的生化研究,包括一级结构的测定和多肽合成。他们还准备进一步利用重组 DNA 的方法研究多肽激素的基因 DNA 的结构。这个研究所在澳大利亚以至于在国际上都是一个有名的激素研究中心,和美国、英国、瑞典、法国等都有较密切的合作关系。自从 1978 年到我国访问后,该所和上海生化所通过互派访问学者等方式已建立起密切、友好的学术关系。

接着,张友尚参观了联邦科学与工业研究组织(Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization)蛋白质化学研究所。该所为政府机构,经费充足,最早的研究工作偏重于发展羊毛生产,后来也进行流感病毒外壳蛋白、植物蛋白等的研究。该所当时共有 120 人,分为研究与技术服务两大部门。该所技术力量雄厚,在一级结构的分析上继承了埃德曼的传统,还有研究蛋白质立体结构的纤维和晶体 X 光衍射仪以及超离心、电子显微镜等多种大型物理化学仪器。

张友尚也参观了墨尔本大学生化系。当时墨尔本大学有学生 1.6 万余人,生化系每年要承担上千人的生化教学,但是他们也开展了多方面的研究工作,如利用多肽合成与圆二色仪及红外光谱等研究蛋白质的溶液结构,用荧光偏振研究生物膜的结构,用气动超离心机(Airfuge)研究蛋白质的相互作用等。而且,澳大利亚的生化学家大部分是这里培养的。

张友尚还参观了联邦血清制品所。该所是澳大利亚生产胰岛素的唯一单位。除此以外还生产蛇毒抗血清、抗菌素、各种疫苗及血清蛋白等。该所设备现代化,主要任务为生产,同时结合产品进行一些研究工作。

通过参加两次学术会议与参观上述一些研究机构与学校,总共差不多一个月时间的交流与访问,张友尚亲身感受到了国外学术研究的迅猛发展,他认识到,我们必须重视内分泌的研究。内分泌起源于医学,但是到 20 世纪 80 年代时已经远远超过单纯医学的范围而成为生物学中的重要分支学科。生物体的生长、发育、分化、代谢的调控、基因的表达以至高级神经活动都与激素有密切的关系。在临床实际上内分泌研究也非常重要,一些代谢

疾病如糖尿病、甲状腺、肾上腺等疾病,如果没有内分泌研究的良好基础和现代技术就很难做到正确合理的诊断与防治。可是,当时中国竟然连全国性的学术组织都没有!因此,张友尚希望尽快成立中国内分泌学会,把我国内分泌研究的力量组织起来,赶超国际先进水平^①。

另外,张友尚再次深刻感受到参加国际学术交流的重要性。通过参加这次会议以及在澳大利亚的参观,他认为对开阔眼界,了解最新动态,结交国际同行以促进本身的工作是十分有益的,或者可以说是必不可少的,这也是美、日等国为什么要派数百人参加的道理。而中国只有两人参加,除张友尚外,另一名学者是当时在澳大利亚做访问学者的杜雨苍,相比之下实在太悬殊了。

张友尚还希望,中国内分泌学会成立后应参加国际内分泌学会的组织。这次新选出的国际内分泌学会主席是哈德森(Hudson),他一再要张友尚转达希望中国参加国际组织的想法。张友尚认为,要尽快发展我国的内分泌研究这也是必需的,关起门来做研究一定会落后^②。

合作研究

通过1980年的会议与参观访问,张友尚进一步加强了与澳大利亚学者的交流与合作。二十世纪七八十年代,佛罗里研究所也有一些研究人员在从事多肽合成方面的研究,他们研究的对象叫做松弛素(relaxin),可以使骨盆松弛,主要在女性生产的时候起作用,这个松弛素跟胰岛素的结构很类似,于是他们邀请上海生化所的研究人员一起合作从事多肽合成方面的研究。大约是在1979年,上海生化所的杜雨苍就到佛罗里研究所去进行合作研究,帮助他们研究松弛素。

1989年初,澳大利亚墨尔本的路德维格(Ludwig)癌症研究所打算做酶促半合成方面的研究,邀请张友尚等人到澳大利亚进行合作。于是,张友尚

^① 1980年12月,也就是在张友尚访问澳大利亚的当年年底,中华医学会内分泌学分会正式成立。

^② 张友尚:《第六届国际内分泌会议及澳大利亚观感》。《生化通讯》,1980年,第3期,第1~5页。

和崔大敷应邀到澳大利亚进行交流合作,不过不是做张友尚在国内从事的胰岛素研究,而是做表皮生长因子的酶促半合成研究。表皮生长因子可以用胰蛋白酶得到一个大的片段,然后可以做酶促半合成的类似物。表皮生长因子是采用提取方式取得的,数量很少,因此必须用很微量的办法来做。这项合作研究完成的情况还不错,张友尚就是用微量的酶完成半合成的,研究成果也在国外的杂志上发表了。

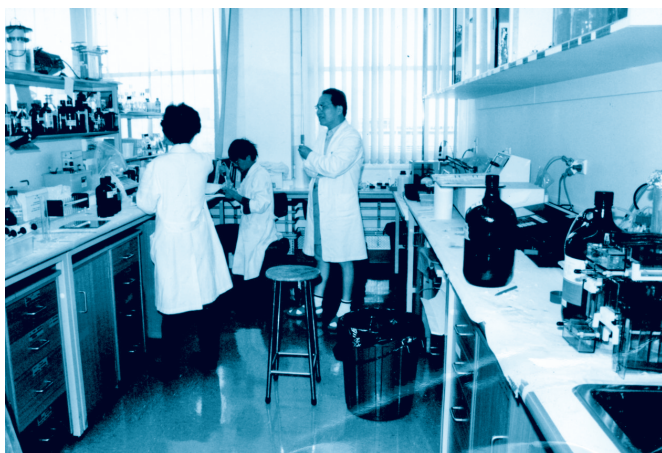


图6-10 张友尚在路德维格癌症研究所实验室(1989年,张友尚在该实验室进行合作研究。右边站立者为张友尚。张友尚本人提供)



图6-11 张友尚与友人在澳大利亚墨尔本(1989年,张友尚在墨尔本与友人合影。右一为崔大敷,右二为张友尚。张友尚本人提供)



图 6-12 张友尚、崔大敷与伯吉斯 (A. Burgess) 在上海豫园 (1991 年, 张友尚、崔大敷陪同路德维格癌症研究所所长伯吉斯游览上海豫园。张友尚本人提供)

1996 年,国家自然科学基金委生命科学部组织考察团前往新加坡、澳大利亚、新西兰等地考察,由当时主持上海生化所工作的副所长李伯良带队。李伯良邀请张友尚一道前往,因为他知道张友尚与澳大利亚的学者之间合作较多,对澳大利亚非常熟悉。对于所里的工作张友尚一向是义不容辞,于是他与大家一起,再次访问了澳大利亚,还访问了新西兰的园艺学研究所等科研机构。

日本交流

1982 年 8 月,张友尚去日本出席了第七届亚大内分泌大会。1980 年在墨尔本参加的会议是国际性的,而日本的亚大内分泌大会主要是亚洲和大洋洲的国家参会。张友尚应邀做了“胰岛素作用原理”的报告,引起许多学者注意。在东京开完会之后,张友尚从东京来到名古屋,名古屋大学的一个实验室有位名为亘理 (N. Watari) 的学者,他曾在霍奇金的实验室做过胰岛素立体结构方面的研究,也曾经访问过上海生化所,跟张友尚一直有学术上的交往。张友尚来日本开会,亘理很热情地邀请他去名古屋参观访问。亘理

的实验室主要研究蛇的胰岛素,张友尚也曾做过蛇的胰岛素,但种属不同,因为蛇的种类非常多。通过参观亘理的实验室,张友尚认为当时中国与日本在这方面的研究水平在伯仲之间,与美国差距比较大。在名古屋大学访问之后,亘理还陪同张友尚浏览了京都,然后前往大阪参观那里的蛋白质研究所,这个研究所主要从事多肽合成方面的研究,与张友尚的研究方向是一样的。在蛋白质研究所参观之后,张友尚直接从大阪飞回上海。

从外表来看,日本人跟中国人没什么区别,所以,在日本的时候,有时候在路上行走时,张友尚经常被认为是日本人。日本给张友尚的印象是,许多城市晚上比当时的中国一些城市热闹。另外,日本与美国不同的地方在于,美国人大多喜欢开私家车出行,而日本许多城市内没有太多的私家车,大多数人是乘坐地铁,导致地铁非常拥挤,特别是在上下班高峰期的时候。不过,日本人很守秩序,对人非常客气,这点给张友尚留下了深刻的印象。

另外,在日本开会期间,张友尚通过报纸看到了著名蛋白质化学家摩雷教授在纽约寓所不幸逝世的消息,令他感觉十分惋惜。摩雷教授曾在1976年4月访问上海生化所,张友尚参与了接待与翻译工作,后来还去参观过他的实验室并到他家中作客。

1988年5月,张友尚前往日本京都参加第16届天然产物化学国际会议。这次会议有来自43个国家和地区的500多名学者参会。通过这次会议,张友尚更为全面地了解了国际学术界对天然产物的分离、鉴定与合成等方面的最新研究与进展,并加强了与国外学者的联系。

除上述之外,张友尚还曾于1987年11月去巴基斯坦参加第六届FAOB生化学术讨论会,1992年6月去美国参加蛋白质研讨会等国际交流活动,在此就不一一详述了。

接待外宾

改革开放以来,到上海生化所访问的外国朋友日益增多,其中绝大部分

是科学家,也有一些国家领导人。来访的外宾中,既有执行中国科学院和上海生化所两级交流项目的人员,也有外宾本人主动要求造访的,还有相关单位邀请来华到生化所顺访的。由于张友尚英文功底好,又有多次出国交流的经验,所以他承担了大量的外宾接待工作。

1979年,日本著名生化学家、神户大学教授西塚泰美来华访问。西塚泰美是蛋白激酶C的发现者,于1994年获沃尔夫奖(Wolf Prize)。



图6-13 西塚泰美教授访问上海生化所(1979年,张友尚与来访的日本神户大学西塚泰美教授在上海生化所合影,左二为张友尚。张友尚本人提供)



图6-14 陈纯美访问上海生化所[1980年5月,张友尚、唐海伦(左一)与来访的美国默沙东药厂陈纯美(中)在上海生化所合影。张友尚本人提供]



图 6-15 张友尚纽约大学洛 (Brbara Low) 教授合影 (1981 年 6 月,张友尚与纽约大学洛教授在上海植物园合影,她是霍奇金教授的学生。张友尚本人提供)



图 6-16 盖革访问上海生化所 [1981 年 9 月,张友尚 (右一)、纽经义 (右二)、朱尚权 (左一) 与西德赫斯特公司盖革 (Rolf Gieuger) 在上海生化所合影。张友尚本人提供]

施威茨 (Robert Schwyzer) 教授是瑞士著名的生物化学家和生物物理学家。他是人工合成生物活性肽及研究肽与膜相互作用的奠基人,还发展了分离肽与合成肽的技术方法。1981 年 10 月,施威茨携夫人一起访问上海生化所,受到中国学者的热烈欢迎,张友尚与他进行了深入的交流。

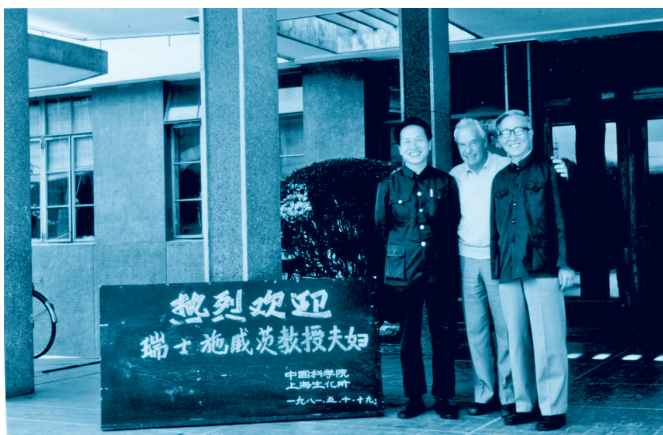


图 6-17 瑞士施威茨 (Robert Schwyzer) 教授访问上海生化所 [1981 年 10 月, 张友尚 (左一)、龚岳亭 (右一) 与瑞士苏黎世理工大学施威茨教授在上海生化所合影。张友尚本人提供]

1982 年 9 月 22 日,英国首相撒切尔夫人到达北京访问。9 月 24 日,她与邓小平举行了会谈,邓小平发表了重要谈话。25 日,撒切尔夫人按原计划离开北京来到上海,除了参加江南造船厂的新船“世谊”号命名礼之外,她的上海之行的另一个重要行程就是访问上海生化所。撒切尔夫人饶有兴趣地参观了生化所的实验室,在撒切尔夫人参观过程中,张友尚担任了解说员的角色,他向撒切尔夫人介绍了中国人工合成胰岛素的情况,以及当时正在进



图 6-18 英国首相撒切尔夫人访问上海生化所 (1982 年 9 月,英国首相撒切尔夫人来上海生化所访问时,张友尚介绍胰岛素酶促半合成工作,左为张友尚。张友尚本人提供)



图 6-19 英国首相撒切尔夫人访问上海生化所(张友尚等人陪同撒切尔夫人参观实验室,左为张友尚。张友尚本人提供)

行的胰岛素酶促半合成工作。

1985 年 5 月,伦敦帝国学院布洛(David Blow)教授来上海生化所访问。布洛教授是英国皇家学会会员,曾在佩鲁兹的指导下从事蛋白质晶体的 X 射线衍射方面的研究。

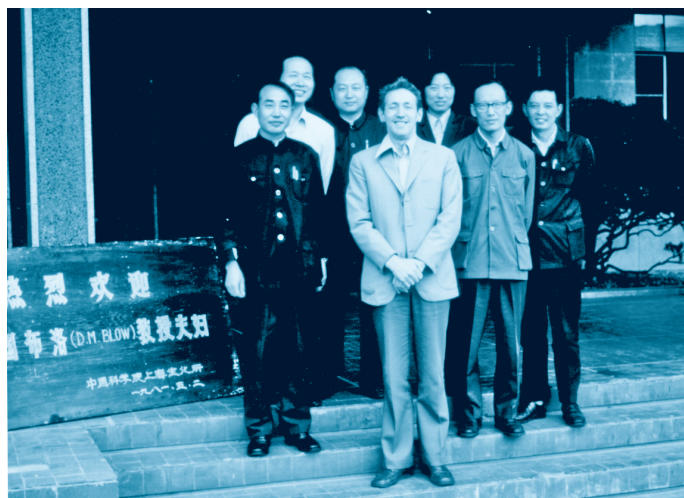


图 6-20 与布洛(David Blow)教授等人合影(1985 年 5 月,伦敦帝国学院布洛教授访问上海生化所。后排左一为张友尚,前排中间为布洛教授。张友尚本人提供)

1987年8月17日至22日,由中国生物化学学会组织的国际生物化学会议在北京长城饭店举行,来自30多个国家的400多名代表参加了会议。张友尚参加了本次会议并做了题为“胰岛素结构与功能”的主题报告。他在会议上遇到了许多老朋友,包括约克大学的多德森(Guy Dodson)教授等人。



图6-21 多德森(Guy Dodson)教授访华(1987年8月,张友尚与英国约克大学多德森教授在北京合影。右为张友尚。张友尚本人提供)



图6-22 与吴瑞等人合影(1990年11月,与康奈尔大学分子生物学家吴瑞等人合影,前排左起为张友尚、王应睐、吴瑞、周光宇,拍摄地点不详。照片为吴瑞赠与张友尚。张友尚本人提供)

为纪念曹天钦院士对中国生物化学和生物工程研究的发展所做出的巨

大贡献,中国科学院上海生化所、曹天钦基金会、分子生物学国家重点实验室在有关单位的支持下,于2000年6月11日至15日在上海召开了“第二届纪念曹天钦院士国际蛋白质研讨会”,包括美国科学院院士、华盛顿大学戴维(Earl Davie)教授在内的许多国际著名的科学家参加了会议。张友尚是会议的组织者之一,承担了外宾接待工作,会后陪同外国科学家前往黄山游览。



图6-23 张友尚与戴维教授游览黄山[2000年6月,张友尚(左三)、戴维(左二)和戚正武(左一)在黄山合影。张友尚本人提供]



图6-24 张友尚与外宾游览黄山(2000年6月,张友尚与参加第二届纪念曹天钦蛋白质研讨会的外宾在黄山合影。左一为张友尚。张友尚本人提供)

2010年12月6日,第四届纪念曹天钦蛋白质国际研讨会在厦门大学举行,张友尚出席本次会议并主持了开幕式。



图6-25 与菲舍尔(Fischer)等人合影(2004年11月,在上海与华盛顿大学外宾合影。从左到右为戚正武、戴维、诺贝尔奖得主菲舍尔、张友尚、邵晓霞。张友尚本人提供。)

第七章 服务社会 授业解惑

“文革”结束之后,张友尚担任了上海生化所的行政职务,包括副所长、国家重点实验室主任等职,为上海生化所的发展做了大量工作,倍受赞誉。张友尚培养了10余名研究生,对学生要求十分严格,也非常关心学生的成长。他在多所高校承担了兼职教授工作,在全国各地进行学术指导与讲座,并积极参与和组织各种国内学术会议。

兢兢业业做管理

生化所副所长

1979年1月,张友尚开始担任副所长职务,1987年5月卸任。张友尚任副所长期间,生化所所长为王应睐(1978年6月至1984年3月)和林其谁(1984年3月至1995年3月)。1979年1月至1987年9月,张友尚任上海生化所党委委员。另外,张友尚还担任上海生化所第三届(1977年)、第四届(1982年)学术委员会委员,第五届(1986年)学术委员会副主任、委员;担任

第一届(1984年3月)、第二届(1986年3月)技术委员会主任、委员;担任第二届(1995年)专家委员会主任、委员等职务。

上海生化所对重大问题的决策方式在“文革”前后有一些变化或调整。“文化大革命”前,所内重大问题由所长召开所务会议讨论决定,有些超出生化所权限的问题,则按规定请示上海分院决定。“文化大革命”之后,所内党政的重大问题由党委会讨论决定,同时发挥所务会议和学术委员会、技术委员会的作用。1979年3月,建立所领导碰头会议,由党委正、副书记和正、副所长参加,对所内重要工作进行商讨和安排,会议由党委书记主持。1981年,将所领导碰头会改为党委书记、所长办公会议,讨论和安排不一定要党委讨论而又必须集体决定的全所性工作,会议由党委书记主持。1985年实行所长负责制后,又改为所长办公会议,由所长主持,正副所长、党委正副书记和所长助理参加,重大的行政业务问题均采取这一形式讨论决定,必要时召开党政联席会议(全体党委委员都参加)或党政工联席会议(工会正副主席也参加)^①。

无论生化所的决策方式怎么变化,张友尚在20世纪70年代末期到80年代,在生化所的行政管理方面都发挥了重要的作用。在担任生化所副所长期间,张友尚主要负责的工作是科研业务,而不是单纯的行政管理,他本人也承担着大量的科研任务,当时的所长王应睐也是如此。对于繁琐的行政事务,则主要由专职的副所长承担。张友尚与王应睐每年要到中国科学院参加一次工作会议,回来之后向全院职工传达会议精神,但具体如何贯彻落实,并不需要他们具体负责。当然,在参加生化所的决策会议时,张友尚积极发表自己的意见,为生化所的发展与具体事务出谋划策。不过,总的来说,行政管理任务并不是特别繁重,使得他还有比较宽裕的时间从事科学研究。

