世界首次人工合成蛋白质——牛胰岛素“攻关记”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/28765.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

世界首次人工合成蛋白质——牛胰岛素“攻关记”。

1965年9月17日清晨，杜雨苍从实验室走了出来，即将宣布一项极重要的实验结果。在此之前，他刚刚完成了最后一个关键步骤，成败在此一举。

这位中国科学院生物化学研究所(以下简称生化所，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心前身之一)的研究员高高举起一支试管，逆光细看，那是人工合成牛胰岛素结晶的闪光。把产物放在显微镜下，只见相互独立的六面体晶体如钻石般闪闪发光、晶莹透明——和天然牛胰岛素结晶一模一样。

“我看到了，完美的结晶，我们成功了!”随着杜雨苍的这声欢呼，狭小的实验室内外一时沸腾起来。

接着，需要测试这些结晶能否像天然胰岛素那样引起动物的降血糖反应。在人们紧张的注视下，小白鼠跳了起来——这是体内胰岛素过量导致血糖过低而引发的惊厥反应，证明人工合成牛胰岛素具备与天然牛胰岛素同样的生物活性。这意味着，历时近7年的牛胰岛素人工合成研究工作终于获得成功。在漫长的国际竞争中，中国终于走在了人工合成蛋白质的最前列。

这一次的欢呼，比看到结晶时更加热烈、更加尽兴，经久不息……

1“合成一个蛋白质”

1958年夏天，在生化所的一次高级研究人员会议上，时任生化所所长王应睐等科学家正就下一阶段工作提案展开热烈讨论。

每位科学家都想为祖国作出大贡献，但究竟什么样的贡献才算大呢?攻克肿瘤、放射生物学、生物结构等基础理论研究方面的课题一项项被否决了，现场一时陷入僵局。

直到一个声音响起——“合成一个蛋白质”。

会议室骤然安静，每个人都明白这7个字背后的分量。在那个年代，世界上还没有任何国家成功合成过蛋白质。如果能人工合成一个有生物活性的蛋白质，就会向着人工合成生物大分子进而重组出生命细胞的宏伟目标迈进一步。

早在生化所成立之初，王应睐就已搭建了一个生化领域的顶尖科研团队，先后争取到邹承鲁、曹天钦、张友端、王德宝、钮经义、沈昭文及周光宇等一大批生化领域专家的支持。强大的人才体系为人工合成牛胰岛素提供了重要条件。

王应睐的学生王恩多回忆：“ 王先生拥有非常好的眼光，争取到的科学家都是能够开创一个学科新领域的领军人才，就是帅才。光有帅才还不行，王先生又在国内培养了一批将才，组成一个个科研团队开展工作。 ”

高级研究人员会议后，“ 合成一个蛋白质 ”的设想转到全体科研人员的讨论会上，振奋了在场的所有年轻人。

随后，在中央领导的支持下，“ 人工合成蛋白质 ”被列入全国1959年科研计划(草案)，代号“ 601 ”，意为“ 六十年代第一大任务 ”。

由此，中国的人工合成蛋白质项目拉开了序幕。

2 从零开始，“ 五路进军 ”

毫无悬念，科学家们首先选中的合成蛋白质目标是胰岛素。

不同动物来源的胰岛素，化学结构也存在差异。牛胰岛素是当时唯一被阐明化学结构的蛋白质，也是分子量最小的具有生物功能的蛋白质。1955年，英国化学家弗雷德里克·桑格完成了牛胰岛素的一级结构测序工作，并因此获得1958年诺贝尔化学奖。

可以把牛胰岛素想象为一串珍珠项链，它由17种、51个氨基酸构成。这些氨基酸通过形成肽键按一定顺序连接成A、B两条链，其中A链有21个氨基酸、B链有30个氨基酸，而两条链之间通过两个二硫键相连，A链内部还有一个二硫键。

它不大，也不算复杂，但国际著名学术期刊《自然》发文断言：“ 合成胰岛素将是遥远的事情。 ”

