

### 科技自立自强之路

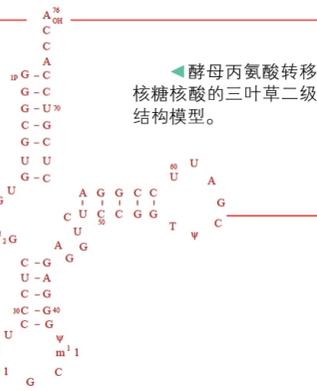
“中国取得了一个世界冠军,要争取再拿一个冠军!”

1965年12月,中国科学院在上海召开了一场调研会,组织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)、中国科学院上海有机化

学研究所(以下简称上海有机所)、中国科学院实验生物研究所(后更名为中国科学院上海细胞生物学研究所(简称细胞所),中国科学院分子细胞科学卓越创新中心前身之一)等单位积极研讨,在刚刚完成人工合成牛胰岛素结晶这一创举之后,紧接着要确定什么科学目标。

参会的科学家们清楚,这次提出的应该是一个能与人工合成蛋白质——牛胰岛素相媲美,气魄宏大、雄心勃勃的目标。经过热烈讨论,他们决定下一步要人工合成核酸。

经过坚持不懈的努力,他们再次取得了辉煌的成就。



## 金字塔之巅的“三叶草”

1968年春天,经过科学家倡议、科技管理部门决策,一个代号“824”的项目正式启动,北京和上海两个研究团队成立。1977年,中国科学院成立协作组,协调京沪两地工作,由时任生化所所长王应睐任组长,时任生化所核酸研究室主任王德宝任学术组组长。

这个项目的研究内容是人工合成核酸,名称则来自1964年8月24日。那一天,毛泽东主席与周培源、于光远两位科学家座谈时提出:“关于生命起源要研究一下。”

生命是怎么来的?这是人类拥有智慧以来在不断探索的终极命题。到20世纪时,人们已经知道生命是由蛋白质、核酸等生物大分子构成的。这些大分子不仅像一砖一瓦般搭建起千姿百态的生命体,还以极其精妙的方式调控、运行着瞬息万变的生命活动。

在第一个人工合成蛋白质——牛胰岛素诞生前,西方许多著名科学家都认为,生命体是自然界的伟大创造,人类是无法代替“造物主”的。牛胰岛素蛋白质的人工合成,向人类自主创造生命迈出了关键的第一步,对人类社会、科学、文化乃至世界观的冲击都非同凡响。

既然迈出了第一步,人们自然而然会想下一步要怎么走。从合成蛋白质到合成核酸,几乎是顺理成章的想法。

当初选择合成牛胰岛素,是因为这是世界上第一个成功测定结构序列的蛋白质。而就在1965年,第一个被人类揭示的核酸结构也出现了——美国生物化学家罗伯特·威廉·

霍利解析出了酵母丙氨酸转移核糖核酸(tRNA<sup>Phe</sup>)的一级结构。后来人们发现,所有转移核糖核酸(tRNA)的结构都是相似的——像一株美丽的三叶草。

合成这株“三叶草”,就是“824”项目团队的目标。它看起来如此精巧、如此美妙,人类真的可以在实验室中再现这样复杂的结构,并赋予它生命的活性吗?

尽管中国科研人员已经在人工合成蛋白质工作中取得胜利,但人工合成核酸并不能简单复制此前的成功经验。

实际上,tRNA的结构比牛胰岛素更复杂。牛胰岛素的分子量是5700,而由76个核苷酸组成的tRNA<sup>Phe</sup>,分子量约为26000,远远大于前者。此外,相比性质较为稳定的蛋白质,核酸则要“娇嫩”得多,环境条件稍有不妥,就很容易发生降解。当时世界上有很多实验室都在尝试人工合成核酸,但经过艰难的探索后,不少都放弃了。只有少数国家还在坚持,想要实现这一不知能否达成的目标。

比起国外同行,中国科学家的条件要艰苦得多。但他们还是义无反顾、心无旁骛地投身这项曲折而壮阔的事业中。

有人把核酸的合成,比喻为建造一座宏伟的金字塔。科研人员需要从单体的提纯、制备开始,通过无数次反应,逐渐延长合成的片段,而最后获得的产物在数量上只有单体原料的百万分之一。

要摘得金字塔之巅的那株“三叶草”,路漫漫其修远兮!