“文革”刚结束之后,生化所面临着前所未有的发展机遇,大家都希望重整生化所的雄风。当时由于所里事务千头万绪,百废待举,所长王应睐和副

^① 中国科学院上海生物化学研究所志编纂委员会:《中国科学院上海生物化学研究所志》,内部发行,2008年,第317页。

所长曹天钦经常会产生分歧。于是,张友尚就在两人之间进行沟通,做了大量工作,甚至多次放弃长期出国的机会。

张友尚还尽可能地为年轻人创造机会,让他们尽快成长起来。1978年,中国科学院向上海生化所颁发了“人工合成结晶牛胰岛素”重大科技成果奖,全国科学大会向生化所第一研究室人工合成胰岛素工作组颁发先进集体奖状。在这样的背景下,当时许多媒体都来生化所采访。对于这样的机会,张友尚经常是让冯佑民、龚岳亭等年轻人去,给他们创造更多展示才华的机会。

1984年,林其谁担任上海生化所所长职务。当时,他比张友尚还年轻12岁,但是,张友尚并没有因为比自己年轻得多的人担任了所长而不快,而是对林其谁的工作给予大力支持。在林其谁与张友尚共事期间,两人相处得非常愉快。张友尚的两个特点给林其谁留下了深刻的印象:第一,张友尚在工作中一贯坚持实事求是的态度,无论是好听还是不好听的话,只要是实事求是的话,他都会知无不言,言无不尽。第二,张友尚总是坚持客观公正的原则,在工作中对事不对人。无论是谁工作做得不好,他都会仗义执言,但讲清楚就完事,也不会总是记在心上。由于这两个特点,林其谁在工作中遇到一些不好处理的事,张友尚通常都会协助他很好地解决。

张友尚对工作的态度就像对待科学研究一样坦率,对就是对,错就是错,对做得好的工作马上予以肯定和表扬,对不好的地方当面就讲清楚。在林其谁与张友尚共事期间,对于一些不好的方面,还没有等林其谁来指出,张友尚就忍不住去批评了。有时他的态度可能严厉了一些,讲得稍微重了一些,林其谁就做好人,做一些协调工作。在工作的配合中,张友尚似乎总是充当“坏人”的角色,所以林其谁工作起来特别省力。由于张友尚做事客观公正,没有私心杂念,大家也都心悦诚服。

张友尚的客观公正不只是针对别人,也是用以要求自己的标准。张友尚曾经指导了一名博士生,当时这名学生是以硕博连读的名义入学的,但该生的学习与科研并不太理想,在所里一共读了8年,最后生化所决定发给他硕士学位。张友尚也同意所里的意见,并没有因为是自己的学生就进行袒护,更没有去做工作要求给学生博士学位。对于此事,他的态度是,如果他

所带的研究生都表现不好,那是他个人的问题,他应该检讨改正,但如果只是个别学生表现欠佳,那应该是学生的问题,而不是导师的问题^①。

作为所领导,张友尚在用人方面可以说是“见微知著,知人善任”,有两件小事足以说明这一点。1984年,生化所需要组建新一届行政领导班子,由谁出任人事教育处处长一职,大家意见不一。张友尚推荐了于大文,虽然于大文当时是专职的科研人员,但张友尚认为他的能力可以很好地胜任人事教育处处长职务。大家采纳了他的意见,后来事实上于大文在这个岗位上做得相当出色,大家颇为满意。

另一件事是关于曹天钦基金会的司库人选。1998年,曹天钦基金会成立之后,需要一位司库专管财务,由于张友尚是曹天钦的学生,大家就让他来推荐人选,张友尚毫不犹豫地推荐了阮康成。张友尚通过一件小事发现阮康成具有善于计算的能力。有一次通知要涨工资,因为当时大家的工资水平都很低,对涨工资都特别期待,在食堂吃饭时就相互讨论究竟能涨多少。李载平和张友尚算出了一个结果,阮康成说,按张友尚的条件和国家的相关规定,他应该涨得更多,还给他算出一个具体的数字。最后证明阮康成算出的结果是正确的。这件事给张友尚留下了非常深刻的印象,他由此认定如果让阮康成管账的话是不会出错的,所以专门推荐阮康成担任曹天钦基金会的司库,一直担任至今^②。

张友尚在用人方面不拘一格,不看学历,只重能力。1980年代初期,张友尚选择了许英镐跟他一起做基因工程表达方面的研究。许英镐最高学历是高中毕业,没有读过大学,张友尚却专门送他去香港进修。有人问及为何要送一个高中生出去进修时,张友尚回答说,这个人很聪明,很会做实验。在张友尚的培养和指导下,许英镐取得了一系列科研成果,发表了不少高水平论文,后来还晋升为高级实验师。

在生化所的研究人员眼里,张友尚是一个没有任何架子的领导。由于生化所鼓励大家在国外期刊发表论文,而一些人写出的英语文章总会有这

^① 林其谁访谈,2012年4月12日,上海。资料存于采集工程数据库。

^② 王恩多访谈,2012年4月26日,上海。资料存于采集工程数据库。

样那样的小问题,于是,张友尚就成为所里的义务论文修改员。包括崔大敷、王恩多、朱尚权等在内的许多人都曾找张友尚修改论文,他也总是耐心细致、不厌其烦地为大家修改、润色。在大家眼里,张友尚的英文和中文一样好。王恩多虽然不是张友尚指导的学生,但遇到问题时也经常向他请教。有时遇到一些生僻的单词,她就给张友尚发封电子邮件,问:这个单词应该怎么说?只要是跟张友尚专业有关的词汇,他都能很快地回复,真是比查字典还管用。曾经有一段时期,王恩多在向国外杂志投稿之前,都要请张友尚先过目,他也耐心细致地审阅王恩多的论文。

国家重点实验室主任

1984年,为尽快提高国内基础研究水平,探索适合我国基础研究发展的新机制,国家组织实施了国家重点实验室建设计划。1984年8月27日至29日,上海生化所举行了分子生物学实验室论证会。论证专家一致认为,在上海生化所建立一个开放型的高水平的分子生物学实验室是可行的。在国家计委的支持下,1985年4月,中国科学院正式批准在上海生化所筹建“分子生物学开放研究实验室”。1990年,该实验室更名为“分子生物学国家重点实验室”。

实验室在1985年至1986年的筹建期间,国家计委和中国科学院共同投资650万元,筹建工作由张友尚全面负责。张友尚在实验室筹建工作中呕心沥血,做了大量艰苦细致的工作。由于张友尚在英国剑桥LMB(医学研究委员会分子生物学实验室)进修过一年多时间,改革开放之后又多次到加拿大、英国、澳大利亚等国参观访问了一些著名的研究机构与实验室,所以对于实验室建设有许多切身的体会。在接受这项任务时,张友尚就给自己定下这样的目标,一定要尽可能地把实验室建设成中国的LMB。

为了建好实验室,张友尚考虑得最多的就是如何把有限的资金用在最需要的地方。首先是场地建设,经过努力,张友尚把生化所老大楼西边大楼的2至6层实验室争取到了,把那里作为重点实验室的场所。国外实验室舒适的工作环境给张友尚留下了深刻的印象,因此,他计划把分子生物学实验

室建成全天候实验室。除了把原来的实验室重新装修之外,张友尚采用双层窗户隔热,再安装窗式空调。虽然空调很费电,但上海的夏天如果没有空调,实验室就像蒸笼一样,到了冬天最冷的时候就像冰窖一样,根本无法安心工作。经过这些改装之后,实验室即使是在最冷、最热的时间都照样可以工作了。

其次是仪器设备建设,所谓“工欲善其事,必先利其器”。能够自己动手做出来的仪器,张友尚绝不考虑购买。根据研究需要以及经费预算,张友尚订购了一些比较好的实验台,进口了一些中型设备,但并不是很高级的设备,而是利用率会很高的仪器。

当时担任上海生化所所长的林其谁这样评价张友尚的工作,他说:“在筹建实验室方面,张友尚有很多很好的想法,因为那时候条件比较差,不像现在有钱,不存在资金问题。当时什么问题都好办,就是钱的问题不好办,因此他做了很多工作,使得分子生物学国家重点实验室建起来了,并且在实验室建设方面起到了引领的作用。”^①经过张友尚与生化所其他同志两年多时间的努力,实验室在仪器设备、实验环境以及人员配置等方面具备了适应当时分子生物学研究所需的条件。

1986年12月17日,分子生物学开放研究实验室通过了由中国科学院主持,国家计委、国家科委、国家自然科学基金委等有关部门代表参加的“实验室评定和验收会”的验收,这是当时通过国家验收的第一个重点实验室。经中国科学院批准,1987年8月正式运行并对外开放。这是国家在生命科学领域设立的第一个重点实验室。1987年8月至1991年8月,张友尚担任分子生物学国家重点实验室主任,同时兼任第一届实验室学术委员会主任。在这期间,他领导建立了新的开放型科研运行机制和组织管理制度,积极开展学术交流,为该实验室以后的发展奠定了良好的基础。

张友尚为实验室设定了生物大分子的结构与功能、分子遗传学和生物膜的结构与功能等3个研究方向。通过与大家充分讨论,决定安排7个课题组,分别是冯佑民负责的“胰岛素及有关生长因子的结构与功能”、戚正武负

^① 林其谁访谈,2012年4月12日,上海。资料存于采集工程数据库。



图 7-1 张友尚在国家重点实验室验收会上汇报实验室建设情况(1986年12月,国家计委和中国科学院等单位召开生化所分子生物学国家重点实验室验收会。站立者为张友尚。张友尚本人提供)

责的“活性多肽及酶蛋白的结构与功能”、王德宝负责的“核糖核酸的结构与功能”、洪国藩负责的“脱氧核糖核酸顺序测定及固氮基因群的研究”、王应睐负责的“酶与核酸的相互作用”、敖世洲负责的“基因表达的分子机制”以及林其谁负责的“生物膜的结构与功能”等,这些选题都得到了中国科学院的批准,在后来的研究中也取得了很好的成绩。

从一开始,张友尚就坚持提倡共用设备,如高速离心机、高压液相等,不要每一个课题组都自己搞一套仪器,造成实际上的重复建设。而且,这些仪器全所的研究人员都可以使用,并不限于重点实验室内部研究人员。当时,并不是生化所里所有的课题组都可以做到仪器设备的公用,有的课题组自己购买先进的仪器设备,但只限于本课题的参加人员使用。所以,生化所的确重复购买了一些仪器设备。为了实现仪器利用率的最大化,张友尚找来专门的技术人员管理仪器,确保仪器一直处于良好的状态。为了便于大家使用,他把仪器放在一间大教室的地下室里。由于地下室比较潮湿,后来只好搬到大楼里去了。后来,分子生物学国家重点实验室还接手了多肽合成仪和 DNA 合成仪,这些仪器都是相当昂贵的,但仍然是大家共用。生化所里的研究人员只要有需要,去登记一下要使用的仪器,然后管理仪器的技术

人员负责教大家如何使用、导出数据。

在实验室筹建期间,上海分院要求购买核磁共振仪,而核磁共振仪十分昂贵。不过,上海分院的分管领导说这笔钱不从原来预算的 650 万里出,这个仪器主要是中国科学院上海药物所要买,并且由上海分院出资,作为生化所和药物所共用的设备。由于不需要出资,而需要的时候还可以使用,所以张友尚就同意跟药物所合买了。但是,后来这台仪器主要是药物所使用,生化所用的很少。因为核磁共振仪只能对一些小肽研究才能用得上,对真正的蛋白质研究则无用武之地。在张友尚看来,核磁共振应该由专门的实验室来做,比如中国科学技术大学就专门有一个核磁共振的实验室,中国科学院生物物理所原来主要是搞晶体衍射,后来也有核磁共振仪,也是由专门的实验室来管理。所以,张友尚认为自己负责筹建的这个国家重点实验室里完全没有必要单独搞一个核磁共振仪,即使不需要出资也是如此。

对于一些同事对仪器公用的不同看法,张友尚坚持说,一个人完全不为自己考虑是不可能的,但需要把国家的利益、集体的利益跟自己的利益结合起来,多方面兼顾,进行更全面的考虑就行了。由于张友尚的努力,国家重点实验室的仪器使用与管理从一开始就得到大家的认可,也为其他实验室的仪器管理树立了榜样。

在实验室后备管理人才的提拔和培养方面,张友尚也独具只眼。国家重点实验室主任由中国科学院批准聘任,副主任由实验室主任提名,上海生化所聘任,报中国科学院备案。在张友尚担任实验室主任时,他提名敖世洲做副主任。当时许多人都觉得很奇怪,因为他们根本不是朋友,平时也没有密切的交往,连交谈的时间都不多,而且还有很多人对敖世洲的能力表示怀疑。面对这些质疑,张友尚坚持了自己的决定,虽然他与敖世洲接触不多,但他认为敖世洲科研能力突出,行政管理能力也很强,做重点实验室副主任很适合,他并不需要找一个他的学生或者跟他很要好的人进行搭档。1991年,当张友尚任期将满时,他还推荐敖世洲做第二届全国重点实验室主任,后来敖世洲一直担任实验室主任至 1996 年 3 月。

事实上,敖世洲在重点实验室管理方面的确做得相当好。1990 年 4 月,国家计委召开国家重点实验室第二次工作会议,敖世洲因在国家重点实验

室建设中做出重要贡献而荣获“金牛奖”。1994年12月,国家计委、财政部、国家科委联合召开国家重点实验室建设十周年总结表彰大会,敖世洲作为先进工作者受到表彰。

敖世洲担任实验室主任之后,张友尚从不干预实验室的管理工作。崔大敷是张友尚多年的合作伙伴和好友,有时候她主动向张友尚谈及重点实验室有些什么事,她跟实验室之间有什么问题之类的话题。张友尚则回答:“我不做这个主任啦,你不要跟我说,你跟新的主任说去。”当他任期将满的时候,有人建议他做重点实验室学术委员会主任,他坚持让新的主任放手去做工作,自己不再干预实验室的任何工作。“不在其位,不谋其政”,对一些长期从事管理工作的人来说,是很难做到的,而张友尚做到了^①。

现任分子生物学国家重点实验室学术委员会主任王恩多院士在评价张友尚的工作时,这样说道:“作为实验室的主任,他对实验室的发展,对于我们整个实验室科学水平的提高,都起到了非常重要的作用。他做事非常规范、严格,因为他在剑桥LMB呆过,实验室所有的标准都是跟国际接轨的,这点我印象是比较深刻的。”^②王恩多院士的评价是非常中肯的。

2007年10月16日,分子生物学国家重点实验室成立二十周年庆典在生化与细胞实验楼学术报告厅隆重举行,一大批相关部门的领导与专家学者出席庆典。张友尚在发言中回顾了建室的时代与科学背景,他勉励全体实验室成员继承与发扬过去的光荣传统,静下心来,避免浮躁,未来定能做出更好成绩。张友尚的发言既是对他自己科学研究生涯的回顾,也是对年轻学者的殷切期望。

学术委员会委员

卸任国家重点实验室主任之后,张友尚不再担任生化所行政职务,不过他仍担任着生化所学术委员会委员职务,一直努力为生化所的学科发展与

^① 崔大敷访谈,2012年3月29日,上海。资料存于采集工程数据库。

^② 王恩多访谈,2012年4月26日,上海。资料存于采集工程数据库。

科学研究出谋划策。对于生化所发生的事,他仍然坚持原则,严格要求。

2007年,中国科学院向社会发布了《关于科学理念的宣言》和《中国科学院关于加强科研行为规范的意见》,在广大科技人员中引起强烈反响。张友尚在接受采访时深有同感地说,现在有的投诉,到了具体人就没有下文了。“现在机构也有了,具体的办法也有了、标准也有了,可是最后碰到具体的人、具体的事不去调查、不去搞清楚,最后不了了之,这样也使得正确的投诉没有用处,起不到纠正不端行为的作用。”他建议像国外一样由国家成立调查委员会,中国科学院也应组织调查委员会,对任何投诉都认真对待,一查到底,绝不能“到此为止”。

2012年,生化所发生了这样一件事。有一个课题组组长让学生把一篇文章一稿两投,学生按老师的意见投稿了。结果此事被杂志社发现,并将此事反馈给生化所所长,于是所长召开学术委员会征求大家处理意见。大多数学术委员的意见倾向于警告学生,对于课题组长则在会上批评一下就行了。但是,张友尚和李载平两人坚决不同意,他们认为应该处罚组长,至少不能再担任组长了,因为学生不谙世事,而组长应该明白此事的轻重,对于学生一稿多投的做法应该予以反对,所以组长应该承担主要责任。张友尚担心,如果此事不严肃处理,后面还会有人效仿,从而导致很糟糕的后果。虽然最后讨论的结果并没有按张友尚的意见来处理,但他仍然坚持自己的看法。

学会与学报工作

1979年5月,全国生物化学大会在杭州召开。会议期间通过反复讨论制定了中国生物化学会的章程,发展了第一批会员,选举产生了理事会,由王应睐任理事长,曹天钦、邹承鲁等人任副理事长,曹天钦兼秘书长。张友尚担任第一届理事会常务理事、学术委员会委员。由于张友尚的导师曹天钦兼秘书长,而曹先生对这位得意门生非常欣赏,也颇为信任,所以对于秘书长的许多工作,他都放心大胆地交给张友尚处理,后来张友尚担任了第三届中国生物化学学会秘书长一职。因此,张友尚对中国生物化学学会做了

大量的工作,包括会议的组织、国际交流、日常事务等。通过参与中国生物化学学会的具体工作,也出于自己对学科发展的关注,张友尚对中国生物化学与分子生物学的发展了如指掌,并于 2009 年发表了“中国生物化学与分子生物学的发展”一文,全面介绍和回顾了 中国生物化学的发展历程^①。

1979 年 1 月,张友尚在担任上海生化所副所长的同时,兼任《生物化学与生物物理学报》和《生命的化学》副主编。1980 年 10 月 21 日,上海生化所党委决定成立学报编辑室,张友尚任主任。后来,张友尚还担任多种杂志的编委、顾问或副主编等职,为相关刊物的发展做出了自己的贡献。

指导研究生

1979 年 1 月 5 日,经中国科学院批准,张友尚晋升为研究员。1984 年 1 月 13 日,国务院批准生化所生物化学专业为第二批博士学位授予单位及专业,张友尚为指导教师之一。张友尚指导的研究生基本情况如表 7-1 所示。

表 7-1 张友尚指导研究生情况一览表

序号	学生姓名	培养层次	合作导师	毕业时间	毕业论文题目
1	侯宪玉	硕士	冯佑民	1986 年	鸭和骆驼转铁蛋白单链结合片段的制备和鉴定
2	卢长万	硕士		1988 年	用寡聚脱氧核苷酸诱导胰岛素 A 链基因 Tyr14 密码定位突变为 Trp
3	范利	博士		1988 年	酶促合成胰岛素类似物方法的改进和胰岛素类似物的制备及性质研究
4	胡红明	硕士		1990 年	外源基因在酵母细胞中的分泌表达
5	蔡若蓉	硕士		1992 年	胰岛素类似物在酵母中的分泌表达
6	杜建国	硕士		1994 年	转铁蛋白的基础研究与应用
7	梁宇英	硕士		1995 年	胰岛素前体在酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> 中的表达和分泌