这是因为胰岛素分子的全合成涉及200多步化学反应，还需要先制备氨基酸和相关试剂，再按照一定顺序把氨基酸连接起来，合成为具有生物活性的整体。任何一步反应产物不纯，都会影响下一步的合成与最终的结果。

王应睐盘点了自己手里的“ 兵马 ”和“ 粮草 ”，发现所里找不到几个有多肽合成经验的人才，仪器设备几乎完全空白，就连合成胰岛素所需的原料——氨基酸也非常匮乏。

上世纪50年代，国内只能生产纯度不高的甘氨酸、精氨酸、谷氨酸3种氨基酸，其余14种均需进口。而贵重品种的氨基酸每克数十元，比黄金还贵。

在此背景下，生化所在中国科学院的指导下于1958年底组建东风生化试剂厂。这是我国第一个专门生产氨基酸的工厂，结束了国内不能自制整套氨基酸的历史。



▲东风生化试剂厂的工作人员正在制备合成胰岛素用的氨基酸。

次年1月，胰岛素人工合成工作正式启动。

生化所组建了以副所长曹天钦为组长的五人领导小组，采取“五路进军”“智取胰岛”的方案，即有机合成、天然胰岛素拆合、肽库、酶激活和转肽分别由相关专家主导。北京大学有机教研室负责胰岛素A链合成，生化所负责胰岛素B链合成和A、B链拆合。

没过多久，生化所天然牛胰岛素拆合小组通过多次拆合天然胰岛素二硫键试验，将拆合产物的生物活性提高到0.7%至1%。该结果汇报给王应睐后，他的第一反应是确认数据是否稳定、是否存在偶然性，并一再叮嘱组员，要在现有基础上多加验证，进一步巩固试验结果。经过反复摸索，当年10月前拆合后的生物活性进一步稳定恢复到原有活力的5%至10%。

此前学界普遍认为，天然胰岛素的二硫键被拆开、重新组合后，无法重现生物活性。而生化所天然牛胰岛素拆合小组组长、研究员邹承鲁和组员杜雨苍等人创建的重组方法实现了零的突破，被国际科研界誉为“杜-邹法”。

与此同时，生化所研究员钮经义、龚岳亭所在的合成小组也取得了进展，不但掌握了多肽合成的多种技术，还能将8个氨基酸连成8肽。

然而，更大的困难还在前方等着他们。



▲龚岳亭(左)、钮经义(中)、杜雨苍讨论多肽合成新方案。

3“ 人工合成胰岛素100年我们也要搞下去 ”

人工合成牛胰岛素项目从1960年5月开始实行“ 大兵团作战 ”，仅在中国科学院上海分院就集中了5家研究所300多人的科研队伍。

参与过胰岛素项目“ 大兵团作战 ”的张永莲回忆，那是一段难忘的岁月。当时她任小组长，每天除了睡眠时间，几乎都在实验室。然而，人海战术并未取得理想的效果，也导致不少参与者心灰意冷。

对此局面，王应睐忧心忡忡。当年夏天，他向中国科学院领导建言，希望以精干的研究队伍推进人工合成胰岛素研究。院领导听取建议后停止了“ 大兵团作战 ”。到年底时，生化所只剩精干队伍近20人，中国科学院上海有机化学研究所(以下简称上海有机所)剩下7人。

直到1961年春，时任国务院副总理聂荣臻到生化所视察，并与生化所的胰岛素合成团队展开了一场对话。

“ 你们有多少人? ”

