

## 杰出的微生物育种专家宋友礼\*

宋友礼, 1929年3月13日生于福建省闽侯县南屿镇江口村大福厝, 2017年8月18日卒于上海市。

宋友礼出生在世代农民家庭。他的祖父早逝, 留下子女七口, 他的父亲为长子, 靠种田养活不了一家人, 生活异常困难, 叔叔和多名兄弟被迫从小离家, 漂洋过海到日占台湾岛打工。他少年时在江口村于种地打工的间歇艰难地完成了小学学习, 又作为工读生, 在福州私



宋友礼遗像  
(1929-2017)

测定等, 由该所抗生素室主任、他的校友郑昌亮(1922-2009)负责指导, 1955年回到筹建办后担任培训工人工作。1956年由轻工业部调往筹建中的上海医药工业研究院, 参与筹建抗生素研究室, 他在副主任刘璞领导下工作。从此, 他在这个科研机构从事微生物遗传育种科研工作37年, 历任技术员、副研究员和研究员, 1959年曾下放农村参加劳动锻炼, 1993年退休。他曾担任过中国药学会上海抗生素分会理事, 在职期间和退休以后, 曾被聘请为山西省微生物研究所、江苏省微生物研究所、浙江海正药业、浙江新昌药厂、福州抗生素厂、江西瑞丰生化厂等单位顾问, 先后获得上海化工局和上海市医药局先进工作者荣誉称号。1992年获国务院特殊津贴。他是中国致公党党员。

1960年, 我国从苏联引进红霉素研究用菌种2577号菌株, 它的发酵单位很低, 难以用于生产。为提高其生产性能, 宋友礼被院领导从他下放劳动的农村调回从事该菌株的选育工作。经过查找文献和仔细观察该产生菌的形态和考察其培养基成分, 他发现培养基中的氮源易引起菌种产生抗生素能力退化, 改变培养基即解决了部分菌种的退化与再生问题, 反复筛选3次, 选育出红霉素高产菌株2135, 投产成功。事后遵院长童村(见《微生物学报》第48卷第10期)之嘱, 写了一篇论文: “红霉素产生菌的退化与再生”。宋友礼把这种筛选与当时惯用的随机选育相较而称之为“推理选种”(Rational selection)。他持续多年关注与参与红霉素产生菌的育种工作, 1990年代初他发表过“高产株SIPI 2-13的推理选育和工业生产”一文, 报告了他和合作者一起, 依据红霉素的化学结构、合成途径与代谢调控的原理, 获得产生价高达8000单位/毫升红霉素高产菌株的工作。

1963年童村介绍宋友礼从张为申(见《微生物学报》第55卷第6期)处得到一株产灰黄霉素的菌株, 要求他尽快选出高产株投产。他开始从有关专利报告寻找途径, 收效甚微, 后来他发现该菌株在含氯培养基中产生的灰黄霉素才有抗菌活性, 认为这是抗生素分子结构与抗菌效应中存在某种必然联系, 于是使用氯化锂作为诱变剂处理灰黄霉素产生菌, 连续筛选后获得高产菌株UL-327, 稳产高产, 未经中试即去工厂用40吨发酵罐投产, 效价达到每毫升1万多单位。1966年他曾在化工部召开的育种研讨会上介绍了氯化锂作为诱变剂的效果, 被不少育种工作者仿效。后来他又采用杂交育种的方法对该生产菌株进行改良, 得到稳定的重组体菌株rt-18, 依然未经中试即直接用于批量生产, 效价达到25000单位/毫升。这种育种方法也先后应用到金霉素、灰黄霉素和丝裂霉素产生菌的育种工作中, 产生了显著的经济效益。

\*本文写作是在传主为作者提供的回忆文章, 以及上海医药工业研究院党委编写的《长者事》及《中国抗生素60年》中传主发表的文章基础上完成的, 感谢传主家属及传主学生朱皖宜先生的大力帮助。

在 20 世纪 80 年代, 在抗生素育种中依据结构与功能的知识从事菌种选育并取得突出成绩的, 宋友礼可能是较突出的, 他自己把这种认识总结为“构-效”关系育种新技术。

1969 年, 由上海第三制药厂、上海医药工业研究院、复旦大学、上海科技大学等组成赤霉素发酵生产攻关协作课题组, 宋友礼被指定负责选育高产菌种。类似的研究从 1958 年开始在我国多个单位断续进行过研究, 但进展不大。宋友礼采用了所谓“半饥饿培养法”, 使该菌株又厚又硬的菌丝体细胞壁, 长得既薄又脆, 然后将其磨碎过滤, 在显微镜下挑出接近单细胞的微细片段进行诱变, 得到 4303 号高产菌株, 再通过反复试验得到稳产高产的菌株。使其发酵单位提高 3-4 倍, 终于成功投产。类似的方法也被宋友礼应用在核黄素产生菌的选种过程中, 该菌种由于生产性能极易退化而使生产者打算放弃, 他采用连续切取菌丝末端生长点的手段分离纯种, 获得高产突变株, 使其生产性能得以稳定。

