

弘扬科学家精神

攀登科学高峰探索生命奥秘——人工合成牛胰岛素

在人体生命活动中有4种重要的分子——糖类、脂类、蛋白质和核酸。其中蛋白质有自己独特的结构和功能，是人体细胞和组织的重要组成部分。

合成具有生物活性蛋白质的难度在新中国成立初期是显而易见的。英国《自然》杂志甚至预言：“合成胰岛素是遥远的事情。”

当时科研工作者希望自己的工作能够为祖国作出贡献。上海生物化学研究所(以下简称生化所)的科研人员在讨论会上提出了3个方向的研究课题，一是关于肿瘤研究，二是关于放射生物学方面，三是基本理论研究课题。经讨论，蛋白质的合成这一课题得到与会人员的广泛支持，最终被确定了下来。

确定合成方案

1958年秋，生化所召开学术会议，北京大学、复旦大学、上海有机化学研究所(以下简称有机所)等单位的工作人员都参加了此次会议。生化所的曹天钦作了合成胰岛素的选题报告。

20世纪50年代末，中国只有合成8肽的基础，国际上也只能合成13肽。而胰岛素共有两条链，一条是21肽，还有一条是30肽，总共是51肽。这在当时看来，技术难度很大。因此，中国各个科研院所和大学必须通力合作才有可能实现这一实验上的重大突破。

会后，生化所开始了人工合成胰岛素的摸索与实践。生化所由曹天钦、王芷涯、张友尚、陈常庆、杜雨苍组成领导小组，进行统一指挥。同时兵分五路：第一路是有机合成，由钮经义负责；第二路是天然胰岛素拆合，由邹承鲁负责；第三路是建立肽库和分离分析技术，由曹天钦负责；第四路和第五路是做酶的激活与转肽工作，由沈昭文负责。

当时国际上天然胰岛素拆合中几乎观察不到重组胰岛素的活性，因此国外文献对二硫键的正确连接率很悲观。但是当时生化所的研究人员对此坚信不疑，明知山有虎，偏向虎山行！

“在有难度的问题上啃骨头、做攻关，才能体现出我们的科研实力，这对



人工合成胰岛素研究组成立之初的人员合影。

图片来源：中国科学院

于当时百废待兴的科研工作和以后的学术研究是极大的鼓舞。”1959年，在沈昭文的领导下，研究人员首先完成构建氨基酸的生产工艺，实现胰岛素B链中的几个小片段的人工合成。1959年国庆前夕，邹承鲁等人找到一种不同于以往的新的合成方法：在不使用氧化剂的同时，利用强碱性水溶液在低温下由空气缓慢反应得到重组产物。杜雨苍、张友尚等人又发现了一个重要的事实，那就是天然的胰岛素A、B链经过磺酸化，可以分离纯化得到稳定的产物，而且易于进行重组，并得到5%~10%的胰岛素活性产物。

协作科研攻关

客观而言，依据我国当时的科研条件，仅仅依靠生化所单打独斗是难以顺利完成任务的。

研究伊始，生化所意图和北京大学合作，让北京大学利用自身的学科优势承担其中一部分工作。1953年3月，曹天钦、钮经义、邹承鲁、鲁子贤、王芷涯5人来到北京大学，作了有关胰岛素研究的学术报告，北京大学研究人员给予了积极的响应，当即决定配合生化所共同开展研究，承担胰岛素A链的合成任务。

1960年，北京大学、复旦大学、生化所、有机所等部门几百人开展了轰轰烈烈的科研群众运动，又被称之为大兵团作战。但是，由于北京大学地处北京，有机所在上海，当时的通信方式还不是特别发达，要进行联合研究的话，最好在同一个城市，才能有效地进

行沟通和交流。

最终，北京大学化学系的老师们从国家利益出发，决定前往上海，与有机所的科研人员协同攻关。在计划经济时代，物资极度匮乏。北京大学的汤卡罗回忆道：“他们(指有机所)说，‘你们没有上海户口，如果过来，生活会有困难’。但是北大表示，‘这些困难我们都能克服。肉我们可以不吃，肥皂我们可以背过去’。”就这样，两个合成队伍都集中到了上海。

1963年，研究终于迎来了突破性的进展。由邹承鲁领导的研究小组将天然胰岛素A、B链重组生成胰岛素的产率从原先的不足10%提高到50%左右，这对于后续的研究是一个重大的利好消息。

1964年，钮经义、龚岳亭领导的多肽合成组完成了人工合成B链工作，并且将人工合成的B链与天然的A链重组成功，这证明了人工合成的B链具有生物活性。接下来，就是等待另外一条链——A链的人工合成完成。但是在合成过程中出现了很多意想不到的困难，不过，由汪猷和邢其毅领导的联合研究小组最终实现了A链的合成。

在A链合成之后，整个全合成迈向最关键的一步：与B链进行重组。由施溥涛代表北京大学、张伟君代表有机所、杜雨苍代表生化所进行实验，其他科研人员就在实验室外静静地等待结果。

实验结果是令人振奋的——通过纯化得到了具有和天然胰岛素完全相同的比活性和抗原性的人工牛胰岛素结晶。

为了保证实验结果的权威性和可靠性，全合成的实验一共重复进行了4次，每一次的实验都成功得到了与天然胰岛素相同的结晶。在纸层析与纸电泳谱上与天然胰岛素处于同一个位置，这表明全合成产物与天然牛胰岛素结晶是同一种物质。随后化学工业

部上海医药工业研究所根据实验结果，作了题为《合成胰岛素惊厥法测定结果》的报告，充分证明人工合成的牛胰岛素与天然的胰岛素具有同等的生物学活力，至此整个合成过程取得了圆满的成功。

成果发表

1965年，《科学通报》刊登了一篇文章，报道了结晶牛胰岛素的全合成过程，并在文章的作者一栏详细列出了当时作出贡献的多位科研工作者，其中有生化所的龚岳亭、杜雨苍、黄惟德、陈常庆、葛麟俊、胡世全、蒋荣庆、朱尚权、钮经义，有机所的徐杰诚、张伟君、陈玲玲、李鸿绪、汪猷，北京大学化学系的陆德培、季爱雪、李崇熙、施溥涛、叶蕴华、汤卡罗、邢其毅。

但事实上，北京大学化学系、有机所和生化所3个单位前期投入研究的成员有上百人之多，很多人参与到前期胰岛素A链或者B链的片段合成工作中，只是在最终的文章署名中并没有体现。尽管如此，他们的贡献无法抹灭，他们是一群默默付出的无名英雄。人工合成牛胰岛素的成功证明了中国科研实力，这也是世界上第一个人工合成的蛋白质，是人类生命科学研究中的一大进步。

面对这样重大的研究成果，中国科学家始终保持严谨的学术态度，没有急于发表科研论文，而是举行了多次严格的鉴定会。

1966年4月，王应睐、邹承鲁、龚岳亭参加了在波兰华沙举办的欧洲生物化学学会联合会，并在大会上宣读了这项成果，得到各个与会国家的祝贺，《Science》杂志也评论我国胰岛素的全合成是蛋白质合成领域中由量到质的转变。虽然这一合成工作已经过去了50余年，但是这些科研机构工作者排除万难、通力合作的精神为后代留下了一笔宝贵的精神财富，在人才培养、学术交流、产品研发等方面都具有极其重要的借鉴作用。

(刘锐供稿，选自《科学家精神 协同篇》，略有删减)