# 为了那株“三叶草”他们勇攀巅峰

本报记者 李晨阳 孟凌霄

## 3 协作到底、坚持到底

最初几年,“824”项目研究进展非常缓慢。“到1973年了,还是做基础性工作,没有开始进行片段合成。大家好像毫无头绪,很着急。”人工合成核酸项目参与者、上海有机所研究员陈海宝回忆。

因为推进困难,部分研究所之间的协作工作甚至一度停掉。1974年协作重启后,协作组的专家经过商议,决定重新探索新路。但直到1976年,项目依旧没有走出低谷,关键的RNA连接酶迟迟未能制备成功。如果退而求其次采用DNA连接酶,工作量又会大大增加。大家在这项工作上已经奋斗了10多年,但胜利似乎遥遥无期。

为了尽快取得突破,王应睐和王德宝给他们认识的一位美国科学家写信求助,获得了相关菌种。很快,研究小组用这些菌种成功制备出RNA连接酶,后续工作也由此顺利起来,到1977年底,天然tRNA<sup>Phe</sup>的拆合作业终于获得成功。

在此之前,国外也有科研团队把tRNA<sup>Phe</sup>拆成两个半分子,但到了重组这一步,结果却普遍不尽如人意,产率极低。国内科研人员通过反复实验,摸索出了最适宜的反应条件,使拆合产率达到60%,而且产物具有完全接受和转移氨基酸的生物活性。

1979年,中国-西德核酸蛋白质学术讨论会在上海衡山宾馆举行,中方代表汇报的tRNA拆合作业,让西德代表团的科学家大为震惊。在中国科学院生物物理研究所研究员邹承鲁的推荐下,相关论文于1981年发表于国际学术期刊《Biochimica Et Biophysica Acta》,进一步提升了国际影响力。

1979年,“824”项目协作组成功将3个大片段连接起来,完成了3'半分子的合成。

虽然再次取得重要进展,但部分主力成员一方面受风靡一时的出国潮影响,另一方面对漫长的研究心生厌倦,开始打退堂鼓,认为一半的研究就用了11年,全合成还不知道要多久,“继续做下去,不过是劳民伤财”。

“824”项目协作组组长、时任上海有机所所长汪猷意识到了情况的严峻,抓紧与相关负责人开会讨论,郑重提出“一定要协作到底、坚持到底”,同时鼓励大家,“我们已经积累了这么多经验,接下来速度会越来越快”。

人心稳定了。果然,又经过两年不懈努力,他们终于迎来了最激动人心的时刻。

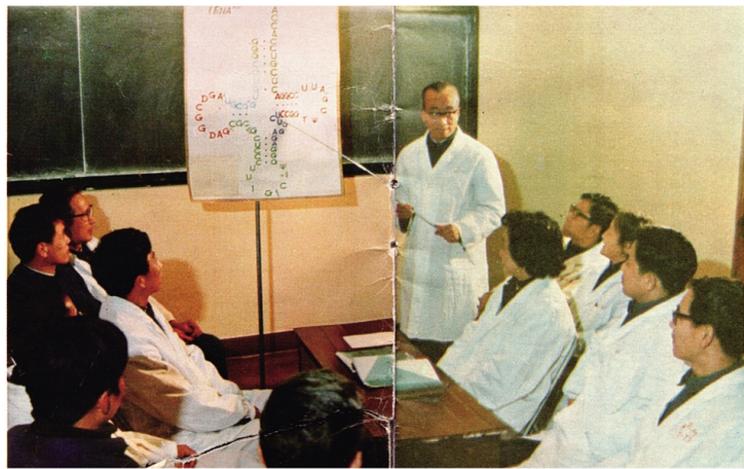
1981年12月20日晚6点,下班时间已过,上海市岳阳路上,几幢大楼都静悄悄的,唯独细胞所行政楼后面的一排小屋灯火通明。屋里,十几位身着白大褂的科研人员,神情肃穆地等待着合成结果。

经过10多年爬楼梯打、屡败屡战的攻坚克难后,留在研究人员手中的,仅有几毫微克的分子。而就这极其珍贵的一点产物,还要经过一道道严格的检测和鉴定:先鉴定其末端结构,接着测接受活性,再测掺入活性。

爬“金字塔”爬了这么久,所有人都想知道,塔顶上的那株“三叶草”究竟是真是假。尽管协作组开发出了仅用7微克(7×10<sup>-12</sup>摩尔)样品即可测定生物活性的方法,但大家还是担心,万一检测不能通过,仅有的半分子被浪费掉了,还得回到金字塔底重新做。

最后的环节,十几双眼睛齐齐盯着一台液体闪烁谱仪的同位素计数显示屏。

5001000150020002500……  
当这串数字亮起时,所有人的目光都被点燃了:我国人工合成的tRNA<sup>Phe</sup>,在世界上首次测得了全部生物活性!



▲王德宝带领科研人员讨论实验方案。



▲王应睐(前排中)、王德宝(前排右)、陈常庆(前排左)讨论人工合成核酸工作。

## 2 从做“环卫工人”起步

三叶草形的tRNA<sup>Phe</sup>由76个核苷酸组成,除了4种常见核苷酸——腺苷酸、鸟苷酸、胞苷酸和尿苷酸外,还含有9个(7种)稀有核苷酸。未来,这些稀有核苷酸将在人工合成核酸的探索中,扮演至关重要的角色。

协作组基于tRNA<sup>Phe</sup>的特殊结构,结合国外已有成果,同时借鉴人工合成牛胰岛素的路径经验,确定了合成工作的大路线:要在拆合天然tRNA<sup>Phe</sup>成功的基础上,先分头合成两个“半分子”——5'半分子和3'半分子,再将它们连接起来,得到完整的人工合成tRNA<sup>Phe</sup>分子,然后测定生物活性。