1974 年, 宋友礼受童村指示, 他曾参与解决杀假丝菌素(Candidicin)产生菌生产性能退化问题, 他在短期内获得了生产能力增加 3.5 倍的菌株, 同时还发现了一种新化合物, 后来被命名为“克念菌素(Cannitracin)”, 目前已投产, 用作抗真菌感染药品。

1981 年宋友礼任江苏省微生物研究所顾问期间, 生产庆大霉素的菌株中出现的一个新组分, 他力排众议, 坚持主张进行开发研究。经过几年的工作, 指导该所科研人员研制成功抗感染药物小诺霉素(sagamycin), 填补了国内空白。与此同时, 绍兴药厂在生产制霉菌素时也出现类似问题, 他又从中开发出制霉菌素的另一组分, 生产出抗霉菌药物制霉素。

宋友礼从事半个世纪的微生物遗传育种工作, 前 30 年在工作岗位上全力以赴, 后 20 年在全国多处近 20 家企业指导工作, 即使年逾八十, 还经常接待登门请教者, 在家中遥控求教者的实验。他一生中工作中涉及  $\beta$  内酰胺类抗生素、氨基糖苷类、大环内酯类、四环素类、多烯类、聚醚类等数十种抗生素的产生菌选育; 丝裂霉素、螺旋霉素和多粘菌素等产生菌的选育都取得良好结果, 有些菌种当时的生产性能可能是国内最好的。他的选育工作还涉及维生素、氨基酸和植物生长激素等的产生菌, 他处理过的微生物种类几乎涵盖了各类应用微生物类群。他曾为王岳主编的《抗生素》一书撰写了“抗生素产生菌选育”一章, 在全国多所高等院校和工厂讲课, 他的实验室曾接受过大量各地工厂技术人员进修, 受惠于他的人比比皆是。由于宋友礼的工作成绩突出, 一生曾多次获得奖励: 1964 年土霉素生产工艺研究获得化工部成果三等奖; 1965 年红霉素生产工艺研究获得化工部成果三等奖; 1977 年克念菌素生产工艺研究获得上海科技进步奖; 2006 年, 赤霉素产生菌高产菌株原生质体诱变筛选及发酵工艺的研究获得江西省科学技术二等奖。

宋友礼自幼靠勤学苦读和社会帮助, 完成了大学学业, 在著名的高校受到了基础知识和基本实验技能的培养; 参加工作后又凭借自己良好的知识基础和优秀专家的精心培养, 为他毕生从事微生物育种工作奠定了基础。他在大学时代曾希望从事“大脑两半球高级神经活动”的理论研究, 终于服从了国家的需要, 参加了有关医药的应用型研究。他在晚年曾回顾说: “我珍惜工作, 尽管工作转行, 但有生物的“生老病死”的共性基础知识, 做工业微生物育种有浓厚的兴趣, 原因有二: 1、微生物产生各种抗生素, 治病救人, 国家人民都需要。2、微生物生活史极短, 试验材料易得, 成本低, 一本万利, 出成果贡献大。这促使我专心致志研究工业微生物育种于一生。”

宋友礼的座右铭是: 双手万能、手脑并用, 选种奇迹, 我来创造。他能熟练地阅读英俄法日文献, 一生坚持紧跟国际动态。他把自己的工作时间称为“三三制”, 即阅读文献、实验和实验后整理、实验操作各占 1/3 时间。他善于根据最新的学科进展设想自己的工作, 因而常突破常规进行试验, 因而被同事们称为“开无轨电车”, 例如 1957 年就曾主动研制摇瓶机。在未取得成果时常受到指责, 斥之为“个人奋斗、白专”, 但他与人为善, 与世无争, 低头搞科研, 不闻窗外事, 认为戏法人人会变, 各有巧妙不同, 毕竟取得了多次突破与创新。在基因操作尚未问世或成熟的 20 世纪, 他根据化学结构与合成代谢途径的调控理论知识提出的“推理育种”和“靶向育种”, 体现了他的创新思维, 而在生产实践中屡屡收效, 为多家企业创造了大量效益, 为国家增加了药物品种, 更显得难能可贵。

(青宁生供稿)