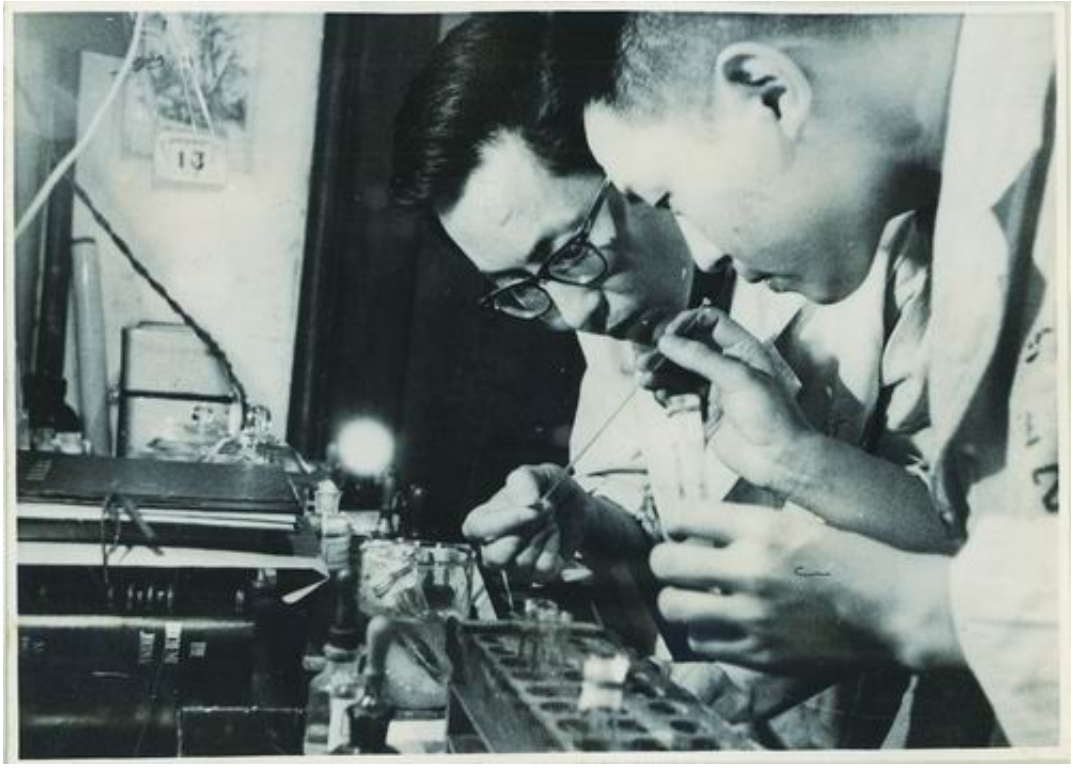
“ 几十个。 ”

“ 用掉了多少钱? ”

“ 100万。 ”

聂荣臻当场表态：“ 我们这么大的国家，几亿人口，就那么几个人，就那么一点钱，为什么就不行?你们做，再大的责任我们承担。 ”“ 人工合成胰岛素100年我们也要搞下去。 ”

此话一出，大家仿佛吃下一颗定心丸。自此，研究人员便在较为安定的环境里，继续开展人工合成牛胰岛素工作。



▲生化所龚岳亭(左)、蒋荣庆观察人工合成牛胰岛素B链和天然牛胰岛素A链重组半合成胰岛素的结果。

曾参与牛胰岛素合成工作的上海有机所研究员徐杰诚回忆，当时上海有机所所长汪猷要求每个化合物要“ 过五关、斩六将 ”，也就是完成元素分析、层析、电泳、旋光测定、酶解及氨基酸组成分析，才能进行下一个步骤。这种严谨治学的作风，影响了许多科研人员的一生。

在原国家科委和中国科学院的协调下，生化所、上海有机所和北京大学化学系达成协作，王应睐、汪猷分别任协作组正、副组长。大家一起讨论并明确了分工：北京大学合成牛胰岛素A链的前9肽，上海有机所合成A链的后12肽，两家单位一起完成A链21肽的合成;生化所合成B链的30肽并连接A链和B链组合成整体。



