

● 庆祝邹承鲁教授 70 寿辰 ●

邹 承 鲁 传

赵 康 源

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)



邹承鲁教授近照

邹承鲁教授的祖籍是江苏无锡, 1923 年 5 月 17 日生于青岛。高中毕业后, 考上了西南联合大学(在抗日战争时期, 由北京大学、清华大学和南开大学联合组成)化学系。在西南联大的四年为他终身从事科学工作奠定了良好的基础。邹承鲁很早就对生命现象非常有兴趣, 并且相信解决生命现象的关键应该从化学入手。因此, 在 1946 年报考英庚款公费出国留学并以第一名被录取后, 很自然地挑选了学习生物化学, 投师于剑桥 (Cambridge) 大学著名生物化学家 D. Keilin 教授。他在剑桥的第一个研究题目是用蛋白质水解酶水解细胞色素 c, 研究后者的结构与功能关系。论文在英国的《Nature》杂志上发表后, 一直到最近还偶而在文献上被引用。这一时期, 他一共发表了 7 篇论文, 其中较有意义的是否定了当时的一个流行的说法, 即细胞色素 b 和琥珀酸脱氢酶是同一物质, 和证明细胞色素 c 在与线粒体结合及游离时的性

质的不同。

他在 1951 年回国到中国科学院上海生理生化研究所工作后, 把对琥珀酸脱氢酶的兴趣带回到上海, 和王应睐教授及汪静英同志合作, 进行了这个酶的提纯。他们的方法经过一些人的改进, 现在仍然是纯化这个酶的常用方法。接着又发现虽然酶的吸收光谱表明它含有黄素, 但是用常规方法不能把它和酶的蛋白部分分离开来。后来他们发现这是由于辅基通过共价键和蛋白质部分结合的原因, 这在当时是没有先例的。除琥珀酸脱氢酶外, 他的研究组还对呼吸链——细胞色素系统作了一些有价值的工作。

邹承鲁在 1957 年为了响应帮助党整风提出了三条意见, 即科学院应该由科学家领导, 导师和学生应该允许有相互选择的权利, 和不要歧视有海外关系的同志。当时这些意见曾被错误地上纲批判。文化大革命后, 他很高兴地看到, 这些意见都逐渐成为党的政策, 并且十年来的实践已经充分证明, 这些政策对我国科学的发展起了十分良好的作用。

在 1958 年开始的大跃进对科学界也产生了深刻的影响。和全国一样, 在上海生物化学所也热烈地讨论了怎样打破常规, 做出惊人的工作来。当时胰岛素的氨基酸顺序刚被阐明, 人工合成第一个蛋白质——胰岛素, 一经提出, 立即引起了人们极大的热情。随后北京大学、

邹承鲁教授是我国杰出的生物化学家, 是一位卓有成就、在国际上享有盛誉的科学家。他现任中国科学院生物学部主任、学部主席团成员和执行委员会成员。今年 5 月 17 日是邹承鲁教授 70 寿辰。本刊特约生物大分子国家重点实验室赵康源研究员撰写此文, 以资庆贺。

——本刊编者

科学院上海有机化学所也参加了协作。

他在当时也是胰岛素全合成的热情支持者之一,并领受了胰岛素 A 及 B 链拆合的任务,担任了这个课题的组长。胰岛素是由两条肽链通过二硫键连接而成。决定人工合成胰岛素方案的关键问题就是首先要决定是否能先分别合成 A, B 两条肽链,然后再通过氧化形成胰岛素。到 1959 年他们已经能通过把还原的胰岛素 A, B 链重新氧化,恢复胰岛素活性的 10%。仔细研究了重合成条件之后,他们很快就把重合成产率提高到 50%。当时的实验条件不但为后来国内外的研究所证实,并曾被用来从以基因工程方法得到的两条链生产胰岛素。

胰岛素的全合成终于在 1965 年完成。当对全合成产物进行生物活性测定时,确实是一个激动人心的时刻。只有与最后的测定直接有关的人员才能进入测定室。当一个个小白鼠在第一个人工合成的蛋白质的作用下产生惊厥反应时,人们都情不自禁地欢呼起来。这个工作 1965 年在《中国科学》以简报发表,全文在 1966 年发表,《科学通报》为此出了专刊。工作实际上分成三部分,胰岛素 A 及 B 链的拆合, A 链的合成及 B 链的合成。第一和第三部分完全是由上海生物化学研究所承担的,而 A 链的合成则由有机化学研究所和北京大学化学系共同完成。这个工作后来得到国家自然科学基金一等奖。

酶的结构与功能关系一直是他最感兴趣的问题之一。但早年用蛋白质水解酶水解细胞色素 c 的经验告诉他,酶活性部位的基团虽然在空间上必然是聚集在一起的,但在氨基酸顺序上却不一定邻近,而可能是分布在肽链的不同部位。他想用化学方法改变侧链基团的化学性质会对说明酶作用必需的侧链基团有所帮助。对文献进行查阅的结果,出乎意外地发现虽然已经有不少人对这个问题进行过研究,但都没有深入到必需基团的修饰和酶活性丧失的定量关系上。因此,虽然文献上有不少报道,有的也提供了足够的定量数据,但却没有对必需基团数得出应得的结论,有时甚至得到错误的结论。