^① 张友尚:《中国生物化学与分子生物学的发展》。《生命的化学》,2009 年,第 5 期,第 619~624 页。

(续表)

序号	学生姓名	培养层次	合作导师	毕业时间	毕业论文题目
8	张保焰	博士		1995年	胰岛素及其类似物在乳清酵母中的表达
9	吴晓阳	硕士		1996年	重组DPI的制备及胰岛素前体在酵母中分泌表达的研究
10	陶虎	博士	崔大敷	2006年	活性多肽类似物的设计、制备和功能研究
11	都海娟	博士		2007年	胰岛素结构与功能的研究——胰岛素B ₂₂ 、B ₂₄ 或B ₂₅ 位突变对其结构功能的影响
12	张威	硕士		2010年	向日葵胰蛋白酶抑制剂SFTI-1在大肠杆菌中由内含肽Intein介导的表达(东华大学)
13	李璐娟	硕士		2010年	单体胰岛素B ₂₇ K-DTrI在大肠杆菌中由内含肽Intein介导的表达(东华大学)

比起现在有的博士生导师带数十个研究生,张友尚指导的研究生算是很少的了。张友尚指导学生有两个显著的特点:

第一,以兴趣为动力,以学生自主研究为主。由表7-1可以看出,张友尚指导的研究生几乎都是围绕他的研究方向,即胰岛素的结构与功能展开的。虽然学生的研究都跟他的研究方向一致,但他并不对学生的具体研究内容进行限定,而是让学生根据自己的兴趣决定,他只是在选题方向上给学生一些意见,说一下为何会让学生做这方面的研究,有何意义,但至于具体该如何做,怎么实施,他通常让学生自己去摸索。如果在研究过程中遇到了具体的问题,他再来进行指导。在他看来,带着学生一步一步地向前走,这样是带不出好学生来的。有的学生刚开始对张友尚建议的选题方向不感兴趣,他也鼓励学生自己去尝试深入研究,结果通常情况是学生会碰到钉子,然后还是觉得导师的建议更合理,于是又回过头来做导师的方向。

张友尚当初来上海生化所读研究生,完全是出于对科学研究的兴趣,他也认为,现在的学生来攻读硕士、博士学位,也应该是出于自己对科学研究的爱好。兴趣是最好的老师,每个人都有自己的特长和爱好,既然来读学位,就应该把科学研究作为自己的爱好,而不是为了拿文凭而读书。如果对科学研究有着强烈的兴趣,即使在研究中遇到一些困难,那根本算不了什么,是完全正常的现象,也是可以克服和解决的。

第二,严格要求,一丝不苟。上海生化所制定的研究生培养目标中,提

到要培养“具有三严(严肃、严格、严密)作风和较强的事业心”,以及“具有从事科学研究或独立担负专业技术工作的能力(硕士)”或“具有独立从事科学研究的能力(博士)”。张友尚对学生的要求就是严格按照这样的标准去做的。虽然他对学生的具体研究内容不会细致地过问,但如果学生遇到问题向他请教,他会非常具体地跟学生讨论研究的细节,包括去看学生的原始数据。他经常会问:“怎么会有这样的结果? 不对吧? 你的研究方法、实验步骤是怎样的?”

张友尚对学生要求非常严格,在指导学生的论文方面尤其如此。有一次一个学生拿着论文初稿去找他,他对学生论文中的一些小细节进行了严厉的批评:“你这个 pH 中 p 要小写, H 要大写,你怎么两个都这样写?! 你这样写不对的! 这个地方标点符号也不对!”

学生说道:“张老师,我还没正式写文章呢,就随便写写给你看看而已”。

“这叫什么话! 什么叫随便写写,你这么不认真? 就这么来浪费我的时间? 你写东西这么不负责任,那不行的!”张友尚仍然严厉批评。

由于张友尚经常让崔大敷帮他指导研究生,所以他就把崔大敷叫了过去,把她也教训了一通。崔大敷开始还为学生辩解,说学生是从工厂考来的,可能对学术规范还不是很清楚。张友尚说,那也不行,必须从一开始就严格要求。

经历这件事之后,这名学生很害怕张友尚,后来非要崔大敷陪着才敢去见导师。不过,张友尚很快就把学生曾经的错误给忘记了,反而对学生的进步给予肯定和表扬,学生这才放下心来。

张友尚对学生害怕导师批评的心理并不十分了解,所以他一贯严格要求,有问题马上指出,批评起来不留情面,对女学生也是如此。有的学生不太明白导师的严厉是针对科学研究,而不是针对个人,所以有问题也不敢向他汇报。有一次,博士生都海娟在实验室里做实验,一直到晚上 11 点多仍然做不出结果,因为担心不好向老师交待,着急得在实验室里哭了起来。别的同学怎么劝也没有用,只好把崔大敷老师请了过来,崔老师又把同一课题组的朱尚权也请来,一起给都海娟做工作。后来,朱尚权在研究的具体方法与步骤方面给了都海娟一些指导,她才顺利完成了实验,并且后来顺利地完

了学业。^①

张友尚指导研究生的风格可能是受导师曹天钦先生以及国外学术研究风格的影响。曹天钦毕业于剑桥大学生化系,国外的导师对学生的具体指导是很少的,学生都是根据自己的兴趣进行研究,遇到问题再跟导师讨论,导师也不干预学生的研究,曹天钦就是这样指导张友尚的。张友尚在国外进行合作研究的时候,对这种指导研究生的方法颇为赞赏,自己在国内也如此指导学生。他这种方法对于动手能力强,基础较好的同学来说是非常适用的,但对于基础较弱、科研主动性差的学生来说就不适合了。张友尚根据自己的学习与科研经历来指导学生,反映出他希望“学生能够像他那样,根据自己对科学研究的强烈兴趣而刻苦钻研”的良好愿望。

虽然张友尚对学生严厉有加,但他的内心其实是很关爱学生的。他尽可能地为学生争取更好的研究环境,包括推荐学生到国外的实验室去做研究。1986年12月31日,张友尚写信给自己曾经在LMB的导师克卢格,向他推荐自己的学生范利去那里交流。克卢格很快就回了信,他也很想为范利提供机会,但LMB的接收能力有限,他还把张友尚的信转发给其他同事,但大家都不能再接收访问学者了。当时,要去LMB交流,需要提前好几年预约。克卢格还向张友尚推荐别的实验室和著名的学者。范利后来去美国芝加哥大学做了博士后,经常向导师写信汇报自己的近况,讨论学术问题。1992年,张友尚计划去美国参加蛋白质研讨会,范利得知此事后,主动邀请导师去芝加哥访问。时至今日,20多年过去了,张友尚仍珍藏着他们这段时间的通信。现将两人通信的部分内容摘录如下。

1992年3月27日,范利在给张友尚的信中写道^②:

张老师:你好!

很抱歉很久没有给你写信,其原因很多。主要是因为^①在 Dr. Steiner Lab 竞争很强,不努力不行。^②Dr. Steiner 说六月份他要开美国糖尿病

^① 崔大敷访谈,2012年3月29日,上海。资料存于采集工程数据库。

^② 范利给张友尚的信,1992年3月27日。资料存于采集工程数据库。

会议,会后还有什么会议,因此正好和你的时间有冲突。那我也不能强求,当然这也是可以理解的。收到大数的来信,听说顾嘉琄老板让你在夏威夷会后去访问,我今天碰到 Dr. Steiner(他外出已三个星期,今天刚回来),告诉他你要来美国开会,他说很高兴能请你来实验室参观、访问。Dr. Steiner 也要去参加美国糖尿病会议,他六月二十五日——七月一日之间在实验室,七月一日之后他又要外出。你看这段时间对你是否合适。望能尽快告诉我你在顾嘉琄老板处待多久,是否能在六月底来芝加哥。Dr. Steiner 要给你邀请信的。……

这封信是用传真的形式发给张友尚的,所以张友尚当天就应该收到了。过了3天,范利还没有收到导师的回信,于是在3月31日又发了一封传真,她写道:

张老师,你好!上个星期五给你发了一个电传,说到 Dr. Steiner 很高兴请你来芝加哥,但一直不见你的回电。几经周折,打听到顾嘉琄的电话号码,今天早上打电话给她,方知你的时间安排目前很难确定,尤其是在六月二十五日至三十日之间。不过听说你到 Baltimore 之后的时间就比较灵活,不知你在 Baltimore 要呆多久?若是有足够的空闲,也许你到了 Baltimore 以后再回来芝加哥?希望你能尽快给我一个回音。……^①

看到学生着急了,张友尚第二天就发了一封传真,写道^②:

小范:

你好!上次你打来的 FAX 已经收到。我想事情不是很急,所以我没有回你 FAX,只给你回了航空信。我准备在开好夏威夷的会(6月20日至24日)以后去 Los Angeles。何时去 Baltimore 由顾嘉琄定。我想7

^① 范利给张友尚的信,1992年3月31日。资料存于采集工程数据库。

^② 张友尚给范利的信,1992年4月1日。资料存于采集工程数据库。

月5日应该是合适的,请转告顾嘉琍。在 Baltimore 我只准备停留两三天。根据以上日程,在 Prof. Steiner 在实验室的时间(6月25日至7月1日)内我无法去访问。如果他7月1日外出后不久即回芝加哥,说不定我还有时间去 HHMI 访问。以上情况请转告他并谢谢他的好意。听说你工作很忙,希望你注意劳逸结合。祝你身体健康! 友尚

4月5日,范利给张友尚手写了一封信,详细说了自己的想法以及近况,内容如下^①:

张老师:你好!

收到了你的电传。原想安排你六月二十五日——二十九日来芝加哥,但和顾嘉琍联系后得知这期间你的时间很难安排,尤其是目前你的飞机票时间都未确定,我再在其中插一脚大概会更乱了。这样,我想你去了 Baltimore 之后,无论 Dr. Steiner 是否在芝加哥,我请你来芝加哥,路费、吃住你都不必操心。上个星期 Steiner 又不在,我去秘书那里看他的时间表,七月一日之后他没写什么安排,大概他是要去度假。其实他不在,也不妨碍你来此地,我是很希望有幸请你来,见见面,观看一下芝加哥,参观一下我的实验室。若是顾嘉琍给你买了从 Baltimore 回国的机票,我负责你从 Baltimore 与 Chicago 的来回票,吃住就在我们家。不知你是否给我面子,望来信告知。

一直没给你写信,深感不安。刚来芝加哥时,Steiner 实验室工作节奏快,竞争强,加上我很久没有做分子生物学的实验,深感压力很大。……我现在在测一种鸟——Humming bird 中的胰岛素顺序,其目的是想寻找更高活性的 Insulin,从现有的结果看,Humming bird Ins.和鸡的 Ins.顺序在蛋白水平上很相像,此工作已接近尾声。同时我也在做鸡的 Amylin 顺序测定。现在工作基本上了轨道,做得也比较得心应手。刚开始的二个月可真苦啊,每星期工作七天,每天工作十多小时。Steiner 实验室

^① 范利给张友尚的信,1992年4月5日。资料存于采集工程数据库。

确实不错,而且经费充足,这样给做工作带来了许多便利。张老师我真希望你能来芝加哥,到时候我们再详谈。

望早日得到你的回信。

祝好!

小范

3天后,范利又给导师写了一封信,请他帮忙写信说明一下她的博士专业是生物化学方面的,以便办理H-1签证之用。4月20日,张友尚给范利回了信:

小范:接连收到了你4月5日和8日的两封信。顾嘉琍已经为我订好了机票。我将于7月5日到Baltimore,从Baltimore回上海的日期是open的,因此在Baltimore的一段时间里可以到其他地方去访问。对你的盛情邀请我非常感谢,但是决不能让你为我出旅费,顶多是在你家吃住。我同时写了一封信给Steiner,看他是否诚心邀请我,还是口惠而实不至,英语叫lip service。如果是诚心的,即使他不在也可以委托他实验室的人安排我的访问。如果他回信作出积极的反应,我会尽量想办法来的。你要我说明你是生化博士的信已写好寄出。现随信寄上此信及给Steiner信的复本。余后谈,祝你和刘海庆安好!友尚^①

过了一段时间,张友尚在给范利的信中写道:

小范:那天和你通了电话以后,知道Steiner已写来了邀请信。5月4日我收到了他的信。信写得很客气,并愿意出旅费。我已回信表示感谢并请你帮忙具体安排。反正我是7月5日至Baltimore,我想8号或9号就可以去芝加哥。机票的日期订好了以后请告诉我。

Steiner的信中说你在他实验室的工作很好,使我引以为荣。你已测定了Humming bird胰岛素的结构,不知活力是否较高。我不熟悉这

^① 张友尚给范利的信,1992年4月20日。资料存于采集工程数据库。

种鸟。我只记得在电视里看过一个美国电影,叫鸟鸣山庄,那个鸟就是 Humming bird。余后谈,祝你和刘海庆安好!友尚^①

从上述通信内容,我们可以真切地感受到师生之间的深厚感情。导师对学生的严厉,其实就是对学生的爱。在读期间许多学生认识不到这一点,等走上工作岗位,才能深切地体会到“严师出高徒”之意义所在。

社会服务

张友尚不但热爱科学研究,也非常关心社会发展,并尽其所能为社会服务,以下列出的仅仅是一些代表性的方面与事件。

兼职教授

张友尚曾经在复旦大学、同济大学、东华大学等学校做兼职教授,承担一些课程,指导研究生等,为这些学校的学科发展与人才培养做出了力所能及的贡献。

1984年5月,张友尚担任复旦大学生物系兼职教授,在复旦大学讲授了几次课。由于纯粹是教学任务,所以聘期结束之后张友尚就没有再续聘。

2003年4月,张友尚被聘为同济大学兼职教授(见图7-2)。新中国成立之前,上海交通大学、同济大学、上海医学院是上海最好的3所大学,交大以工为主,上海医学院以医为主,只有同济大学是综合性大学。新中国成立之后院系调整,同济变成了一所工科大学。近些年来,同济大学也希望发展工科之外的学科,当时的同济大学校长吴启迪主张建立生命科学学院,找到了上海生化所的戚正武院士,请他帮助发展生命科学。戚正武院士是同济

^① 张友尚给范利的信,1992年5月8日。资料存于采集工程数据库。



图 7-2 同济大学聘请张友尚为兼职教授的聘书(张友尚本人提供)

大学的校友,他接受了邀请,计划到同济大学成立一个蛋白质研究所,从事蛋白质方面的研究。但是,他觉得就他一个人的力量太薄弱了,张友尚和林其谁是他的好朋友,研究方向也比较接近,于是他邀请两人一起去同济大学建立蛋白质研究所。当时,张友尚因为年龄原因,在上海生化所已经没有实验室了,但他身体健康,精神状态很好,希望继续从事科学研究,既然同济要成立蛋白质研究所,自然会有实验室可以做研究工作,所以他愉快地答应了戚正武院士的邀请。从 2004 年 10 月正式开始工作,一直到 2006 年,张友尚与戚正武一起,至少一周去一次同济大学,不过主要的工作是配合戚院士指导研究生和学科建设。由于没有科研经费,所以张友尚在同济大学也没有进行科学研究^①。

2006 年 4 月 21 日,张友尚受聘东华大学“双聘院士”。东华大学专门为此举行了聘任仪式,徐明稚校长作了讲话。他首先对张友尚院士加盟东华大学生物研究所表示热忱欢迎,并向张院士长期以来在生物化学与分子生物学领域所取得的学术成就,以及为我国生物学发展所做出的贡献表示崇高敬意。徐明稚校长强调,要实现跨越式发展,队伍建设是根本。而队伍建设的关键是引进领军人物。相信张友尚院士的加盟,会对东华大学生物所的学科建设和科学研究产生很大的推动作用。徐明稚校长表示,正是生物

^① 戚正武访谈,2012 年 4 月 12 日,上海。资料存于采集工程数据库。

所从成立之初良好的办所理念和一年来卓有成效的办学实践,使得我们有信心把生物所建设成为高起点、跨越式,以开展有特色和应用基础研究为主的生物科学与技术研究的高水平科研机构^①。

在接受东华大学校报记者的采访时,张友尚谈了自己对做学问的看法,以及对生物科学与技术研究前景的思考。他说,做学问要实事求是、循序渐进,做研究要坚持不懈、不怕失败。在研究中更多碰到的是失败而不是成功,因此坚持下去很重要,不能急功近利。但坚持不是简单的重复,而是多思考解决问题的办法,在总结中改进,这样才能变失败为成功之母。对失败也要辩证地对待,做实验时出现意外不一定是坏事,新的发现可能比预期的目标更有价值,重大的科学发现往往是意外得到的。即使实验得到了负结果,也说明此路不通而有其价值所在。

张友尚谈到,科学研究工作要有宽松的环境,为科研人员提供良好的工作条件和生活条件是必要的,可以使科研人员免除后顾之忧,一心扑在工作上;要加强学术交流和合作。英国盛行的早安咖啡和下午茶就是为科研人员提供一个交流的环境,互相启发,促进合作,如发现 DNA 双螺旋结构的沃森和克里克就经常去一起喝啤酒。

张友尚对生物科学与技术研究的前景充满信心。他说,纺织与生物是分不开的,东华大学生物科学与技术研究所的成立,能很好地将生物科学与东华的优势纺织学科结合起来。纺织纤维如羊毛、蚕丝、棉等都是生物纤维,过去人们青睐合成纤维,现在因为天然纤维具有手感好、保暖、透气、无静电等优点,越来越多的人又转向用天然纤维制成的衣物,生物科学与技术研究在这方面是大有可为的。“大跃进”期间,我们研究过米蛋白,性能不错。但由于当时温饱问题尚不能解决而中止。现在生活水平提高了,由生物纤维制成的高性能衣物的市场前景会越来越好。现在学校领导对生物科学与技术研究所很支持,实验室条件很好,研究人员素质也很高,如果能与

^① 中国科学院院士张友尚受聘我校“双聘院士”,参见:<http://www2.dhu.edu.cn/dhuxxt/xinwenwang/shownews.asp?id=4036>

学校的特色学科交叉、互补和合作,一定会获得很好的发展^①。

由于东华大学在松江的新校区有专门的实验室,也有科研经费,张友尚就在那里成立了一个“蛋白质与多肽”研究小组,招收了博士后陈婷,购置了必要的仪器设备。具体的研究工作由博士后带着研究生做,张友尚进行指导,基本上他每周去一次,与学生讨论、指导实验、解决问题。通过2年多的研究工作,张友尚指导的2名硕士生顺利毕业,陈婷也晋升为副教授,研究小组还发表了一些高水平论文。2009年,研究所从加拿大引进了一位全职研究人员负责这个研究小组,还是利用原来实验室的条件从事研究,张友尚就不再去指导研究了,只是有时研究生毕业答辩去参加一下^②。