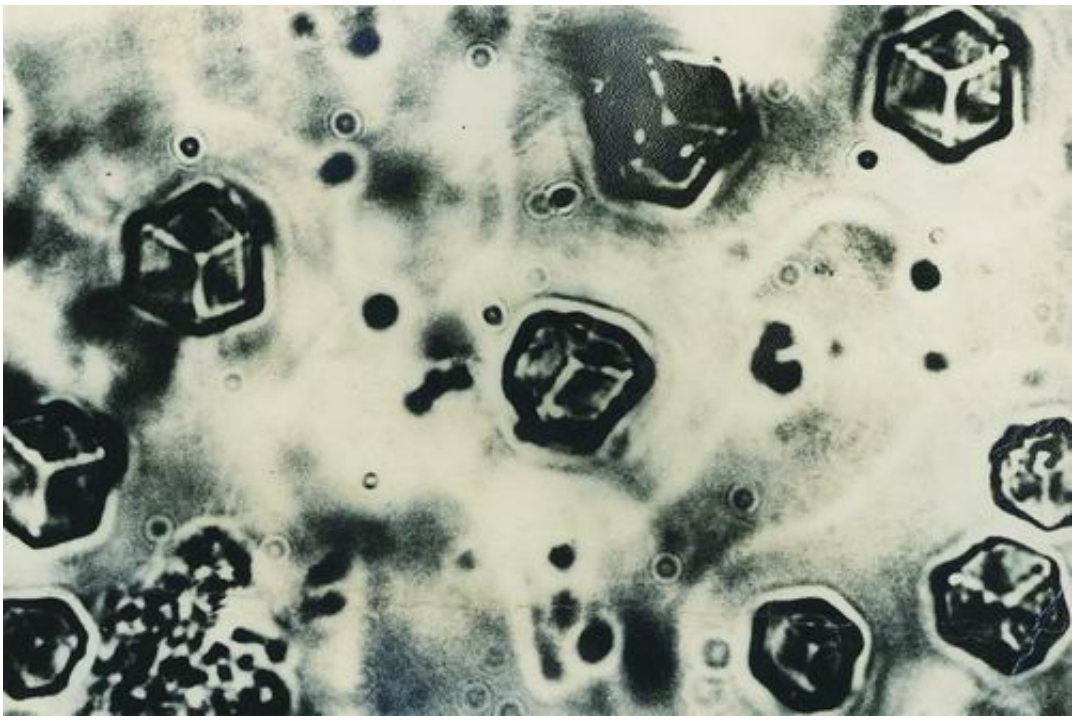
▲1965年2月，上海有机所与北京大学参与胰岛素合成的科研人员合影。

正式协作两年之后，终于迎来胜利的曙光。

生化所原所长李伯良回忆：“ 当时国家和中国科学院各级领导保障了项目稳步运行，确保专家们带领年轻人热情奋进。 ”生化所高级工程师张申碚则表示：“ 人工合成牛胰岛素能坚持6年零9个月，从不担心缺少经费，如果没有国家、中国科学院和研究所的支持，是无法想象的。 ”

4 亲手划掉自己的名字

1965年9月17日，人工合成牛胰岛素在一片欢呼声中问世。国家科委先后两次组织科学家进行鉴定，证实人工合成牛胰岛素的结构、生物活性、物理化学性质、结晶形状和天然牛胰岛素完全相同。



▲人工全合成牛胰岛素的结晶。



▲人工全合成牛胰岛素的生物活性测定。中国科学院分子细胞科学卓越创新中心供图

两个月后，人工合成牛胰岛素的论文首次以中英文简报形式分别在《科学通报》和《中国科学》上公开发表。这是世界上第一次人工合成与天然牛胰岛素分子化学结构相同并具有相同生物活性的蛋白质，标志着人类在探索生命奥秘的征途中迈出了人工合成蛋白质里程碑式的一步。1966年

3月，论文中文版本在《科学通报》上正式发表，4月，其英文版本在《中国科学》上正式发表。

然而，为世界首次人工合成蛋白质——牛胰岛素工作作出巨大贡献的协作组组长王应睐坚持不在任何一篇论文上署名，他认为自己只是组织者，而不是研究者。在胰岛素成果的报奖材料中，他亲手划掉了自己的名字。