合成路线确定后,生产足够的合成原料是当务之急。当时各种国外进口渠道都未通行,国内只能提供氨基酸等普通生化试剂,人工合成核酸需要的单体核苷酸、酶、保护剂等,只能靠科研人员自行生产。

有趣的是,最初加入“824”项目的很多研究人员,第一站奔赴的不是实验室,而是位于北京的首都啤酒厂,他们在这里就地建立了一个原料组。

核酸和啤酒,看起来是风马牛不相及的两样东西。但专业人士知道,啤酒厂有大量废酵母,恰恰可提取用于人工合成核酸的各种单体核苷酸。

除了把废酵母“变废为宝”外,研究人员还常常跑到北京的一些奶牛场,收集一些小牛胸腺,装进冰壶,带回啤酒厂。从这些小牛胸腺中,也可提取用于人工合成核酸的各种单体核苷酸。

那段时间,科研人员和首都啤酒厂的工人们建立了深厚的友谊。在大家共同努力

下,厂里建起一个ATP(腺苷三磷酸)生产车间,后来还发展出干扰素诱导剂PolyIC生产项目。当时啤酒生产的经济效益不高,反倒是这些颇具科技含量的副业办得红红火火。通过这些探索,他们在国内率先开辟了核酸试剂生产线,推动了相关工业和医药事业发展。

合成tRNA<sup>Phe</sup>所需要的另一种重要原料是假尿苷酸,是稀有核苷酸之一。虽然假尿苷酸稀有,但它的前体物质假尿苷并不罕见,在人尿中大量存在。于是便出现了画风清奇的一幕:国家重大科研项目的工作人员常常出没各个公共厕所,放置一些尿桶,过段时间再拎着满满一桶尿,如获至宝地回来进行分离实验。

当时,30岁出头的祁国荣是生化所人工合成核酸项目的一员。他至今记得他和工人一道搬运尿桶的往事。“那时我长得像个运动员,从来不计较做什么事情,只要是为了科学,就不惜力气。”

加料、搅拌、蒸馏……当他们从大桶大桶的尿液中提取到几克假尿苷酸时,那种兴奋和喜悦溢于言表。

正是通过这些形形色色的渠道和奇奇怪怪的方法,“824”项目团队最终实现了7种稀有核苷酸原料的自给自足。后来的实验结果证明,稀有核苷酸对tRNA的生物活性至关重要,这也是我国工作与外国同类工作的最大差别。

令人感慨的是,辉煌的科研成果,恰恰诞生于无数繁重琐碎的脏活、累活之中。难怪曾有人感叹:人工合成核酸的工作是从做“环卫工人”做起的。



▲王德宝(中)与协作组部分成员。



▲“人工合成核酸”项目团队全体合影。中国科学院分子细胞科学卓越创新中心供图

## 4 为了祖国的荣誉

“824”项目历时13年,前后动员10余家单位近200位科技工作者。其中,取得突破的主力是中国科学院的生化所、细胞所、上海有机所、生物物理研究所,以及北京大学和上海化学试剂二厂。

曾任项目总装合成组组长的细胞所研究员包永德出国交流,提及“824”项目是国内上百位科技工作者共同的智慧结晶。西方科学家的反应是“难以置信”:西方国家不可能在短时间内组织这样一支庞大的基础研究队伍搞大协作的!

“824”项目结束后,大多数研究人员回到各自单位从事新的研究工作。其中生化所于1982年起继续开展一系列tRNA的结构与功能研究,特别是在修饰核苷酸与tRNA活性关系研究方面取得了不少比较突出的成果。

1982至1983年,中国科学家在《科学通报》和《中国科学》发表“tRNA<sup>Phe</sup>的人工全合成”成果,这是在国际上首次报道通过人工方法全合成一个具有与天然RNA相同化学结构和完整生物活性的完整核酸分子。在当时的环境和条件下,中国科学家再次取得如此成就,令人惊叹。

但祁国荣认为:“这是水到渠成的事!”中国科学家能率先实现人工合成核酸,关键在于坚持真正的科学态度,“每一步都有严格的把关,也因此少走了很多弯路”。

1983年,王德宝以《酵母丙氨酸tRNA人工全合成》为题在第10届国际tRNA学术研讨会上作学术报告,并到美国、加拿大、英国、日本和西德的大学,研究所介绍该研究,赢得学术界的重视和赞扬。而许多海外媒体和刊物的报道,则让更多人认识到中国这个东方文明古国在科技领域展现出的崭新面貌。

“酵母丙氨酸tRNA的人工全合成”项目先后荣获1984年中国科学院科技成果奖一等奖、1987年国家自然科学奖一等奖。主要负责人之一王德宝由于领导该工作取得突出成果,于1991年荣获陈嘉庚生命科学奖、1996年荣获何梁何利科学与技术进步奖。

从人工合成蛋白质到人工合成核酸,两项延续和递进的研究工作,就像一株光彩夺目的双生花,又像一首词珠联璧合的上下阙,共同彰显出中国人民的惊人智慧和创新能力,在新中国的科技发展史上写下了浓墨重彩的不朽篇章。

郭刚制版