学术指导与讲座

1. 青年学子的引路人

2008年,张友尚受聘为中南大学医学遗传学国家重点实验室第六届学术委员会委员。此后,张友尚定期去长沙参加学术委员会会议,听取实验室的工作报告和课题报告,并与其他委员一起,对实验室的发展提出指导性意见。2010年10月18日,上午参加完重点实验室学术委员会第三次会议之后,下午张友尚应邀为中南大学学生作学术报告。他主要以人工合成胰岛素为例,介绍了胰岛素的合成路线、重合成胰岛素的提纯与结晶,详实地为同学们解释了蛋白质和多肽在体外的合成原理。精彩的报告赢得莘莘学子的阵阵掌声。

2008年11月18日下午,应九三学社上海市普陀区委邀请,张友尚为普陀区曹杨职校学生作了题为“蛋白质的变性与复性”的科普报告。他从蛋白质的结构、功能、应用等方面,以生动的例子、浅显的语言,层层剖析了蛋白质的变性与复性的作用。报告会深深吸引了在场的所有同学。

2009年5月10日上午,张友尚与李载平院士一道,应邀作客湖南农业

^① 宋海娟:《做学问要坚持不懈——访我校双聘院士张友尚》。《东华大学学报》,2007年1月1日。

^② 张友尚访谈,2012年4月26日,上海。资料存于采集工程数据库。

大学“科学论坛”。张友尚从中国生物化学与分子生物学发展起源,讲到中国的生化学科起源于医学,并由吴宪开拓了生物化学领域。随后,他从蛋白质的变性与复性、蛋白质的一、二、三、四级结构,牛胰岛素的一级结构人工合成,胰岛素分子的拆合及烟草花叶病毒的解聚等方面讲述了他长期从事生化领域的研究情况。接着,李载平给大家介绍了他从事基因工程方面的研究经历与经验。在问答环节,同学们问到作为研究生应具备哪些素质与应处于一个怎样的工作环境中时,两位院士详细地做出了回答:作为一个研究生应该具备语言表达能力、逻辑思维、基础知识方面的基本训练,同时,丰富的想象力也是必不可少的;此外,工作环境除基本的仪器设备、导师的正确指导外,还应具有一个宽松的思维环境,也只有这样才能挖掘出我们的潜力,才能“开出好花,结出好果”^①。讲座结束后,两人一起接受了湖南农业大学学生会记者的采访,就科研的态度、国外的学习经历等各方面问题详细回答了学生记者的提问。

2. 科技咨询与指导

2009年6月,受南通秋之友生物科技有限公司邀请,张友尚到启东创立了“张友尚院士工作站”。这是启东建立的首个企业院士工作站,该创新平台项目获得了江苏省科技厅立项,获资金支持100万元。张友尚一般一个季度去工作站开一次会,听取企业的工作进展汇报,讨论下一步的工作如何具体开展。张友尚主要负责科技咨询与指导,具体工作由上海生化所的金由辛和陆长德两人负责。通过这种方式,在实验室取得的研究成果就可以在企业里进行开发,研究与应用很好地结合在一起了。上海与启东之间本来就不远,2011年底,连接上海与启东的崇启大桥通车之后,张友尚从上海到启东就更加方便了。

2009年8月,张友尚受聘山东省药学院专家委员会首席专家。“文革”期间,张友尚曾在山东等地从事胰岛素的生产实践,从而结识了山东大学从事医学研究方面的学者,并一直保持着联系。山东省药学院成立后,他们邀请张友尚参加药学院的专家委员会。专家委员会一般是两

^① <http://www2.hunau.net/xinwen/article/list.asp?id=5741>

年开一次会,听取药学科学院的工作汇报,就他们的药物研究开发等情况提出一些建议,从而改进和提高科学院的工作。由于不需要做具体的工作,也不需要频繁地来回劳顿,而且通过开会还可以了解一些药物开发的新动态,所以张友尚很乐意做这样的工作。

2010年5月30日,张友尚应邀去郑州德福恩生物技术有限公司参加技术座谈会。座谈会上,张友尚简要分析了世界生化产业的现状,展望了生化产业的未来,肯定了该公司前期的工作,对公司寄予厚望,希望他们能为中国生物工程产业化做出更大的贡献。公司员工非常珍惜这次难得的与院士当面交流的机会,纷纷就生化技术方面的问题向张友尚提问,张友尚认真细致地回答了大家的各种问题。座谈会在热烈的气氛中不知不觉进行了近3个小时,年过八旬的张友尚严谨治学、虚怀若谷、热爱生化事业的精神深深感染了每一位员工。

2011年11月8日,张友尚与龚岳亭一起出席了苏州华益美生物科技有限公司的揭牌庆典。位于太仓市中小企业创业园内的华益美公司,主要开发、生产与销售多聚酶链反应产品、核酸检测试剂以及相关的基因诊断设备,最终用户为全国近400家血站和近1000家三级医院,主要用于乙肝、丙肝、艾滋等疾病病毒的检测。目前全世界只有中国的3家公司和国外的2家

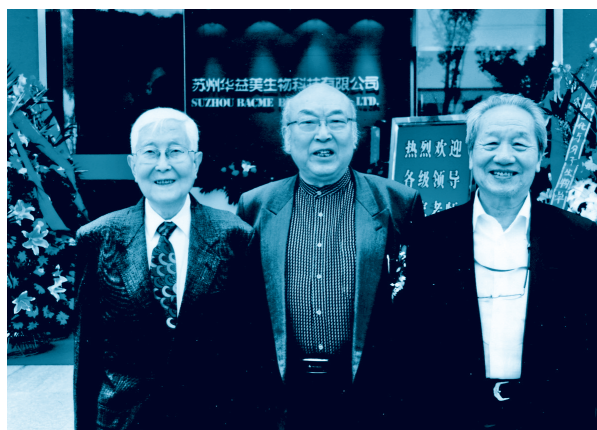


图7-3 出席华益美公司揭牌仪式(2011年11月,张友尚与龚岳亭在太仓参加华益美公司揭牌活动,从左到右为:龚岳亭、华益美公司董事长张魁榜、张友尚。张友尚本人提供)

公司可以生产、销售这一产品,华益美生产的产品在国内处于领先水平,属于第五代产品,可与国际大公司的产品相媲美^①。张友尚很乐意为这样的高新技术企业提供咨询与服务。揭牌庆典结束后,他与公司的技术人员进行了深入的学术交流。

学术会议的组织者与积极参与者

1981年5月25日,中美蛋白质学术讨论会在上海举行,会议的主题是交流讨论生物学和医学中蛋白质的研究工作。参加会议的美国代表有14人,中国代表有29人。张友尚出席会议,并应邀做主题报告“胰岛素结构与功能”。

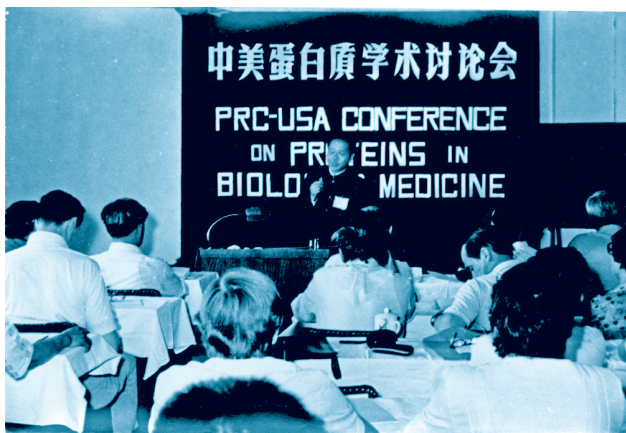


图7-4 中美蛋白质学术讨论会(1981年5月,张友尚在中美蛋白质学术讨论会上做报告。张友尚本人提供)

中国国际多肽学术会议(Chinese International Peptide Symposium)是在我国成功合成胰岛素的老一辈科学家和相关领域一些世界上著名的科学家如诺贝尔奖获得者梅里菲尔德教授的倡导下创办的。从1990年开始,两年举办一届,至今已成功举办了12届,并已成为与“欧洲国际多肽学术会

^① 华益美生物科技有限公司揭牌,参见:http://www.taicang.gov.cn/art/2011/11/9/art_53_135514.html



图 7-5 张友尚与第二届国际多肽学术会议部分代表合影[1992 年 11 月,在杭州参加第二届中国国际多肽学术会议时合影。左起第二人为杜雨苍、第三人为澳大利亚多肽合成化学家特里吉尔(Geoffrey Tregear)、第五人为 1984 年诺贝尔化学奖得主梅里菲尔德、第七人为日本多肽合成化学家槽(Kiso)、第六人为钮经义、第八人为张友尚。张友尚本人提供]



图 7-6 无锡蛋白质会议代表合影(1995 年,张友尚在无锡出席蛋白质会议。第二排右四为张友尚。张友尚本人提供)



图 7-7 张友尚与兰州医学院同事合影(1998年,张友尚在兰州出席中国多肽学术会议时,与兰州医学院同事合影。后排左三为张友尚。张友尚本人提供)



图 7-8 张友尚与兰州医学院同事合影(1999年,张友尚在兰州出席中国多肽学术会议时,与兰州医学院同事合影。前排左三为张友尚。张友尚本人提供)

议”、“美国国际多肽学术会议”、“日本国际多肽学术会议”以及“澳大利亚国际多肽学术会议”齐名的多肽领域的国际盛会^①。张友尚几乎每一届会议

^① 中国国际多肽学术会议,参见:<http://www.labbase.net/Brand/BrandMode.aspx?BrandID=4733>

都参加并应邀做报告,比如,第一届报告题目为“微量酶促多肽合成”,第四届报告题目为“体内和体内的胰岛素合成”,第五届报告题目为“胰岛素和相关生长因子的基因突变”。在每次的多肽学术会议上,他都能遇到很多国内外学术界的老朋友,并结交一些新朋友。



图7-9 在李清照纪念馆(2002年2月,在济南参加透明质酸会议时摄于李清照纪念馆。张友尚本人提供)



图7-10 张友尚与特里吉尔等人合影[2002年7月,张友尚在大连参加第八届中国多肽学术会议时,与澳大利亚特里吉尔(左一)、上海有机所徐杰诚(左三)、北京大学化学系叶蕴华(左四)合影。张友尚本人提供]

2008年5月29日,令人瞩目的生物技术与医药高峰论坛——“第10届上海国际生物技术与医药研讨会(BIO-FORUM)”暨“第13届美国华人生物医药科技协会(CBA)年会”,在上海国际会议中心国际厅正式拉开帷幕。本次论坛为期2天,主题是“生物技术创新与可持续发展”。来自世界各地2000余名生物技术与医药领域科学家及企业技术研发高层人员出席,场面空前盛大。

上午9时,开幕式正式开始,张友尚主持开幕式。2004年诺贝尔化学奖得主赫什科(Avram Hershko)博士做了关于“泛素体系在健康和疾病中的作用”的报告;随后,来自美国华盛顿地区的生物技术工业组织主席兼总裁、也将是该年度CBA“杰出成就奖”获得者格林伍德(James C. Greenwood)发表讲话;国家食品药品监督管理局药品审评中心主任李国庆先生发言;美国加州大学圣地亚哥分校生物工程系创始主任、国际著名生物和医学工程专家、中国科学院外籍院士、台湾研究院院士钱煦做专题报告。来自世界各地的学者纷纷提问,内容丰富多样,专家们都一一给予了解答,现场气氛极其活跃^①。

2008年10月10日,张友尚在南通出席2008中国生物药物创新研究论坛暨《药物生物技术》编委会理事会会议,并做主题报告。12日上午,张友尚、戚正武等人考察了百奥迈科公司国际核酸药物研发基地,公司董事长朱远源博士热情接待了各位专家学者^②。

此后,张友尚参加了分别于2009年在南京、2010年在无锡、2012年在德阳举行的中国生物药物创新研究论坛并做学术报告,对该论坛给予大力支持。同时,他积极关注举办会议当地的生物技术产业发展情况,深入企业调查研究,并给予一些技术指导与建议。

张友尚还参加了2008年12月5日在连云港召开的“全国海洋生物技术与创新药物学术讨论会暨海洋生物技术高级论坛”;2010年7月10日在承德医学院举办的首届全国生物学与医学(基础)学术研讨会,并主持学术报告会。

^① 通讯:生物技术与医药研讨国际盛会,参见:<http://www.bioon.com/trends/news/370637.shtml>

^② 出席2008中国生物药物创新研究论坛的中外代表参观百奥迈科公司,参见:<http://www.biomics.cn/cn2/C%20NEWS081012.htm>

丰富多彩的个人生活

温馨家庭

张友尚的妻子毛曼霞一直在上海海员医院工作,曾担任病理科的负责人,工作认真负责,倍受赞誉,1978 年被评为上海市“三八红旗手”,1989 年退休。她总是对家人说,病理的诊断关乎病人的诊治,甚至生命,所以她对一些疑难杂症(如良性或恶性肿瘤)的诊断非常谨慎,总是翻阅大量书籍、反复斟酌,有确定把握后才发病理报告。因此,在毛曼霞的工作生涯中,从未出过任何差错。

除了对工作认真负责之外,毛曼霞还是一个贤妻良母。为了使张友尚全身心地投入到工作之中,她包揽了家中大大小小的所有家务,从不让张友尚操心家里的事。对张友尚饮食起居关怀备至,平时准备的都是他爱吃的菜。每次张友尚出远门,她都会将必需的保健药一一准备好,让他带在身上。每次换季,她都会将他所需的衣服收拾整齐。张友尚有时工作到很晚才回家,她也要等他回来再休息。

有一次,张友尚需要做声带息肉手术,大女儿张绍曾看到母亲很紧张,于是就问母亲为何如此担心。毛曼霞告诉她说,父亲开刀时会用



图 7-11 参观香港科技大学(1994 年 9 月,摄于香港科技大学,从左至右为毛曼霞、杜雨苍、张友尚、陈秀芳。张友尚本人提供)

针灸麻醉,但她担心麻醉不彻底,父亲会受不了。于是,手术那天毛曼霞早早就到了,经她再三请求,医院最后给张友尚进行了药物麻醉,整个手术很成功。

张友尚知道妻子在家操持家务非常辛苦,在生活中也尽可能地给她关心和照顾。比如张友尚有时出国访问,毛曼霞也陪同前往,张友尚从不让妻子拿行礼,不想让她受累。在国外访问期间,张友尚担心她生活不习惯,午饭吃不好,每天中午都从实验室赶回住处,陪妻子吃完午饭再回实验室工作。毛曼霞晚年患有糖尿病、高血压,行动不便,张友尚亲自骑车去给她配药。毛曼霞生病住院时,无论工作多忙,张友尚坚持天天去看她,还带着DVD给她看,使毛曼霞备感温暖与幸福^①。

由于母亲毛曼霞是一名医生,爷爷张孝骞更是一名出色的内科医生,父亲也曾经在医院工作过,所以张友尚的大女儿张绍曾从小就对医学很感兴趣,希望以后自己也能做一名医生。可是,“文革”期间的上山下乡让张绍曾的梦想变得很遥远了。1977年恢复高考之后,她非常高兴,认为实现自己理想的机会终于来了,于是决定报考医学院。由于张绍曾初中没有读完就上山下乡了,高中的学习阶段完全是空白。刚开始的复习很艰苦,张友尚和妻子给她找来了很多复习资料。最令她头疼的就是数理化了,因为没有私人教师,很多问题只能靠自己去攻克,实在解决不了就向父亲求助。令张绍曾惊讶的是,张友尚对中学的知识还记得很清楚,许多张绍曾感觉很难的题目,他轻而易举地就做出来了。在父亲的鼓励和帮助下,经过自己的不懈努力,张绍曾如愿以偿地成为“文革”后的第一届大学生。

1984年,张绍曾去美国攻读博士学位,毕业后在美国一家医院工作。由于母亲毛曼霞身体不是太好,张绍曾放心不下,加上1990年代之后中美之间学术交流很多,所以她经常回上海探望双亲。不过中美远隔重洋,张绍曾更多的是与父亲邮件、电话联系。1992年4月2日,张友尚给远在美国的张绍曾回信写道:

^① 根据张绍曾发给笔者的电子邮件整理。

绍曾:上次你写来的信已经收到,知道你生了一个男孩。本应早日给你回信,但因杂事太多,一直拖到今天。今天是你的生日,时间过得真快,现在你也做母亲了。从你的来信中知道你分娩时吃了不少苦,幸运的是母子都平安。自己有了小孩以后就更能体会做母亲的艰辛和母亲对子女的爱,你说对吗?……^①

平实的话语中折射出父亲的关爱。

张友尚多次到美国访问,也经常顺便去看望女儿一家。2011年,张友尚在女儿家玩的时候,还教外孙女拉京胡。由于外孙女不懂简谱,张友尚就把五线谱与简谱进行对照研究,然后讲解给她听,仅用半天就把京胡的一段小过门的简谱讲清楚了。后来,外孙女还学会了那段过门,张友尚自然也非常开心。



图7-12 张友尚与女儿张绍曾及外孙合影(1992年6月,张友尚与大女儿张绍曾及外孙摄于马里兰州。张友尚本人提供)

二女儿张绍晖毕业于上海大学电信工程专业,1987年进入上海电信公司工作。虽然跟父亲不是在同一个行业工作,但父亲为人处事的方式一直影响着她。在工作中遇到困难时,张绍晖也经常向父亲请教,父亲也能给她一些指导性的意见。由于一直在上海生活,她经常回家照顾父母,也带着孩

^① 张友尚给张绍曾的信,1992年4月2日。资料存于采集工程数据库。



图 7-13 张友尚与外孙女在家中(1997年,张友尚和外孙女史申嘉在家中用录像机录像。张友尚本人提供)

子一起回家,让父母尽享天伦之乐。

父慈子孝

张友尚的父亲张孝骞对子女的管教比较严厉,所以小时候张友尚很怕父亲。但是,随着年纪的增大,张孝骞更多地表现出父亲的慈爱,包括对儿媳毛曼霞也是关怀备至。

张友尚与父亲之间曾经有大量的通信,可惜由于种种原因未能保存至今。在仅有的几封信中,我们可以清楚地看到张孝骞对张友尚与毛曼霞的关爱。

1985年6月7日,张孝骞写道^①:

友尚、曼霞:

不久前曾给你们一封信,谅已收到。端姐说你们正在移居,这是一件麻烦事,希望已办理完毕。

^① 张孝骞给张友尚的信,1985年6月7日。资料存于采集工程数据库。

端姐昨晨启行赴奥地利。由于怕出租汽车不好预定,临时叫有困难,用了首都医院车辆。不巧在路上撞伤了骑自行车的人,万幸随即来了一辆医科院送客的汽车,得以继续成行,赶上了航班,可谓不巧中的大巧。我等了办完一切乘机手续才离开的。

听说友尚也将出国赴瑞士,不知何日来京,盼告。

……

朱元难医师不久前来京开会,曾来家看我。我已向他面托为曼霞看胃病的事,他一口承诺,特告。

祝好。

骞

1985年9月2日清晨,张孝骞在给儿子的信中写道^①:

友尚:

……上次友会由沪回家,云曼霞患萎缩性胃炎,病理检查高度不典型增生,三个月后胃镜复查,不知已复查否?结果如何。这是严重的疾病,有很大可能癌变,应及时处理。有些例子实际上已癌变,只是未活检到罢了。因此绝不能掉以轻心。你可以同大夫们仔细商量,作好准备。如系在上一医院看的,赶紧与朱元难医师联系,要他做曼霞的工作,不要拖延时日,自贻后患,至要。此信直接寄你,以免她顾虑重重,至要。

小毛高考分数及格,录取通知收到没有?分配在何校?深为系念,望及时函告。京寓都好。母亲在两周前曾患感冒发热,服药后已痊愈。我的眼疾保守治疗无大帮助,很可能需要手术,将俟秋凉后考虑。

祝好。

骞

^① 张孝骞给张友尚的信,1985年9月2日。资料存于采集工程数据库。

简洁的话语饱含着父亲的关爱。由于张孝骞与夫人年事渐高,张友尚与妻子也经常去照顾他们。张友尚有不少机会到北京开会,每次都去父亲家里看望,做一些家务。毛曼霞对公婆也非常关心。大女儿张绍曾回忆说,有一次祖父张孝骞生病,母亲毛曼霞专门去北京待了一个月,天天照顾在祖父的病榻前。祖父因化疗导致血小板很低,母亲就买来花生,天天熬汤给祖父喝,没几天祖父的血小板就上升了很多。



图7-14 张友尚与父母在一起[1981年,张友尚和二姐张友善与父母摄于北京家中。张友尚本人提供]

兴趣广泛

张友尚兴趣广泛,他喜欢拉京胡,看电影,甚至唱卡拉OK。拉胡琴是他多年的爱好了,有时电视里有京剧表演,他也跟着一起拉上两段,一边欣赏京剧,一边还训练了胡琴。遇到重要节日生化所里搞联欢活动时,张友尚还经常拉上几段给大家助兴。

虽然年纪慢慢大了,但张友尚的心态依然年轻。2011年底,上海市科协

的工作人员与笔者商定好与他会面的时间之后,再与他联系,结果被告知他要去看电影《金陵十三钗》,我们只好调整会谈时间。张友尚不仅对新电影感兴趣,包括社会上流行的其他新玩意儿,甚至小孩子玩的新东西,他同样喜欢尝鲜,以至于有的同事称他为“老顽童”。近些年来,中国开始流行跳舞毯,许多人觉得这是年轻人玩的东西,但张友尚却很感兴趣,经常跟孙女一起玩。

2004年11月2日,生化所在安亭别墅举行晚宴,共同庆祝张友尚八十大寿。党委书记李小骝、副所长阮康成发表了热情洋溢的生日祝辞,并代表全所向张友尚院士赠送鲜花蛋糕及礼品,林其谁院士、戚正武院士等参加宴会并发言,对他在科学研究、学科建设、人才培养等方面的贡献给予高度评价。众人共同举杯,祝愿他身体健康,福如东海,寿比南山!