当他对这个问题开始研究之后,看到 Ray

和 Koshland 在 1961 年发表的论文,对必需基团的修饰和酶活性丧失的动力学关系进行了研究,根据二者一级反应速度常数的比较,得到必需基团数的结论。这一方法无疑是对必需基团研究的一个重要贡献,但也有不足之处。首先修饰和酶活性丧失反应不一定都是一级反应,特别在修饰剂不过量时尤其是如此。其次,在修饰剂过量时反应可能极快,修饰和酶活性丧失的反应速度常数都不易求出。他用统计学的方法得到了必需基团的修饰和酶活性丧失的定量关系并根据不同情况得出了一系列公式。根据这些公式,就可以对实验结果进行处理得出关于必需基团数的必要结论。论文在 1962 年发表于《中国科学》后,当时并没有得到国际上的重视,70 年代以后才逐渐被国际上所引用。后来又被收入一些教科书和专著。公式,方法和作图法分别被称为邹氏公式,邹氏方法和邹氏作图法,现已成为国际上通过侧链基团化学修饰和酶活性丧失定量关系来确定必需基团数的主要方法。这项工作后来获得 1987 年国家自然科学一等奖,和 1989 年度的陈嘉庚生命科学奖。

他在 1978—1983 年担任中国科学院生物物理研究所的副所长,分工负责这个所的分子生物学方面的工作。从这个时期到现在,经过许多同志的努力,这个所陆续在这个领域取得了一系列的高水平成果,逐渐在国内和国外的学术界都占领了一席之地。1980 年他被选为中国科学院学部委员,从 1978 年起担任全国政协第五、六、七届委员,八届政协常委。1982—1985 年担任过当时刚建立的,由中国科学院主管的自然科学基金会生物组的组长,后又担任国家自然科学基金委员会的委员。除其他兼职外,还担任国务院学位委员会委员。

从 1951 年回国,一直到 1976 年这 25 年中,由于各种政治运动陆续不断,大约只有不到 10 年的时间是可以做些研究工作的,这十年也不是连续的,而是断断续续的。并且由于不断受到所谓脱离实际的指责,很少理直气壮做一些有意义的基础研究工作。可是到他有可能不

间断地做他所喜爱的基础研究工作时,他已经 54 岁了。并且 1977 年刚恢复工作时,由于经费困难和实验室条件的限制,还不能根据重要性和他自己的专长进行工作。

文化大革命后他的第一项工作是发现甘油醛-3-磷酸脱氢酶在一定条件下,经紫外光照有一新的荧光衍生物生成。文章在 1979 年英国的《Nature》上发表,距离他的第一篇论文在这个杂志发表正好是 30 年。就他所知,这也是第一篇完全在国内完成的工作在一家西方最重要的杂志之一发表的论文。这个工作后来得到 1986 年中国科学院的科技进步一等奖。

由于不但对于酶的作用机制以及代谢途径研究的重要性,而且在药物筛选及毒物防治方面也有密切关系,酶的抑制作用及其动力学一直是一个受重视的问题。但是,在几乎所有的酶动力学教科书中,都极少讨论酶的不可逆抑制作用动力学。实际上无论在上面提到的基础和应用两方面,酶的不可逆抑制作用研究都至少和酶的可逆抑制作用同样重要。他的不可逆抑制作用动力学论文于 1965 年用中文在《生物化学与生物物理学报》上发表,本来是应该译成英文投《中国科学》发表并进行实验来验证上述理论是否正确。但那时文化大革命即将到来,做实验验证及用英文发表的事就都完全谈不上了。因此,文章发表后完全没有受到国际上同行的注意。一直到 1981 年,他在北京的实验室条件有了相当的改善之后,才有机会进一步研究这个问题,并完成了用胰凝乳蛋白酶对 16 年前提出的方程进行实验验证的工作、论文于 1982 年在《Biochemistry》发表,并压缩了 16 年前那两篇论文的理论部分作为该文的附录同时发表。在短短的几年中这个理论和方法都受到国际上的重视,所提出的方法也已经得到了国际同行的广泛应用。这一工作获 1990 年中国科学院自然科学一等奖。

虽然由 A 及 B 链重组胰岛素并得到较高产率的结果早已被国际上一些实验室所证实,并且已经在用基因工程方法生产胰岛素中得到应用。但是一直到最近,一些作者在他们的综述

和教科书中,仍然认为从 A 及 B 链重组胰岛素只能得到以随机方式连接二硫键所能得到的产率,因此在 A 及 B 链中也不含有胰岛素的结构信息。他们的错误是在计算以随机方式连接二硫键所能得到的产率时,只考虑了 A 及 B 链各有一条时的 12 种异构体,但是在从 A 及 B 链重组胰岛素时还可能生成分别只有单独的 A 或 B 链的氧化产物,以及含有 A 或 B 链各不只一条的氧化产物,其总数是无穷的。如果完全以随机方式连接二硫键,所能得到的产率将接近于零。邹承鲁教授 1982 年重新研究这个问题后从实验中证实,和理论计算相符,在变性剂盐酸胍或十二烷基硫酸钠中使 A 及 B 链完全变性时,从还原型链的氧化也只能得到极低的产率。