人工合成牛胰岛素工作发表后，在国际上引起轰动。胰岛素一级结构的阐明者桑格获知中国的喜讯，兴奋之情溢于言表：“你们合成了胰岛素，也解除了我思想上的一个负担。”那时，有人对他提出的胰岛素一级结构的部分顺序表示怀疑，而中国人人工合成牛胰岛素的事实，证明了桑格测定的世界上首个蛋白质结构——胰岛素结构的正确性。

当时，瑞典皇家科学院诺贝尔奖评审委员会化学组主席、诺贝尔奖得主阿尔内·蒂塞利乌斯来华参观访问，留下了一句广为人知的话：“人们可以从书本中学到如何制造原子弹，但不能从书本中学到如何制造胰岛素。”

值得一提的是，人工合成胰岛素项目自讨论之初，便鼓励年轻科研人员参与，最终使他们成为日后中国生命科学的中流砥柱。上世纪80年代，张永莲到英国帝国肿瘤研究基金会分子内分泌实验室进修，同事得知她来自大名鼎鼎的生化所，立即对她生出几分信任。

参与过胰岛素合成工作的朱尚权则回忆，自己大学毕业一入所，就被委以高纯度天然胰岛素A链和B链制备的重任，这为他后来的生命科学研究打下了坚实基础。

这项前后历时近7年的工作，被誉为“前沿研究的典范”，并于1982年荣获国家自然科学奖一等奖。1997年，中国香港求是科技基金会给人工合成胰岛素工作颁发了“杰出科技成就集体奖”。时至今日，它仍是我国科学家最重要的标志性科学成就之一。

5 何为纪念，何为传承

如今，人工合成牛胰岛素即将迎来60周年。关于何为“胰岛素精神”、如何传承“胰岛素精神”的问题再度进入人们视野。

实际上，这是一个被讨论过无数次的议题。

2015年4月10日，由生化所与中国科学院原上海细胞生物学研究所整合而成的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(以下简称生化细胞所)，邀请陈远聪、崔桂芳、林其谁、李载平等专家相聚一堂，追忆参与胰岛素合成工作的情景。在场科学家无不感慨，人工合成胰岛素是集体智慧的结晶，背后的“胰岛素精神”已经成为几代人永恒的记忆。在当时一穷二白的条件下，敢于“啃”硬骨头，方能成就大学问。

在张永莲看来，“胰岛素精神”的重要体现，是没有条件创造条件也要上的优良传统，是克服困难的决心与勇气，是集中优势、集体攻关的科研组织经验。

对此，现在的中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(依托生化细胞所建设)主任刘小龙深有同感。他介绍，该中心在传承“胰岛素精神”方面的一大探索，就是在攻克重大科学问题时开展更多建制化协作，大胆创新科研组织模式。

刘小龙介绍，目前该中心致力于生命科学前沿基础研究与应用基础研究，尤其关注与国计民生相关的重大研究方向。然而，分散的科研组织形式在集中力量组织大型项目和研究重大科学问题时，存在一定局限性。

2022年至今，中心在研究组长制的基础上，增加并强化了“研究组群”和“科学家工作室”两种科研组织模式，旨在结合中心作为国家战略科技力量的使命担当，进一步加强团队攻关。

“这正是‘胰岛素精神’给我们的启示之一。”刘小龙表示，一种精神的价值在于激励一代代科研工作者继承和力行。

为纪念王应睐卓越的学术成就，国际天文学联合会于2021年批准将编号为355704号的小行星正式命名为“王应睐星”。

抬望眼，“王应睐星”正在浩瀚星河中以每秒16.9公里、每日146万公里的速度前进。那个当年在人工合成蛋白质——牛胰岛素论文中空缺的署名、在报奖中主动划去的名字，如今在长空中熠熠生辉。

作者：孟凌霄，李晨阳 来源：中国科学报

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发