图7-15 张友尚与老友们在戚正武家(2003年1月,摄于戚正武新居。前排左起:王芷涯、崔桂芳,后排左起:顾霞敏、戚正武、张友尚、李载平。张友尚本人提供)

结 语

大胆想象 亲自动手

在张友尚看来,科学研究的确需要继承,但更重要的是创新。如果总是看别人怎么想、跟着别人后面做,永远也追不上别人,所以一定要有奇思妙想,而且要放开想象的翅膀,想得越远、越大才越好。关于胰岛素的结构与功能研究,张友尚就经常有一些奇妙的想法。有时他还让同一研究小组的同事根据他的想象去做实验,崔大敷经常听到张友尚这些看似奇怪的想法,她批判说这是胡思乱想,但张友尚仍然鼓励她试试看,还说失败也没有什么关系。

关于想象力在科学研究中的重要作用,许多科学家和哲学家都有明确的论述。爱因斯坦就曾明确指出:“想象力比知识更重要,因为知识是有限的,而想象力概括着世界上的一切,推动着进步,并且是知识进化的源泉。严格地说,想象力是科学研究中的实在因素。”^①张友尚的科学生涯也充分说明了,想象力对于科学研究之极端重要性。

同时,想象力与动手做实验并不矛盾,无论多奇妙、多有趣的思想,也要

^① 爱因斯坦:《爱因斯坦文集(第一卷)》。许良英,等编译,商务印书馆,2009年,第409页。

通过实验的方式做出来。作为一名科学家,张友尚的动手能力是有口皆碑的。有一次学生做酵母方面的实验,总是不成功,就想放弃。张友尚看了学生的实验结果,认为发酵罐的压力有问题,可能是因为发酵罐内负压太低的原因。学生则坚持说不行,如果负压过高的话会爆炸的。张友尚根据仪器的说明书多次向学生解释,学生仍然坚持自己的观点。张友尚看学生听不进劝告,于是带着另一名学生和技术人员,自己动手做起了实验,最后实验非常成功,学生也心悦诚服了。

张友尚的动手能力是从小就培养起来的,但是,对动手能力的强调却是他多年科学研究的经验总结。从刚接触这门学科开始,张友尚就认识到,生物化学对动手做实验的能力要求很高。事实上,生物化学领域中许多关键性的进步,都是靠实验做出来的。20世纪60年代,他在剑桥访问时,对国外学者动手做实验的能力之强是有亲身体会的。张友尚很喜欢出国交流,一方面是为了更好地了解国外学者的研究动态,另一方面也是希望利用国外先进的仪器设备做出更好的实验来。

由于在实验室动手做事习惯了,张友尚在家也喜欢摆弄家里的电器和家具。家里的电视机、洗衣机坏了,他不是去找专门的技术人员来维修,而是自己动手修理。在他看来,很多事情都应该自己动手做一下试试,只要动手做了,多少都会有些收获。

张友尚的电脑水平是他动手能力强的最好的一种证明。在生化所与张友尚同辈的科学家当中,他的电脑水平是最好的,无论是打字,还是处理数据,他样样在行,不需要年轻人帮助。从兰州医学院到上海生化所,张友尚自行设计制造的多种科研设备,也证明了他的动手能力确实超乎常人。比如,张友尚刚到生化所读研究生时,仪器设备奇缺,他就自己动手制造了光散射仪。因为导师曹天钦主要从事蛋白质方面的研究,蛋白质分子量比较大,但测量分子量的仪器如电镜等设备当时根本就没有,而光散射仪相对简单,可以粗略地测量蛋白质的大小。

很强的动手能力使得张友尚无论是在科研还是在生活方面,都表现出很强的独立性。从刚开始从事科学研究一直到现在,从科研选题到动手实验,从数据整理到论文写作,无论难度大还是小,都是他自己做。去国外交

流的时候,有在国外工作的学生或同事要接送他,他都一概拒绝,说自己能够解决。2011年,生化所盖好了新的实验楼,从旧实验楼搬到新实验楼,他的所有东西,包括书、电脑等等,全是他自己动手搬的,没有请任何人帮忙,对于主动要求帮忙的人他都一一回绝了。要知道,他当时已经86岁高龄了!

很强的独立性使得他在生活方面显得有些“固执”。比如,随着他年龄的增大,出于安全方面的考虑,许多同事都劝他不要骑电动车了。但是,他一点也听不进去,依然我行我素,天天骑电动车来回。在他看来,骑电动车比坐公交车更方便,也不污染环境,还可以锻炼身体,一举三得啊!

兴趣广泛 焦点明确

在生活中,张友尚有很多爱好,比如他喜欢照相、看电影、游泳、旅游等等。在科学研究中,他也可谓兴趣广泛,胰岛素、烟草花叶病毒、研发新药等等,许多领域他都有所涉及。走进张友尚的办公室,就会发现里面几乎全是书,办公室配的书架不够用,他自己搬了几个进去,仍然不够用,桌子上、地上、椅子上,只要是能放书的地方,全堆满了。古代的、现代的,学术的、娱乐的,什么书都有。张友尚宽广的知识面就是靠博览群书得来的。他的博闻强记也是众所周知的,对许多古诗词他至今仍能熟练背诵,很多年前的人与事他至今记得清清楚楚,讲起来如数家珍。

虽然张友尚兴趣广泛,但是他的科学研究主要集中在胰岛素的结构与功能方面,不喜欢也绝不会去跟潮流。二十世纪五六十年代从事人工合成胰岛素方面的研究,七八十年代集中于胰岛素的结构与功能、蛋白质多肽的酶促合成方面的研究,他都有自己明确的中心问题,研究兴趣也是围绕中心问题展开的。

淡泊名利 心无旁骛

张友尚虽然做过上海生化所的副所长、国家重点实验室主任等行政职

务,但他对行政管理远远没有像科学研究那样的热情。对于生活中的所得所失,他也从不计较。由于毛曼霞退休较早,工资比较低,但他从未抱怨过。毛曼霞是上海市劳动模范,还是上海市的三八红旗手,退休工资可能应该更高一些。王恩多是全国妇联执行委员,曾当过上海市妇联的执行委员,因此张友尚就此事找王恩多咨询相关政策。王恩多告诉他,如果上海市劳模的退休工资是1000元以下,有补贴的话可以补足到1000元。张友尚说,那不行,因为毛曼霞的退休工资已经超过1000块了,不符合标准。

张友尚对生活要求不高,在上海生化所里是人所共知的。尽管他从小生活在非常有名望的家庭当中,但他对生活一点也不讲究,甚至根本不知道什么是名牌。许多同事觉得生化所的食堂不太好吃,有的研究生甚至觉得很难吃,可是张友尚却很喜欢吃食堂,不但中午在食堂吃,中午吃完还用饭盒带一份晚上回家吃,这样就省去了做饭的时间,可以有更多的时间来做研究。

可以说,张友尚始终对科研处于一种痴迷的状态。改革开放之后,科研的条件逐渐得到了改善,国际交流的机会也多了,张友尚虽然年纪慢慢大了,但他对科研的热情却一如既往。有时在外地开会回来,别的同事都回家休息,而他却直接回实验室继续工作。直到现在,他仍然天天来办公室,包括周末。虽然不是非常准时,但跟他熟悉的人都知道,除了出差之外,上午8点至12点,下午1点到5点之间,总是能在办公室找到他。

为了做好科学研究,张友尚特别强调团队合作,不但是生化所里的同事要团结一致,他还与外地的科研人员合作攻关。在从事胰岛素的结构与功能研究方面,他与北京生物物理所合作,把样品提供给北京的合作者,让他们把结构解出来。因为是合作研究,样品的提供是无偿的,而且最后发表论文时署名也在后面。但张友尚从不计较这些,在他看来,科学研究就需要合作。而且,北京的合作者把结构做出来之后,就可以决定下一步的研究方向,对于自身的研究也是有益的。在第六章里,我们也看到张友尚还善于与国外的同行合作。不计得失,注重团队合作,是张友尚取得成功的法宝之一。

注重交流 紧追前沿

科学研究只有冠军,没有亚军。对于创新在科研中的重要性,张友尚是深有体会的。正是出于创新的紧迫感,张友尚对新思想、新事物非常敏感,接受新事物的能力很强,特别是对于研究领域中的新仪器、新方法,他总是最先尝试的。长期跟他合作从事科学研究的朱尚权认为,张友尚是新中国最早接触连续电泳的学者。当时处于“文革”期间,国外已有人做这方面的研究,但国内还没有,由于这种方法分辨率高,张友尚就自己用玻璃管来做连续电泳,也取得了成功。用朱尚权的话来说,张友尚是“追求新潮,喜新怀旧”。

在张友尚看来,创新可以分为两种。一种是别人已经做过类似的研究了,无论是国内还是国外,而且已经发表了相关的论文,我们可以在充分了解国内外研究现状的前提下,在别人已有的基础上做出新的东西来。另一种创新是原创性的创新,也就是自己做的工作现在国内外都还没有人做,这种创新更值得我们去努力。当然,这两种创新并不矛盾。如果能在别人已有的基础上,利用自己的知识储备做出新的成果来,也是一种成功。而且,在研究的过程中可能会有意想不到的结果,青霉素的发现就是这样的例子。

张友尚也曾遇到过类似的例子。比如,他曾经想把胰岛素的6个酰胺基脱掉,看它的功能有没有什么变化。在酸性溶液里面很容易脱掉一个氨基,做凝胶电泳脱掉一个就多一个带,因为它的等电点不一样,脱掉两个就多了一个带,结果只能脱4、5个氨基,不能把所有的氨基都脱掉。于是,张友尚设想,能不能加点变性剂,使得分子从原本的折叠状态展开,从而得到去6个酰胺的胰岛素?结果加了尿素以后,不但没有达到原来的目的,反而使得胰岛素沉淀了。原来,加了尿素之后,使胰岛素变性了,但不是去掉酰胺基,而是形成了一种纤维。过去需要在酸性较大的条件下加热,胰岛素才能形成纤维,但现在条件不是很剧烈,也不需要加热到100℃,而是保温37℃,pH也不要很低就能形成纤维了。在电子显微镜下观察,这样形成的纤维比剧烈条件下形成的纤维更好。为什么要研究胰岛素形成纤维呢?因为胰岛素变

成纤维就不能发挥其功能了,如像大脑的毛病,如神经退化、疯牛病、老年痴呆等,都是因为折叠的蛋白质变成了纤维,一旦形成纤维,就影响了脑功能。我们可以把这种变性的胰岛素作为一个研究蛋白质变成纤维的模型。本来张友尚的研究目的不是要让胰岛素形成纤维,却出现了没有意料到的结果。

所以,研究的思路要解放,不要总是在已有的范围内考虑问题,要多想别人没有想过的问题,要有敢想的精神。当然,这种敢想不是毫无根据的空想,否则就陷入唯心主义的泥潭了。令张友尚感到高兴的是,现在国家经济发展起来了,科研经费也逐渐增多,发表文章的数量也多了。但是,我们不能光看数量,要在数量的基础上,做出一些突破性或标志性的工作。也就是说,张友尚更鼓励原创性的创新。

在王恩多院士看来,张友尚最大的优点和长处就是他能够跟上科学研究最前沿的研究步伐,这对于像他这样的老一辈科学家来说是难能可贵的。让王恩多印象深刻的有两件事,第一件事是张友尚于1987年去加拿大英属哥伦比亚大学学习定位突变的知识,也就是用最先进的方法让基因发生预期的变化。当时张友尚已经62岁了,然而他对新知识的强烈求知欲甚于大多数年轻人。第二件事是张友尚去英国剑桥学习蛋白质高级结构方面的知识。因为蛋白质的高级结构对蛋白质功能的解析是非常重要的,它可以解释蛋白质有什么功能,它的长效性是什么引起的,还有它的稳定性提高了是基于什么结构基础,等等。任何蛋白质功能的体现都有它特定的结构基础,就像我们的房子,在什么地方改变一下,房子可能就不稳定,而在什么地方加固一下,它可能就稳定了。因此,张友尚虽然年过花甲,仍然专门到英国剑桥去学习相关的知识^①。正是由于张友尚在科研生涯中一直尽力保持在最前沿,加上他对新知识的敏感性,现在他听学术报告的时候,即使跟他的研究方向并不相同,但他很快就能抓住报告的精髓,也能提出非常有水平的问题。如果没有对科学的深刻理解以及对前沿知识的准确把握,是难以做到这一点的。

退休之后,张友尚不再从事具体的科学研究工作了。但是,他仍然坚持

^① 王恩多访谈,2012年4月26日,上海。资料存于采集工程数据库。

看英文文献,及时把握最新的研究动态,对生化所的研究也提出自己的意见和建议。可以说,张友尚在科学研究领域一直保持着年轻和活力,这种活力并没有随着时间的流逝而减弱,反而历久弥强。

科学家:在伟大与平凡之间

张友尚为何能够在科学研究方面取得如此大的成功呢?笔者就这个问题向他的许多同事问起过,大多数人都说,张友尚很聪明、勤奋、记忆力强。

然而,当笔者问张友尚本人,这些因素是否是他成功的关键时,他却做出了否定的回答。他说:“做科研也不是我怎么特别比人家聪明,每个人的智力水平都差不多的。当然,有一些人特别聪明,出类拔萃,像爱因斯坦、钱学森,的确是与众不同,但这种人很少。通常来说大家的智力都是差不多的,不是说只有做研究的人才是最聪明的或者是聪明的人才能做研究,这个跟你的机遇有关系。”^①张友尚把他的成功更多地归因于团队合作的结果,在课题组里,每个人的分工都不一样,包括技术人员也都有他们的贡献,有的时候自己的工作可能做得多一点,但取得的成绩不是仅仅由于自己个人的聪明才智得来的。

对于大家认为他工作很勤奋的说法,他说:“我觉得各个组没有太大的区别。在一个组里,如果你不勤奋,工作老是停留在原有水平,不能进一步发展提高,组里的日子也不好过。到时候,能不能继续开展工作都不一定了,这也不完全是外界的压力,不能老是吃老本。学问都是不进则退,你不进步就落后了,如果你原来比较先进,继续努力还好,否则你就落后了。”^②

2002年1月9日,张友尚在《新民晚报》上发表的一篇小文章更是直截了当地指出:

老年人退休以后,还可以再学习,“活到老,学到老”,老年人也要

^① 张友尚访谈,2012年4月26日,上海。资料存于采集工程数据库。

^② 张友尚访谈,2012年4月26日,上海。资料存于采集工程数据库。

“好好学习，天天向上”。……对我来说，尽管我已年过古稀，但是我并没有意识到自己和年轻时有什么不同。人说“不知老之将至”，而我是“不知老之已至”；不论我退休还是没有退休，我都没有停止我的研究，在实验室做研究对我来说是一种乐趣而不是一种负担，也是我“有所求”的一种养生之道。^①

张友尚的科研生涯总的来说是比较顺利的，但也有一些挫折或失败。即使遇到了挫折，他并没有因为不能马上解决遇到的问题而去更换研究课题，而是不断地总结经验教训，找到失败的原因。在失败中寻找原因，然后努力解决问题，再遇到新的问题，解决新的矛盾，这就是做研究的一种简单的过程。当然，挫折和失败与研究课题的选择以及从事研究的经验有关。刚开始从事科学研究的时候，考虑问题可能不是很全面，或者不太符合实际，但是随着研究的深入，能力得到了提高，经验也慢慢积累起来。如果碰到困难的时候坚持下去，想方设法解决问题，最后的成功会极大地提高自己的自信心，而信心对于科学研究也是至关重要的。

通过前面几章的介绍我们可以看到，张友尚不但是一个热爱科研的人，也是一个热爱生活的人。通过平凡的兴趣享受生活的快乐，这一点，科学家与普通人的并无二致。

张友尚的成功不是靠某一个方面的因素，而是许多因素的综合作用。总结张友尚的科学生涯，我们或许可以得到这样的公式：成功=天赋+勤奋+坚持+机遇。当然，这些因素是成功的必要条件，而不是充分条件。这些因素是平凡而普通的，许多人都可以具备。但是，并不是因为平凡就很容易做到，比如勤奋与坚持，看似容易做到难。

包括科学家在内的许多成功人士在总结自己的成功经验时，提到的大都是平常的因素。科学家在许多方面也是常人，他们有常人的喜怒哀乐，也有失败与挫折，但他们的伟大之处就在于，把平凡的因素长期坚持下去，点滴积累，从而走向成功。