邹承鲁教授的研究组首先用一些物理化学方法说明(和当时文献上的一般意见不同),单独 A 或 B 链本身就具有一定的二级结构,在溶液中二者按一定的方式相互作用正确配对,从而导致重组胰岛素时的较高产率。和胰岛素相似,用简单的交联剂连接 A 及 B 链的交联胰岛素,也可以把二硫键错接的产物以很高的产率生成二硫键正确连接的交联胰岛素。和胰岛素原中的 C 肽不同,在这些简单的结构上很不同的化学交联剂中是不可能含有结构信息的,因此,结构信息只能存在于胰岛素的 A 及 B 链之中。

虽然文献上有很多关于蛋白质变性和复性过程中构象变化的研究,但一般都忽略了构象变化和活性变化的比较。他认为这方面的工作将会开辟用实验方法研究蛋白质的空间构象和生物活性关系的新领域。他首先选择的是肌酸激酶,研究它在胍和脲变性时的构象和活性的变化,发现在低浓度变性剂下,酶活性大部分丧失时,用差吸收,荧光,圆二色,光散射等物理化学方法,还观察不到任何构象变化。测定反应速度的结果更表明,失活反应比构象变化快一千倍以上。在排除了失活是由于简单的变性剂抑制,或者是由于二聚体的酶解聚所引起的可能性之后,他得到了酶的活性部位处于酶分子的局部并且由较弱的键所维系因而柔性较高的

结论。他更进一步推断,酶活性部位的柔性恰恰是酶表现活力所必需的。后来又选择了一些不同类型的酶进行实验都得到了类似的结论。

为了最终解决抑制和构象变化的问题,又进行了热变性的研究。选择的又是甘油醛-3-磷酸脱氢酶。结果无论是胍还是热变性,都存在一个快失活阶段,此时用圆二色性及光散射等方法,都还完全观察不到酶分子的伸展或解聚。由于热变性时完全没有可能做为抑制剂物质的存在,也就不存在快相失活是抑制作用的可能性。酶的失活只能是由于在整个酶分子还没有受到明显影响以前,在活性部位发生的构象变化所引起。现在酶的活性部位处于分子的柔性区域的观点,也已经逐渐为国际生物化学界所接受,并被广泛引用。这个工作也获得了1989年中国科学院自然科学一等奖。

文化大革命后,由于开放政策的实现,他恢复了和西方朋友的来往。1979年,王应睐和他参加了在加拿大 Toronto 举行的第11次国际生物化学大会,经过磋商,终于找到了使我国的生物化学学会恢复在国际生物化学联合会中的席位并使台湾同行能留在该会的方式。这个方式,后来也为国际科学联合会所属的许多国际性学会联合会所采用,为我国海峡两岸科学界同行一起参加国际会议创造了条件。

1981年应老朋友 Vallee 的邀请,他在美国哈佛大学担任了近一学年的访问教授。在1986年他被聘为美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)的 Fogarty 研究员。这一职位也被认为是一种荣誉。在国外同行给予他的荣誉中,还包括他被选举为民主德国科学院的国外院士,和美国生物化学和分子生物学的荣誉会员。

1978年以来,他曾担任过一些国内外的以

及国际性的重要科学期刊的编委或顾问编委,他认为担任重要期刊的编委并适当承担审稿工作并不是一种负担,而是开拓眼界和了解国内外最新学术动态的一个很好的机会。

邹承鲁喜爱研究工作,认为探索未知的事物是一种极大的乐趣。迄今为止,已在国内外重要刊物上发表研究论文130余篇。他认为在头脑清楚,身体健康的时候,放弃他所热爱的科学研究工作,过退休生活是不可思议的。

了解邹承鲁的人都知道,他喜欢直言不讳,因此得罪了不少人。他一贯坚持,科学上的是非只能靠科学家集体的评议,最终只能依靠长期科学实践的考验来判断。坚决反对用行政手段决定科学的是非。他特别反对科学界的某些人以不正当的方式谋求名利。他认为,科学上的荣誉,只能靠从踏实的工作中所取得的成果,从在科学期刊上公开发表的论文,逐渐取得国内外科学界的承认。决不能靠向领导自我宣传,或利用报纸或其它新闻媒介,谋求廉价的新闻价值。

中国科学院1985年设立开放实验室,邹承鲁所在的分子酶学开放实验室是第一批成立的。后来和梁栋材及杨福愉教授的研究集体一起申请并得到批准于1989年成立生物大分子国家重点实验室。邹承鲁担任第一届实验室主任。

由于他对生物化学的重要贡献,获1992年第三世界科学院奖。在1992年的中国科学院学部大会上被选为生物学部主任、学部主席团成员、执行委员会成员。

他对生物化学的贡献已经载入史册。他应外国朋友邀约他所撰写的自传,已在有影响的国际性丛书,“综合生物化学”中生物化学史部分第三册(总第37卷)上发表,是我国生物化学家在此丛书上发表自传的第一人。