^① 张友尚：《老了仍要“好好学习，天天向上”》。《新民晚报》，2002年1月9日。

附录一 张友尚年表

1925 年

11月2日,出生于北平,父亲张孝骞,母亲周淑莲。在家中排行第三,大姐张友端,二姐张友善,弟弟张友会。

父亲张孝骞(1897~1987),我国著名的现代医学先驱,内科专家、医学教育家、我国胃肠病学创始人。毕生从事内科,特别是胃肠病的临床实践、科学研究和教学工作。曾任湘雅医学院院长、中国医科大学副校长、中国医学科学院副院长等职。1955年当选为中国科学院首批学部委员(院士)。

1931 年

在北京东华门大街的孔德小学上学,参加童子军。

1937 年

7月,北京孔德小学毕业。与家人乘火车北上到山西大同,然后乘敞篷车越过雁门关到太原,再乘火车沿正太路到石家庄,然后沿平汉路转奥汉路来到长沙。

8月,在长沙考入雅礼中学,学习《孟子》以及英语等中英文课程。参加过查经班和童子军。

1938 年

9 月,乘汽车沿湘黔公路到达贵阳。先就读于达德中学,不久考进从南京迁到贵阳的中央大学实验中学。初中受童子军训练,高中受军训。

1943 年

7 月至 8 月,参加贵阳青年夏令营,接受军事训练,听报告。并在夏令营中集体加入三青团,未担任职务,无活动。

8 月,毕业于中央大学实验中学。

9 月,考入浙江大学化工系学习。

1945 年

5 月至 8 月,重庆外事局译员训练班学习,受军事会话、翻译、打字。

8 月至 9 月,到达昆明,等待训练与分配工作。之后未分配工作,遣散回浙江大学复学。

1946 年

5 月至 8 月,在善后救济署湖南分署任打字员。

1947 年

4 月,在南京参加翻译官留学考试,但未考上。

8 月至 10 月,在南京中央医院图书室任职员。

1948 年

7 月,大学毕业。

8 月,回到长沙湘雅医学院生化科任助教,负责实习,参加过求真读书会。

受任邦哲的影响,逐渐培养起对生物化学的兴趣,并学习剑桥大学鲍德温的新著 *Dynamic Aspect of Biochemistry*。

1950年

3月,到北京协和医学院生化科进修,并与1948年回到北京的父母团聚。

8月,到北大医学院生化科任助教,负责实习。

1952年

在北京与毛曼霞结婚。

1954年

4月2日,大女儿张绍曾出生。

9月,服从组织分配,到兰州医学院任助教,后晋升为讲师。

1955年

父亲张孝骞当选为中国科学院首批学部委员。

1957年

3月,考入中国科学院上海生化研究所蛋白质专业,师从曹天钦。准考证号:2052,入学考试成绩,有机化学:46分,物理化学:64分,马列主义基础:3分,英文:97分。

1958年

参加人工合成胰岛素的研究。

1959年

作为特邀代表参加上海市先进工作者代表大会。6月28日,加入中国共产党,预备期一年,入党介绍人李载平、陈远聪。一年后按期转正。

1960年

6月,夫人毛曼霞由兰州医学院调到上海第一医学院工作。

1961年

1月,通过毕业论文答辩,并经中国科学院批准毕业,毕业证书由次年补发。

学习成绩,哲学:合格,外语(俄文):5分,蛋白质化学:92分,酶学:82分,新陈代谢:69分,大考:79分,总成绩:5分。

毕业论文为《胰岛素A、B链的分离及重合成产物的提纯结晶》《米蛋白的纤维的试制》。

1962年

12月25日,获得中国科学院院长郭沫若签发的毕业证书。

1964年

9月,赴英国剑桥大学医学研究委员会的分子生物实验室进修,师从英国皇国学会会员赫胥黎(Hugh Huxley)和芬奇(John Finch)以及诺贝尔奖获得者克卢格(Aaron Klug)。

9月29日,二女儿张绍晖出生。

1966年

4月,结束在英国的访学回国。

1977年

任第三届生化所学术委员会委员。

1978年

“人工合成结晶牛胰岛素”获中国科学院重大成果奖,为众多参与者之一。

“胰岛素结构与功能及作用原理的研究”获全国科学大会奖,项目负责人之一及第一获奖人。

“胰岛素结构与功能的研究”获中国科学院重大成果奖,项目负责人之一及第一获奖人。

1979年

担任中国生物化学会第一届理事会(1979~1981)常务理事、学术委员会委员。

1月,任中国科学院上海生化所副所长(1987年5月卸任)兼第一研究室主任,党委委员。并任《生物化学与生物物理学报》与《生命的化学》副主编。

5月5日,晋升为中国科学院上海生化所研究员。

6月,申请去加拿大参加第十一届国际生化联合大学。

7月,在加拿大多伦多参加第十一届国际生化联合会大会。

1980年

2月,出席在澳大利亚召开的“第6届国际内分泌会议及LORNE蛋白质会议”。

5月,“胰岛素B₂₂位的精氨酸可以被门冬氨酸所代替”获中国科学院自然科学二等奖,第五获奖人。

1981年

12月5日,出席在苏州召开的中国药学会全国生化药物学术会议,并做专题报告。

担任中国生物化学会第二届理事会(1981~1984)常务理事、学术委员会委员。

“结晶去六肽胰岛素、不同种属胰岛素及不同种属胰岛素受体的研究”获中国科学院自然科学三等奖,项目负责人及第一获奖人。

担任生化所第一届学位评定委员会委员。

3月,被聘为《脏器生化制药》编辑委员会顾问。

12月5~10日,出席在苏州召开的中国药学会全国生化药物学术会议,

并作专题报告。

1982年

任第四届生化所学术委员会委员。

3月,申请参加“中英生化讨论会”。

8月,在日本参加“第7届亚洲和大洋洲内分泌会议”。

1983年

被评为中国科学院生化所优秀共产党员。

5月3日,被中国科学院聘为生物学规划专题组成员。

9月10日,被聘为中国科学院生物学部学科组成员,任期3年。

1984年

1月13日,国务院批准担任生化所生物化学专业博士生导师。

3月,任生化所第一届技术委员会主任、委员,任期至1986年2月。

生化所技术委员会成立于1984年3月,其主要职责是对研究所的技术支撑系统,包括实验室建设、大型仪器设备、技术室、附属工厂、计算机网络系统等的规划和实施方案进行可行性论证,向所长提出决策建议;对研究所技术系统的日常运转进行必要的协调和指导。

5月,任复旦大学生物系兼职教授。

10月,担任中国生物化学会第三届理事会(1984~1987)常务理事、秘书长、学术交流委员会委员。

1985年

担任生化所第二届学位评定委员会副主席、委员。

6月27日,获中国科学院上海分院奖励,奖励种类:晋升一级工资。

9月至11月,在瑞士苏黎世联邦理工大学任客座教授,研究内容为“酶促多肽合成”。

10月15日,被选为中华医学会内分泌学会第二届委员会委员。

1986年

1月1日,被聘为中国科学院上海生化所第三届学术委员会委员、副主任,任期3年。

1月26日,母亲周淑莲去世。

3月,任生化所第二届技术委员会主任、委员,任期为1987年11月。

10月,延长退休至1988年6月30日。

研究生培养:

与冯佑民一起指导完成的硕士论文:侯宪玉,《鸭和骆驼转铁蛋白单铁结合片段的制备和鉴定》。

1987年

3月,在加拿大参加“胰岛素作用和糖尿病国际会议”。

8月13日,被聘为中国科学院上海生化所分子生物学开放研究实验室主任兼学术委员会主任,1990年9月卸任。

8月8日,父亲张孝骞去世。

10月,申请去巴基斯坦开会。

11月,在巴基斯坦参加“第6届FAOB生化学术讨论会”。

11月10日,被聘为中国科学院上海生化所分子生物学开放研究实验室学术委员会委员。

1988年

中国科学院生化所行政记功一次。

担任生化所第三届学位评定委员会委员。

5月,在日本参加“第16届天然产物化学国际会议”。

8月26日,被聘为《生物化学杂志》第二届编委会委员。

9月1日,被聘为中国科学院上海生化所生物化学函授学院兼任教师,任期2年。

9月15日,“蛋白质和多肽的酶促合成”获1988年中国科学院技术进步

三等奖,项目负责人及第一获奖人。

11月,延长退休至1991年11月。

研究生培养:

指导完成硕士学位论文:卢长万,《用寡聚脱氧核苷酸诱导胰岛素A链基因Tyr14密码定位突变为Trp》。

指导完成博士学位论文:范利,《酶促合成胰岛素类似物方法的改进和胰岛素类似物的制备及性质研究》。

1989年

1月1日,被聘为中国科学院上海生化所第四届学术委员会副主任,任期3年。

1月20日,被中国科学院上海生化所记功一次。

2月至5月,在澳大利亚路德维希(Ludwig)癌症研究所任客座顾问,研究内容为“酶促多肽合成”。

9月至11月,在瑞士苏黎世联邦理工大学任客座教授,研究内容为“表皮生长因子的酶促合成”。

1990年

1月,在担任内分泌学会第二届委员会委员期间做出了贡献,受到中华医学会表彰。

10月,因为在担任中华医学会内分泌学会第二届委员会委员期间,对学会工作做出了贡献,受到中华医学会表彰。

12月12日,参加在上海华东医院举行的曹天钦学术成就暨七十寿辰庆祝会。

研究生培养:

指导完成硕士学位论文:胡红明,《外源基因在酵母细胞中的分泌表达》。

1991年

4月至7月,在英国伦敦大学做访问教授。

7月,开始享受政府特殊津贴。

10月26日,获中国科学院自然科学奖二等奖,授奖项目:“胰岛素分子与其受体的结合部位”,第五获奖人。

1992年

外孙 Jessi Wang 出生。

5月29日,外孙史申嘉出生。

担任生化所第四届学位评定委员会委员。

6月,在美国参加“蛋白质研讨会”。

10月,延长退休至1994年12月31日。

11月20日,被聘为第四届中国科学院上海生化所学位评定委员会委员,任期3年(1992年11月~1995年10月)。

访问英国,研究内容为“胰岛素蛋白质工程”。

研究生培养:

指导完成硕士学位论文:蔡若蓉,《胰岛素类似物在酵母中的分泌表达》。

1993年

11月5日,被聘为《生命的化学》期刊编委,聘期1994年1月1日~1995年12月31日。

12月8日,被聘为湖南医科大学医学遗传学国家重点实验室学术委员会第二届委员,聘期3年。

1994年

8月,延长退休至1995年11月30日。

6月至9月,在澳大利亚路德维希癌症研究所任客座顾问,研究内容为“生长因子结构功能”。

10月21日,被聘为《生物化学杂志》第三届编委。

研究生培养:

指导完成硕士学位论文:杜建国,《转铁蛋白的基础研究与应用》。

1995 年

外孙 Michelle Wang 出生。

任生化所第二届专家委员会主任。

生化所专家委员会成立于 1991 年,由资深专家 8 人组成。专家委员会是所长领导研究所业务行政工作的顾问机构。所长根据研究所工作进展情况,就工作中的重大问题不定期召开专家委员会会议,听取专家们的意见和建议,据以指导研究所的有关工作。

12 月至 1996 年 5 月,访问英国国家医学研究所,研究内容为“胰岛素的结构与功能”。

5 月 6 日,被聘为中国科学院生化所专家委员会委员,聘期自 1995 年 6 月至 1999 年 7 月。

11 月,退休。

研究生培养:

指导完成硕士学位论文:梁宇英,《胰岛素前体在酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 中的表达和分泌》。

指导完成博士学位论文:张保焰,《胰岛素及其类似物在乳清酵母中的表达》。

1996 年

随国家自然科学基金委生命科学部考察团,考察新加坡、澳大利亚和新西兰。

6 月 16 日,被聘为《药物生物技术》杂志第一届编辑委员会委员。

9 月 2 日,被聘为《生物化学与生物物理学报》第四届编委会副主编,任期 4 年。

研究生培养:

指导完成硕士学位论文:吴晓阳,《重组 DPI 的制备及胰岛素前体在酵

母中分泌表达的研究》。

1997年

4月1日,被聘为《中国生化药物杂志》第三届编辑委员会顾问,任期四年。

8月至1998年4月,访问英国约克大学。

2000年

1月,被聘为《药物生物技术》第二届编委会顾问。

10月至2001年5月,访问英国约克大学。

2001年

11月9日,当选中国科学院院士。

9月1日,被聘为《中国生化药物杂志》第四届编辑委员会顾问,聘期4年。

2002年

1月18日,美国科学院院士 Earl W. Davie 教授发来祝贺当选中国科学院院士的贺信。

1月,被上海市徐汇区人民政府授予“徐光启科技荣誉奖章”。

2月4日,受邀参加在中国科学院上海学术活动中心举办的“中国科学院、中国工程院沪区院士迎春茶话会暨新增院士颁证仪式”。

7月5日,应邀访问大连医科大学,参观生物化学实验室和分析测试中心,并与生物化学教研室师生交流。

2003年

4月28日,被聘为同济大学兼职教授。

2004年

5月20日,出席同济大学蛋白质研究所揭牌仪式,并被聘为同济大学兼职教授。

10月,被聘为《药物生物技术》杂志第三届编委员顾问。

11月2日,生化所在安亭别墅举行晚宴,庆祝张友尚八十华诞。

12月,应邀到河南大学进行学术交流,并作题为“蛋白质的结构与功能”的学术报告,以自己的研究经历阐述进行理论创新的重要性。

2006年

4月,被东华大学聘为双聘院士。

4月28日,被聘为《生命的化学》编辑委员会顾问,聘期为2006年5月1日至2010年4月30日。

5月21日,被浙江大学校友总会聘请担任校友会总会顾问。

9月,长沙市雅礼中学颁发捐赠证书,感谢为雅礼中学建设与发展捐赠1000元整。

10月28日,被聘为《中国生化药物杂志》第五届编辑委员会顾问,聘期4年。

研究生培养:

与崔大敷一起指导完成博士论文:陶虎,《活性多肽类似物的设计、制备和功能研究》。

2007年

1月,访问大连生物医药研发中心,并做学术报告。

1月25日,获教育部科学技术进步奖二等奖,获奖项目:“C肽对糖尿病微血管病变的疗效及重组人C肽的新药研发”,第四完成人。

5月,被聘为普陀少年科学院导师团导师。

10月16日,出席中国科学院上海生化所分子生物学国家重点实验室成立二十周年庆典。

12月28日,在湘雅医学院出席父亲张孝骞院士诞辰110周年纪念大会并发言。

研究生培养:

指导完成博士学位论文:都海娟,《胰岛素结构与功能的研究——胰岛素 B₂₂、B₂₄或 B₂₅位突变对其结构功能的影响》。

2008 年

1 月,被聘为中南大学医学遗传学国家重点实验室第六届学术委员会委员,聘期自 2008 年 1 月至 2011 年 8 月。

5 月,被聘为中南大学名誉教授。

5 月 29 日,出席“第 10 届上海国际生物技术与医药研讨会(BIO-FORUM)暨第 13 届美国华人生物医药科技协会年会”,并主持开幕式。

8 月 12 日,出席在哈尔滨医科大学举行的“东北三省生物化学与分子生物学学会——2008 年学术交流会”,并做了题为“蛋白质变性与复性,蛋白质折叠、去折叠和再折叠”的报告。

10 月,被聘为《药物生物技术》杂志第四届编委员顾问。

10 月 11 日,出席在南通举行的“2008 中国生物药物创新研究论坛”,并做报告。

10 月 21 日,出席在云南农业大学举行的“第八届全国农业生物化学与分子生物学学术研讨会”,并做题为“蛋白质的变性和复性——分子的去折叠与再折叠”的报告。

11 月 18 日,为上海市普陀区曹杨职校学生作了题为“蛋白质的变性与复性”的科普报告。

12 月 6 日,出席在淮海工学院举行的“全国海洋生物技术与创新药物学术讨论会暨海洋生物技术高级论坛”。

2009 年

5 月 10 日,参加湖南农业大学第 17 期科学论坛,做报告并回答学生提问。

5 月 30 日,参加郑州德福恩生物技术有限公司技术座谈会,交流生化产业发展情况并回答提问。

6月27日,参加在贵州湄潭县举行的“浙江大学西迁遵义湄潭办学70周年纪念活动”。

8月,被聘为山东省药学院专家委员会首席专家。

8月22日,出席在中国药科大学举行的“2009中国生物药物创新研究论坛”,并做报告。

2010年

7月10日,出席在承德医学院举行的“首届全国生物学与医学学术研讨会”。

10月23日,出席在无锡举行的“2010中国生物药物创新研究论坛”,并做报告。

研究生培养:

在东华大学指导完成硕士学位论文:张威,《向日葵胰蛋白酶抑制剂 SFTI-1 在大肠杆菌中由内含肽 Intein 介导的表达》。

在东华大学指导完成硕士学位论文:李璐娟,《单体胰岛素 B27K-DTrI 在大肠杆菌中由内含肽 Intein 介导的表达》。

2011年

11月,被聘为南通市创新型城市建设专家委员会委员。

2012年

10月19日,出席在德阳举行的“2012中国生物药物创新研究论坛”,并做报告。

10月20日,考察德阳市生物医药产业发展情况。

10月26日,出席北京大学医学部百年华诞庆典大会,并被评为“杰出校友”。

2013年

1月10日,在海南皇隆制药股份有限公司药谷新厂进行企业现场指导。

附录二

张友尚论著目录

论文

- [1] 张友尚.关于贝克曼 G 型 pH 计的线路和原理.化学通报,1955 年,第 8 期.
- [2] 张友尚.如何用电弧法制备某些金属的悬胶.化学通报,1956 年,第 3 期.
- [3] 张友尚.关于光电比色计的构造和原理.化学通报,1956 年,第 11 期.
- [4] 杜雨苍,张友尚,鲁子贤,邹承鲁.从胰岛素 A 及 B 链重合成胰岛素.生物化学与生物物理学报. 1961, Issue 1.
- [5] 彭加木,张友尚,鲁子贤,曹天钦.S-磺酸型胰岛素 B 链的直线聚合作用——II.电子显微镜观察.生物化学与生物物理学报. 1962. Issue 4.
- [6] 张友尚,曹天钦. Conformational Changes of Rabbit Tropomyosin in Different Solvents. *Science in China, Ser. A.* 1962, Issue 10.
- [7] 张友尚,曹天钦.兔原肌球蛋白在不同溶剂中的构型变化.生物化学与生物物理学报, 1962, Issue 2.
- [8] 曹天钦,龚祖坝,邹永水,张友尚,彭加木.原肌球蛋白和副肌球蛋白晶体的电子显微镜观察.生物化学与生物物理学报, 1963, Issue 2.
- [9] 彭加木,张友尚,鲁子贤,曹天钦. Linear Polymerization of the S -

- Sulphonate of the B – Chain of Insulin II. Electron-Optical Observations. *Science in China, Ser. A.* 1963, Issue 2.
- [10] 钱元任,张友尚.光散射技术的建立与蛋白质分子量和分子形状的测定.生物化学与生物物理学报, 1963, Issue 4.
- [11] 张友尚,裴美云,曹天钦,周家熾.几个烟草花叶病毒毒株的化学和物理化学的比较研究.生物化学与生物物理学报, 1963, Issue 1.
- [12] 钱元任,张友尚,曹天钦.病毒蛋白的解离和聚合作用 I.烟草花叶病毒(TMV)的解离及其蛋白亚基的构型变化.生物化学与生物物理学报, 1964, Issue 5.
- [13] 钱元任,张友尚.病毒蛋白的解离和聚合作用 II.甲酰胺和硫酸十二酯钠对烟草花叶病毒降解作用的动力学研究.生物化学与生物物理学报, 1964, Issue 6.
- [14] 张友尚.氯乙醇对烟草花叶病毒的降解作用.生物化学与生物物理学报, 1964, Issue 2.
- [15] 张友尚,裴美云,任梅轩,钱元任,曹天钦,周家熾.The Size, Shape, and Structure of Chinese Rape (*Brassica Campestris* L. – Youcai) Mosaic Virus, Ymv_(15), and Some Chemical Characteristics of its Protein Subunits. *Science in China, Ser. A.* 1964, Issue 9.
- [16] 张友尚,裴美云,任梅轩,钱元任,曹天钦,周家熾.油菜花叶病毒(YMV15)的大小、形状、结构及其蛋白亚基的化学特征.生物化学与生物物理学报, 1964, Issue 2.
- [17] Chien Yuan-jen, Chang Yu-shang & Tsao Tien-chin. Aspects of the Depolymerization of Tobacco Mosaic Virus Protein and the Conformational Changes of its Subunits. *Science in China, Ser. A.* 1965, Vol.14: 998 – 1008.
- [18] Finch, J. T., Leberman, R., Chang, Y. S. & Klug, A. Rotational Symmetry of the Two Turn Disk Aggregate of Tobacco Mosaic Virus Protein. *Nature*, 1966, Vol.212:349 – 350.
- [19] 朱尚权,李光地,曹秋平,张友尚,鲁子贤.Studies on the Structure-

- Function Relationships of Insulin II. Preparation and Activity of the Analogs of Deshexapeptide Insulin. *Science in China, Ser. A.* 1973, Issue 1.
- [20] 朱尚权,李光地,曹秋萍,张友尚,鲁子贤.胰岛素结构与功能关系的研究——去 B 链羧端六肽胰岛素类似物的制备及它们的生物活性.中国科学,1973 年,第 1 期.
- [21] 张友尚,崔大敷.金硫代葡萄糖的合成.生物化学与生物物理进展,1979 年,第 6 期。
- [22] 朱尚权,李桐芬,曹秋平,张友尚.胰岛素结构与功能关系的研究——IV. B₂₂—精氨酸的改变对胰岛素生物活性的影响.生物化学与生物物理学报,1979 年,第 2 期。
- [23] 曹秋平,李桐芬,彭兴华,张友尚. Insulins From Different Species—Chicken and Snake. *Science in China, Ser. A.* 1980, Issue 10.
- [24] 冯佑民,顾嘉琍,陈作义,钱力,张友尚,周乐.烟草花叶病毒蛋白质经若干脱保护基试剂处理后的天然化.生物化学与生物物理学报, 1980, Issue 4.
- [25] 张友尚.第六届国际内分泌会议及澳大利亚观感.生化通讯,1980 年第 3 期.
- [26] Zhang You-shang. Structure and Function Relationships of Insulin. *Nucleic Acids & proteins*, Z.W. Shen, ed., Science Press, Beijing, 1980:29–39.
- [27] 曹秋平,崔大敷,张友尚.去六肽(B₂₅–B₃₀)胰岛素(DHI)的酶促合成.科学通报,1981 年,第 11 期.
- [28] 曹秋平,李秋平,彭兴华,张友尚.不同种属(鸡与蛇)胰岛素的研究.中国科学,1981 年,第 7 期.
- [29] Cao, Q. P., Cui, D. F. & Zhang, Y. S. Enzymatic Synthesis of Deshexapeptide Insulin. *Nature*, 1981, Vol.292:774–775.
- [30] Zhang You-shang. The Study of the Insulin Molecule. *Structural Studies on Molecules of Biological Interest*, G. Dodson et al., Oxford University Press, Oxford, 1981:492–500.

- [31] 张新堂,顾嘉琨,冯佑民,张友尚,潘志耆,池芝盛.胰岛素作用原理的研究 VII.不同种属红细胞胰岛素受体与胰岛素的相互作用.生物化学与生物物理学报, 1981, Issue 4.
- [32] 张耀时,曹秋平,张友尚.乌风蛇胰岛素的一级结构.中国科学,1981年,第8期.
- [33] 张耀时,曹秋平,张友尚. The Primary Structure of Snake (Zaocys Dhumnades Dhmnades, Cantor) Insulin. *Science in China, Ser. A.* 1981, Issue 11.
- [34] 张友尚.胰岛素分子病.生命的化学,1981年,第5期.
- [35] 张友尚.胰岛素和糖尿病史话.生命的化学,1981年,第3期.
- [36] 张友尚.多肽与蛋白激素简介.脏器生化制药,1981年,第1期.
- [37] 朱尚权,李桐芬,崔大敷,曹秋平,张友尚. Effect of B₂₂- Arginine Replacement on the Biological Activity of Insulin. *Science in China, Ser. A.* 1981, Issue 2.
- [38] 冯佑民,张新堂,朱菊红,张友尚.胰岛素及其类似物与受体结合的负协同效应.生物化学与生物物理学报, 1982, Issue 1.
- [39] 冯佑民,朱菊红,张新堂,张友尚.胰岛素作用原理的研究——VIII.人胎盘细胞膜胰岛素受体.生物化学与生物物理学报, 1982, Issue 2.
- [40] 冯佑民,朱菊红,王育西,张友尚.胰岛素受体抗体的产生及其初步鉴定.生物化学与生物物理学报, 1982, Issue 6.
- [41] 许英镐,林南琴,张耀时,张友尚.鹅胰岛素的分离纯化和一级结构测定.科学通报,1982年,第18期.
- [42] 张新堂,王克夷,冯佑民,李士云,张友尚.糖及其衍生物对胰岛素与其受体相互作用的影响.生物化学与生物物理学报, 1982, Issue 6.
- [43] Zhang You-shang. The Semisynthesis of Insulin and its Analogs. *Proteins in Biology & Medicine*, R. A. Bradshaw et al., eds., Academic Press, New York, 1982:15 - 24.
- [44] 崔大敷,曹秋平,朱尚权,张新堂,张友尚.去B链C端六肽胰岛素及其类似物的酶促合成.中国科学(B辑),1983年,第2期.

- [45] 崔大敷, 曹秋平, 朱尚权, 张新堂, 张友尚. Enzymatic Synthesis of Deshexapeptide Insulin and its Analogues. *Science in China, Ser. B.* 1983, Issue 3.
- [46] 甘裕祥, 曹秋平, 张友尚. 高效液相层析 (HPLC) 对胰岛素及其类似物的分离与鉴定. 科学通报, 1983 年, 第 2 期.
- [47] 甘裕祥, 曹秋平, 张友尚. Separation and Identification of Insulin and its Analogues by High Performance Liquid Chromatography. *A Monthly Journal of Science*, 1983, Issue 11.
- [48] 梁栋材, 万柱礼, 张友尚, 曹秋平. 乌风蛇胰岛素晶体结构的研究——单晶培养及 X 射线晶体学的研究. 中国科学 (B 辑), 1983 年, 第 9 期.
- [49] 许英镐, 林南琴, 张耀时, 张友尚. Isolation and Sequence Determination of Goose Insulin. *Chinese Science Bulletin*, 1983, Issue 7.
- [50] Zhang, Y.S., Cao, Q.P., Li, Z.G. & Cui, D.F. Preparation of B₂₃-D-alanine des-(B₂₅-B₃₀)-hexapeptide-insulin by a Combination of Enzymic and Non-enzymic Synthesis. *Biochemical J*, 1983, Vol.215:697-699.
- [51] Zhang You-shang. Molecular Aspects of Insulin Action. *Endocrinology—Proceedings of the Seventh Asia and Oceania Congress of Endocrinology, Tokyo, August 22 - 26, 1982*, Kazuo Shizume et al. eds., Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1983:284-288.
- [52] Zhang You-shang. Studies on Insulin Structure and Function. *Biochemical Soc. Transactions*, 1983, Vol.11:417-419.
- [53] Zhang You-shang. Enzymatic Synthesis of Proteins and Peptides. *Trends in Biochem. Sci.*, 1983, 8:16-17.
- [54] 许英镐, 林南琴, 张友尚. 鹅胰多肽的分离纯化和一级结构测定. 中国科学 (B 辑), 1984 年, 第 3 期.
- [55] 梁栋材, 万柱礼, 张友尚, 曹秋平. Structural Studies of Snake Insulin Crystals—x-ray Crystallographic Analysis of Single Crystals. *Science in China, Ser. B.* 1984, Issue 1.
- [56] 许英镐, 林南琴, 张友尚. Isolation and Sequence Determination of Goose

- Pancreatic Polypeptide. *Science in China, Ser. B.* 1984, Issue 6.
- [57] 张友尚.蛋白质研究向何处去?.生命的化学,1984年,第6期.
- [58] 朱菊红,朱尚权,张友尚.胰岛素B链N端和C端缩短对其与胰岛素抗体结合力的影响.生物化学与生物物理学报,1984, Issue 3.
- [59] 范利,崔大敷,张友尚.在高浓度1,4-丁二醇中酶促合成去B链C端六肽胰岛素.生物化学杂志,1985年,第1期.
- [60] 崔大敷,范利,张友尚.在蔗糖水溶液中去七肽(B₂₄—B₃₀)胰岛素酰胺(DHPI·NH₂)的酶促合成.生物化学杂志,1986年,第2期.
- [61] 顾嘉琍,沈绿萍,张友尚,吴纬,李明.中国汉人胰岛素基因多态性的研究.中华内分泌代谢杂志,1986年,第1期。
- [62] 顾嘉琍,张友尚,高光,唐传业,郑集.不同年龄红细胞(人)的增溶胰岛素受体和胰岛素结合以及依赖于胰岛素的磷酸化反应.生物化学杂志,1986年,第3期.
- [63] 万柱礼,梁栋材,张友尚,曹秋平.乌风蛇胰岛素单晶体培养及X射线晶体学的研究.科学通报,1986年,第1期.
- [64] 万柱礼,梁栋材,张友尚,曹秋平.X-ray Crystallographic Studies on Snake Insulin Crystals. *Science Bulletin*, 1986, Issue 20.
- [65] 张友尚.忆慕尔教授访华.生命的化学,1986年,第6期.
- [66] 冯佑民,张新堂,张友尚.结合铁及其他金属离子的转铁蛋白与其受体的相互作用.生物化学与生物物理学报,1987, Issue 5.
- [67] 顾嘉琍,沈绿萍,张友尚,吴纬,李明.中国汉族人胰岛素基因多态性的研究.中华内分泌代谢杂志,1987年,第1期.
- [68] 楼美珍,万柱礼,游俊明,梁栋材,许英镐,张友尚.鸭胰岛素的晶体生长及其初步结晶学的研究.科学通报,1987年,第14期.
- [69] 许英镐,张友尚,猪胰多肽和猪胰解痉多肽的分离与鉴定.科学通报,1987年,第14期.
- [70] 张友尚.细胞的生长与癌变,生长因子与癌基因.生命的化学,1987年,第1期.
- [71] 侯宪玉,冯佑民,张友尚.转铁蛋白结构与功能的研究——鸭血清转铁

- 蛋白含单一铁结合部位的结构域的制备和鉴定.生物化学杂志,1988年,第3期.
- [72] 侯宪玉,冯佑民,张友尚.转铁蛋白结构与功能的研究——骆驼血清转铁蛋白的分离纯化及其含单一铁结合部位的结构域的制备和鉴定.生物化学杂志,1988年,第4期。
- [73] 楼美珍,万柱礼,游俊明,梁栋材,许英镐,张友尚. Crystal Growth and Preliminary Crystallographical Studies of Duck Insulin. *Science Bulletin*, 1988, Issue 11.
- [74] 许英镐,张友尚. Isolation and Identification of Porcine Pancreatic Polypeptide and Porcine Spasmolytic Peptide. *Science Bulletin*, 1988, Issue 18.
- [75] Pessina, A., Luthi, P., Luisi, P.L., Prenosil, J. & Zhang, Y.S. Amide-bond Syntheses Catalyzed by Penicillin Acylase. *Helv. Chim. Acta*, 1988, Vol.71:631 - 641.
- [76] 万柱礼,楼美珍,梁栋材,朱尚权,曹秋平,张友尚.去 B 链羧端六肽 (B₂₅—B₃₀) 胰岛素初步结晶学研究.中国科学(B 辑),1990年,第1期.
- [77] 万柱礼,楼美珍,梁栋材,朱尚权,曹秋平,张友尚. Preliminary Crystallographic Analysis of Deshexapeptide (B₂₅—B₃₀) Insulin. *Science in China, Ser. B*. 1990, Issue 8.
- [78] 张友尚.一九六四年诺贝尔化学奖获得者霍奇金教授.生命的化学,1990年,第3期.
- [79] Burgess, A.W., Smith, S., Nice, E.C., Walker, F., Zhang, Y.S., & Cui, D.F. Epithelial Growth Factors: Structure and Function. *Abstracts of the First Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology*, Shanghai, November, 1990:9 - 43.
- [80] 严民宏,冯佑民,张友尚. Enzymatic Semi-synthesis and Properties of Chimeric Molecule “Epidermal Growth Factor-insulin Fragment”. *Progress in Natural Science Communication of State Key Laboratories of China*,

- 1993, Issue 5.
- [81] 严民宏,冯佑民,张友尚.杂交分子“表皮生长因子-胰岛素片段”的酶促合成和性质.自然科学进展,1993年,第5期.
- [82] 常文瑞,江涛,任重,万柱礼,徐英博,梁栋材,朱尚权,张友尚.The Crystal Structure of Deshexapeptide (B₂₅ - B₃₀) Insulin at 0.25 nm Resolution. *Science in China (Series B)*, 1995, Issue 9.
- [83] 常文瑞,江涛,任重,万柱礼,徐英博,梁栋材,朱尚权,张友尚.0.25 nm分辨率去B链羧端六肽胰岛素的晶体结构研究.中国科学(B辑),1995年,第2期.
- [84] 梁宇英,张友尚.利用甘油醛-3-磷酸脱氢酶启动子分泌表达猪胰岛素前体.药物生物技术,1995年,第4期.
- [85] 骆焕东,丘隆芳,崔大敷,张新堂,郑乐,阮康成,张友尚.(B₂₅-Trp)去B链C端五肽胰岛素酰胺的合成及性质.生物化学杂志,1995年,第4期.
- [86] 张友尚.我国科学家汤飞凡等首次分离沙眼衣原体.生命的化学,1995年,第1期.
- [87] 张友尚.什么是“分子生物学”?生命的化学,1995年,第6期.
- [88] 冯佑民,张友尚.重组人胰岛素研究的回顾和展望.生物工程进展,1996年,第4期.
- [89] 张友尚,胡红明,蔡若蓉,冯佑民,朱尚权,贺潜斌,唐月华,徐明华,许英鎬,张新堂,刘滨,梁镇和.Secretory Expression of α Single-chain Insulin Precursor in Yeast and its Conversion into Human Insulin. *Science in China (Series C: Life Sciences)*, 1996, Vol.39, Issue 3.
- [90] Brange, J., Whittingham, J., Edwards, D., YouShang, Z., Wollmer, A., Brandenburg, D., Dodson, G., and Finch, J. Insulin Structure and Diabetes Treatment. *Current Science*, Vol.72, 1997, Issue 7:470 - 476.
- [91] 杜建国,冯佑民,张友尚.文昌鱼转铁蛋白及转铁蛋白的分子进化.生物化学与生物物理学报,1997年,第3期.
- [92] 冯佑民,张保焰,张友尚,Hiroshi Fukuhara.猪胰岛素前体在酵母 *Kluyveromyces lactis* 中的分泌表达及其转化为人胰岛素.生物化学与

- 生物物理学报,1997年,第2期.
- [93] 张友尚,建议将 Prion 译为朊病毒.生命的化学,1997年,第4期.
- [94] 张友尚,胡红明,蔡若蓉,冯佑民,朱尚权,贺潜斌,唐月华,徐明华,许英镐,张新堂,刘滨,梁镇和.单链胰岛素前体在酵母中的分泌表达及其转变成人胰岛素.中国科学(C辑),1997年,第1期.
- [95] Gong, Q., Wu, J., Qin, L., Yunyu, S., Dafu, C., Laigen, X., and Youshang, Z. Solution Structure of N - terminal Segment of Hepatitis B Virus Surface Antigen Pre - S1. *Science in China (Series C Life Sciences)*, 1998, Vol.41, Issue 5:530 - 541.
- [96] 龚庆国,吴季辉,刘琴,施蕴渝,崔大敷,徐来根,张友尚. Solution Structure of N - terminal Segment of Hepatitis B Virus Surface Antigen Pre - S1. *Science in China (Series C: Life Sciences)*, 1998, Issue 5.
- [97] 龚庆国,吴季辉,刘琴,施蕴渝,崔大敷,徐来根,张友尚.乙肝病毒表面抗原 Pre - S1 的 N 端片段溶液构象研究.中国科学(C辑),1999年,第1期.
- [98] 王燕,梁镇和,张友尚,崔大敷,冯佑民.人胰岛素在甲醇酵母 *Pichiapastoris* 中的分泌表达.生物化学与生物物理学报,1999年,第5期.
- [99] 张友尚.Gunter Blobel 获 1999 年诺贝尔生理学/医学奖.生命的化学,1999年,第6期.
- [100] 张友尚,冯佑民, Guy G. Dodson.从胰岛素研究看等构相互作用在分子识别中的作用(英文).生物化学与生物物理学报,1999年,第1期.
- [101] 张友尚.王所长永远活在我们心中.生命的化学,2001年,第3期.
- [102] 张友尚.老所长永远活在我们心中.科学新闻,2001年,第19期.
- [103] Li, Moyi, Cui, Dafu, and Zhang, Youshang. Isosteric Replacement of A3 Val of Porcine Insulin by Allo-Thr. *IUBMB Life*, 2002, Vol.53, Issue 1:57 - 60.
- [104] Zhang, Y., Whittingham, J. L., Turkenburg, J. P., Dodson, E. J., Brange, J., and Dodson, G. G. Crystallization and Preliminary Crystallographic Investigation of a Low-pH Native Insulin Monomer with

- Flexible Behaviour. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*, 2002, Vol.58, Issue 1:186 – 187.
- [105] Zhou, J.L., Wang, F., Ma, W.S., Zhang, Y.S., Han, B., and Xue, Y.B. Structural and Transcriptional Analysis of S – locus F – box Genes in *Antirrhinum*. *Sexual Plant Reproduction*, 2003, Vol.16, Issue 4: 165 – 177.
- [106] 丁金国,崔大敷,张友尚.B₂₇K –去 B 链 C 端三肽胰岛素的制备、生物活力与自聚合性质(英文).*生物化学与生物物理学报*,2003 年,第 3 期.
- [107] 张友尚.1979 年中国生物化学会成立记事.*生命的化学*,2003 年,第 4 期.
- [108] Guo, X., Shi, J. H., Tang, Z. Y., Cui, D. F., and Zhang, Y. S. Synthesis and Biological Activity of Seleno Sunflower Trypsin Inhibitor Analog. *Chemical Biology & Drug Design*, 2006, Vol.68, Issue 6:341 – 344.
- [109] Whittingham, J. L., Zhang, Y., Zakova, L., Dodson, E. J., Turkenburg, J.P., Brange, J., and Dodson, G. G. I222 Crystal Form of Despentapeptide (B₂₆ – B₃₀) Insulin Provides New Insights into the Properties of Monomeric Insulin. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*, 2006, Vol.62, Issue 5:505 – 511.
- [110] 张友尚.生化与生物技术药物——21 世纪人类健康事业的生力军.*中国天然药物*,2006 年,第 4 期.
- [111] 张友尚.负笈英伦剑桥分子生物学实验室.*生命科学*,2007 年,第 2 期.
- [112] Du, H.J., Shi, J.H., Cui, D.F., and Zhang, Y.S. Insulin Analogs with B₂₄ or B₂₅ Phenylalanine Replaced by Biphenylalanine. *生物化学与生物物理学报(英文版)*, 2008, Vol.40, Issue 2:133 – 139.
- [113] 张友尚.胰岛素生产的回顾与展望.*食品与药品*,2008 年,第 1 期.
- [114] 张友尚.还是定名为“朊病毒”好.*中国科技术语*,2008 年,第 5 期.
- [115] 张友尚.中国生物化学与分子生物学的发展.*生命的化学*,2009 年,第

5 期.

- [116] Zhang, Y. In Memory of Professor Tianqin Cao (Tien-chin Tsao). *Protein cell*, 2010, Vol.1, Issue 6:507 - 509.
- [117] Zhang, Y. S. The First Protein Ever Synthesized in Vitro-a Personal Reminiscence of the Total Synthesis of Crystalline Insulin. *Science China-Life Sciences*, 2010, Vol.53, Issue 1:16 - 18.
- [118] 张威,陈婷,张友尚.向日葵胰蛋白酶抑制剂 SFTI - 1.生命的化学, 2010 年,第 2 期.
- [119] 张友尚.第一个在体外合成的蛋白质——结晶胰岛素全合成的个人追忆.中国科学(C 辑),2010 年,第 1 期.
- [120] Zhang, Y.S. Insulin Research in China and the U.K. *Biochemical Society Transactions*, 2010, Vol.39:1323 - 1326.
- [121] 祁国荣,张友尚.《生命的化学》三十而立.生命的化学,2011 年,第 1 期.
- [122] 张友尚.《Process Scale Bioseparations for the Biopharmaceutical Industry》中译本.食品与药品,2011 年,第 3 期.
- [123] 张友尚.《硫酸软骨素》序言.食品与药品,2012 年,第 5 期.
- [124] 张友尚.《生物学思想发展的历史》介绍.生命的化学,2013 年,第 1 期.
- [125] 张友尚.谈胰岛素的人工合成.生命科学,2015 年,第 6 期.

著作

- [1] 伊凡诺夫.放射性同位素在医学和生物学中的应用.张友尚,等译.北京:人民卫生出版社,1957 年.
- [2] 比贝加.X 射线与 Y 射线的防护.张友尚,等译.北京:人民卫生出版社,1958 年.
- [3] 弗朗克-康拉.病毒的结构与功能.张友尚译.上海:上海科学技术出版社,1964 年.
- [4] Li Zai-ping, Lu Zi-Xian, Zhang You-shang edited. *Retrospect and Prospect in Protein Research*. World Scientific Publishing Co. PTE LTD, 1991.

参考文献

- [1] C肽对糖尿病微血管病变的疗效及重组人 C 肽的新药研发 [EB/OL]. 参见:
<http://www.zs-hospital.sh.cn/kycweb/kyyw/gx.htm>
- [2] Dorothy C. Hodgkin. Chinese Work on Insulin [J]. *Nature*, 1975, Vol.255:103.
- [3] Pessina, A., Luthi, P., Luisi, P. L., Prenosil, J. & Zhang, Y. S. Amide-bond Syntheses Catalyzed by Penicillin Acylase [J]. *Helv. Chim. Acta*, 1988, Vol.71:631 - 641.
- [4] You-shang ZHANG et al. Preparation of [B₂₅ - D - alanine] des - (B₂₅ - B₃₀) - hexapeptide-insulin by a Combination of Enzymic and Non-enzymic Synthesis [J]. *Biochem. J.*, 1983, Vol.215:697 - 699.
- [5] Zhang You-shang. Enzymatic Synthesis of Proteins and Peptides [J]. *Trends in Biochem. Sci.*, 1983, Vol.8:16 - 17.
- [6] 爱因斯坦. 爱因斯坦文集 (第一卷) [M]. 许良英, 等编译. 北京: 商务印书馆, 2009.
- [7] 北京协和医院. 张孝骞 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007.
- [8] 北京协和医院, 湘雅医学院. 张孝骞画传 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007.
- [9] 曹秋平, 崔大敷, 张友尚. 去六肽 (B₂₅—B₃₀) 胰岛素 (DHI) 的酶促合成 [J]. *科学通报*, 1981 (11): 690 - 692.
- [10] 曹秋平, 李秋平, 彭兴华, 张友尚. 不同种属 (鸡与蛇) 胰岛素的研究 [J]. *中国科学*, 1981 (7): 886 - 890.
- [11] 陈常庆, 朱尚权. 肽键的酶促合成 [J]. *化学通报*, 1983 (5): 7 - 12.
- [12] 陈工. 全国四大名中之一在贵阳: 记抗日战争时期在贵阳的原国立十四中 [J].

- 贵阳文史,2000(3):46-49.
- [13] 陈述.中华人民共和国史[M].北京:人民出版社,2009.
- [14] 出席2008中国生物药物创新研究论坛的中外代表参观百奥迈科公司[EB/OL].参见:<http://www.biomics.cn/en2/C%20NEWS081012.htm>
- [15] 崔大敷,范利,张友尚.在蔗糖水溶液中去七肽(B₂₄—B₃₀)胰岛素酰胺(DHpl·NH₂)的酶促合成[J].生物化学杂志,1986(2):33-36.
- [16] 范利,崔大敷,张友尚.在高浓度1,4-丁二醇中酶促合成去B链C端六肽胰岛素[J].生物化学杂志,1985(1):33-36.
- [17] 冯佑民,张保焰,张友尚,Hiroshi Fukuhara.猪胰岛素前体在酵母Kluyveromyces lactis中的分泌表达及其转化为人胰岛素[J].生物化学与生物物理学报,1997(2):129-134.
- [18] 冯佑民,朱菊红,张新堂,张友尚.胰岛素作用原理的研究——VIII.人胎盘细胞膜胰岛素受体[J].生物化学与生物物理学报,1982(2):137-143.
- [19] 龚祖坝.追怀曹天钦教授[J].生命的化学,1995(3):43-45.
- [20] 顾嘉琮,沈绿萍,张友尚,吴纬,李明.中国汉族人胰岛素基因多态性的研究[J].中华内分泌代谢杂志,1987(1):16-18.
- [21] 顾嘉琮,张友尚,高光,唐传业,郑集.不同年龄红细胞(人)的增溶胰岛素受体和胰岛素结合以及依赖于胰岛素的磷酸化反应[J].生物化学杂志,1986(3):13-20.
- [22] 贵州省遵义地区地方志编纂委员会.浙江大学在遵义[C].杭州:浙江大学出版社,1990.
- [23] 贵州省遵义地区地方志编纂委员会.浙江大学在遵义[M].杭州:浙江大学出版社,1990.
- [24] 郭晓强.固相肽类合成的发明者:梅里菲尔德[J].自然辩证法通讯,2010(5):97-104.
- [25] 华益美生物科技公司揭牌[EB/OL].参见:http://www.taicang.gov.cn/art/2011/11/9/art_53_135514.html
- [26] 姬虹.北京地区美国基督教会中学研究(1920—1941年)[J].美国研究,1991(4):116-135.
- [27] 江桥节郎.中国伟大的生化学家曹天钦博士——“原肌球蛋白”先生[J].生物化学与生物物理学报,1999(6):616-618.
- [28] 李沛霖.民国时期“远东第一”——南京永利铔厂[J].文史博览,2010(8).
- [29] 李哲.我国化工教育事业的杰出贡献者——李寿恒[J].化工管理,2012(5):71-74.
- [30] 梁栋材主编.20世纪中国知名科学家学术成就概览(生物学卷)[M].北京:科学出版社,2013.
- [31] 梁宇英,张友尚.利用甘油醛-3-磷酸脱氢酶启动子分泌表达猪胰岛素前体

- [J]. 药物生物技术, 1995(4): 1-7.
- [32] 刘祥云, 等. 生物化学[M]. 北京: 中国农业出版社, 2002.
- [33] 罗卓夫, 孙敬尧. 北京医科大学的八十年[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1992.
- [34] 马烈. 蒋家父子与三青团[M]. 北京: 中国文史出版社, 2007.
- [35] 苗丹国等. 出国留学工作六十年大事记[J]. 世界教育信息, 2009(10): 33-38.
- [36] 上海胰岛素研究小组. 胰岛素结构与功能关系的研究 I: B 链羧端肽段与胰岛素功能的关系[J]. 中国科学, 1972(1): 21-28.
- [37] 宋海娟. 做学问要坚持不懈——访我校双聘院士张友尚[N]. 东华大学学报, 2007-1-1.
- [38] 通讯: 生物技术与医药研讨国际盛会[EB/OL]. 参见: <http://www.bioon.com/trends/news/370637.shtml>
- [39] 王彩云. 京胡在京剧中的伴奏手法[J]. 乐器, 2010(12): 42-45.
- [40] 王镜, 周正荣, 郑林科. 兰州医学院院史(1932—1954—1994)[M]. 兰州(内部发行), 1994.
- [41] 王琼庆, 冯佑民. 胰岛素蛋白质工程研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 1996(5): 402-408.
- [42] 王应睐. 我国重新加入国际生化联合会[J]. 生化通讯, 1980(1): 1-4.
- [43] 吴征铠. 我的一生[M]. 北京: 原子能出版社, 2006.
- [44] 熊卫民, 王克迪. 合成一个蛋白质——结晶牛胰岛素的人工全合成[M]. 济南: 山东教育出版社, 2005.
- [45] 熊卫民. 胰岛素晶体结构测定研究的历程(1965—1972)[J]. 中国科技史杂志, 2008(3): 211-227.
- [46] 徐娟. 试评 1927—1937 年南京国民政府的童子军教育[A]. 纪念《教育史研究》创刊二十周年论文集(10)[C]. 2009: 581-586.
- [47] 许英镐, 林南琴, 张耀时, 张友尚. 鹅胰岛素的分离纯化和一级结构测定[J]. 科学通报, 1982(18): 1142-1143.
- [48] 杨军昌. “文军长征”——浙江大学办学于贵州遵义、湄潭[J]. 教育文化论坛, 2010(6): 封里.
- [49] 张春美. 科学的发现是无法计划的——来自英国分子生物学实验室的启示[J]. 世界科学, 2004(6): 2-4.
- [50] 张春美. 马克斯·佩鲁茨(1914—2002): 科学不是一种平静的生活[J]. 自然辩证法通讯, 2004(4): 86-94.
- [51] 张春杏. 蒋介石“端正军中风气”的励志社[J]. 文史月刊, 2011(7): 46.
- [52] 张新堂, 顾嘉琨, 冯佑民, 张友尚, 潘志耆, 池芝盛. 胰岛素作用原理的研究 VII. 不同种属红细胞胰岛素受体与胰岛素的相互作用[J]. 生物化学与生物物理学报, 1981(4): 385-390.

- [53] 张耀时,曹秋平,张友尚.乌风蛇胰岛素的一级结构[J].中国科学,1981(8):1009-1012.
- [54] 张友尚,丁金国,崔大敷,等.新的单体胰岛素,药物组合物及其制法[P].中国02136107.x,2004-1-21.
- [55] 张友尚,费俭,丁金国,等.B链修饰的单体速效胰岛素,药物组合物及其制法[P].中国200410018495.7,2005-11-23.
- [56] 张友尚,费俭,丁金国,等.胰岛素及胰岛素类似物的基因工程制备新方法[P].中国200410018494.2,2005-11-23.
- [57] 张友尚,费俭,朱尚权,等.单体速效胰岛素及其制法和用途[P].中国200610026236.8,2007-10-31.
- [58] 张友尚,胡红明,蔡若蓉,冯佑民,朱尚权,贺潜斌,唐月华,徐明华,许英镐,张新堂,刘滨,梁镇和.Secretory Expression of α Single-chain Insulin Precursor in Yeast and its Conversion into Human Insulin [J]. *Science in China (Series C: Life Sciences)*. 1996, Vol.39, Issue 3:225-233.
- [59] 张友尚,李默漪,崔大敷,等.单体胰岛素的制备方法[P].中国98110912.8,1999-3-17.
- [60] 张友尚.毕生从事生物化学与分子生物学研究的回顾[A].杨敬东主编.三湘院士科学人生自述集[C].长沙:湖南科学技术出版社,2010:187-191.
- [61] 张友尚.第六届国际内分泌会议及澳大利亚观感[J].生化通讯,1980(3):1-5.
- [62] 张友尚.第一个在体外合成的蛋白质——结晶胰岛素全合成的个人追忆[J].中国科学:生命科学,2010(1):8-10.
- [63] 张友尚.负笈英伦剑桥分子生物学实验室[J].生命科学,2007(2):112-113.
- [64] 张友尚.老了仍要“好好学习,天天向上”[N].新民晚报,2002年1月9日.
- [65] 张友尚.胰岛素生产的回顾与展望[J].食品与药品,2008(1):1-3.
- [66] 张友尚.忆慕尔教授访华[J].生命的化学,1986(6):35-38.
- [67] 张友尚.中国生物化学与分子生物学的发展[J].生命的化学,2009(5):619-624.
- [68] 赵厚颯.雅礼与中国:雅礼会在华教育事业研究(1906—1951)[M].济南:山东教育出版社,2008.
- [69] 中国国际多肽学术会议[EB/OL].参见:<http://www.labbase.net/Brand/BrandMode.aspx?BrandID=4733>
- [70] 中国科学院北京动物研究所内分泌室胰岛素组、中国科学院上海生物化学研究所胰岛素组.Studies on the Mechanisms of Insulin Action I. Interactions of Insulin and its Analogs with Insulin Receptor[J]. *Scientia Sinica*, 1974, Vol.17, issue 6:779-792.
- [71] 中国科学院上海生物化学研究所志编纂委员会.中国科学院上海生物化学研究所志(1950.05—2000.05)[M].上海,2008(内部发行).

- [72] 中国科学院院士张友尚受聘我校“双聘院士”[EB/OL].参见:<http://www2.dhu.edu.cn/dhuxxt/xinwenwang/shownews.asp?id=4036>
- [73] 中国人民政治协商会议北京市委员会文史资料委员会.抗战纪事[C].北京:北京出版社,1995.
- [74] 中国人民政治协商会议北京市委员会文史资料研究委员会.文史资料选编(第31辑)[C].北京:北京出版社,1986.
- [75] 朱尚权,李光地,曹秋萍,张友尚,鲁子贤.胰岛素结构与功能关系的研究——去B链羧端六肽胰岛素类似物的制备及它们的生物活性[J].中国科学,1973(1): 53-58.
- [76] 朱尚权,李桐芬,曹秋平,张友尚.胰岛素结构与功能关系的研究——IV.B₂₂—精氨酸的改变对胰岛素生物活性的影响[J].生物化学与生物物理学报,1979(2): 159-168.

后 记

2011年底,上海市科协的瞿建华老师找到我,问我是否有兴趣参加“老科学家学术成长资料采集工程”。当时我的教学任务非常繁重,而且当年申请成功的国家社会科学基金项目进展缓慢,一时之间还有点犹豫。后来,考虑到自己毕业于科学史专业,而这个课题就是与科学史直接相关的,为了多积累一些实践经验,我应承了下来。

2012年3月起,我对张友尚院士及其同事进行了访谈,之后着手传记与年表的写作。在采访与写作的过程中,我逐渐被张友尚院士丰富的人生经历与独特的人格魅力所吸引,他对科学研究的痴迷也深深地感染了我。

上海生化与细胞所俞映彬老师、秦正葳老师为访谈的顺利进行以及传记的写作提供了大量帮助。俞映彬老师自己的工作本来就非常繁忙,课题组的工作都是分外之事,但是,当笔者提出所需资料时,她总是不厌其烦地尽快给予提供,令笔者非常感动。秦正葳老师在院士联络、工作协调等方面做了大量工作,她对工作的细致、认真与热情是采集工程顺利完成的重要保证。

特别感谢传记审稿专家提出的许多中肯的修改意见。感谢上海市科协瞿建华老师,他为本项目的顺利开展给予了许多帮助。东南大学硕士生黄琴、杨罡为整理访谈文字稿做了大量艰苦细致的工作,在此一并表示深深的

谢意。

可以说,本传记是课题组成员集体努力的结晶。本课题负责人是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王恩多院士。本传记执笔人是杜严勇,传记中的不当之处自然由执笔人负责,恳请各位读者、专家批评指正。

杜严勇

2015年4月于上海

老科学家学术成长资料采集工程丛书 已出版(50种)

- 《卷舒开合任天真:何泽慧传》
《从红壤到黄土:朱显谟传》
《山水人生:陈梦熊传》
《做一辈子研究生:林为干传》
《剑指苍穹:陈士橐传》
- 《此生情怀寄树草:张宏达传》
《梦里麦田是金黄:庄巧生传》
《大音希声:应崇福传》
《寻找地层深处的光:田在艺传》
《举重若重:徐光宪传》
- 《情系山河:张光斗传》
《金霉素·牛棚·生物固氮:沈善炯传》
《胸怀大气:陶诗言传》
《本然化成:谢毓元传》
《一个共产党员的数学人生:谷超豪传》
- 《魂牵心系原子梦:钱三强传》
《往事皆烟:朱尊权传》
《智者乐水:林秉南传》
《远望情怀:许学彦传》
《没有盲区的天空:王越传》
- 《含章可贞:秦含章传》
《精业济群:彭司勋传》
《肝胆相照:吴孟超传》
《新青胜蓝惟所盼:陆婉珍传》
《核动力道路上的垦荒牛:彭士禄传》
- 《行有则 知无涯:罗沛霖传》
《为了孩子的明天:张金哲传》
《梦想成真:张树政传》
《情系梁菽:卢良恕传》
《笈草释木六十年:王文采传》
- 《探赜索隐 止于至善:蔡启瑞传》
《碧空丹心:李敏华传》
《仁术宏愿:盛志勇传》
《踏遍青山矿业新:裴荣富传》
《求索军事医学之路:程天民传》
- 《妙手生花:张涤生传》
《硅芯筑梦:王守武传》
《云卷云舒:黄土松传》
《让核技术接地气:陈子元传》
《论文写在大地上:徐锦堂传》
- 《一心向学:陈清如传》
《许身为国最难忘:陈能宽》
《钢锁苍龙 霸贯九州:方秦汉传》
《一丝一世界:郁铭芳传》
《宏才大略 科学人生:严东生传》
- 《铃记:张兴铃传》
《寻找沃土:赵其国传》
《虚怀若谷:黄维垣传》
《乐在图书山水间:常印佛传》
《碧水丹心:刘建康传》