幕后

六角形结晶的闪光时刻

□ 佘惠敏

在新中国最艰苦的时期，有那么一群人，他们肩负着国家“60年代第一大任务”601机密研究计划，周恩来、聂荣臻曾多次亲自过问他们的研究，他们创造了新中国成立后第一个震惊世界的基础科研成果，被视作“试管中制造生命”，他们就是半世纪前那张闪耀世界的新中国科技名片——人工全合成结晶牛胰岛素团队。

51年前，他们迈出了人类在探索生命奥秘征途中最关键一步。

今天，让我们阅读他们的故事，感受老一辈科学家弦歌不辍，薪火相传的魅力。

1. 三角瓶里的娃娃

胰岛素是治疗糖尿病的特效药。但在58年前，它除了药物身份，还是一颗“卫星”。

1958年，上海。

那一年开始的“大跃进”运动，不仅冲击了工农业生产，也影响了科研立项，不少科技人员提出了目标宏大的“科学卫星”，许多都失败了，少数获得成功，中科院上海生物化学研究所提出的这项课题是其中之一。

6月夏日，王应睐、邹承鲁、曹天钦、沈昭文、钮经义等教授参加的讨论会上，一个个课题因为不够“跃进”被否决，突然有人喊：“合成一个蛋白质！”

一室皆静，一锤定音。

谁最先喊出这句话已不可考，但这个选题确实获得热烈响应。原因有二：

一是目标够宏伟。蛋白质是生命活动的主要承担者，合成蛋白质就是在合成生命的道路上前进了一大步，在当时是惊人的科学壮举。

二因有科学基础。合成蛋白质其实就是合成胰岛素，因为胰岛素是最小的蛋白质分子，也是当时唯一已知结构的蛋白质。

在当年的上海科展上，这个“制造生命”的选题被画成漫画，形象是“站在三角瓶里的小娃娃”，周恩来总理为之驻足垂询。人工合成胰岛素项目很快被列入国家科研计划。

麻雀虽小，五脏俱全。虽是最小蛋白质分子，胰岛素也包含51个氨基酸，而当时国际上最长只能合成13个氨基酸的多肽链。

这是个艰巨的课题，一帮原本连多肽合成都没做过的中青年科学家，带领更年轻的助手和学生，倾力协作，要合成一个蛋白质。

“其他单位，如北京大学等，知道生化所准备合成胰岛素，也都想参加。”原生化所所长王应睐在回忆文章里说，“牛胰岛素的人工合成，是生物化学研究所、有机化学研究所、北京大学等单位并肩奋战的结果”。

“我当时是小兵，那时专家也不老，都三十几岁。”陈常庆参加这个课题时才24岁，他给记者讲了“8肽跳楼”的故事。当时有位女见习员在三楼窗口摇反应瓶，因疲劳过度不慎将瓶摔落，瓶中来之不易的8肽合成物就此完蛋，她急哭了，领导却没批评，反劝她注意休息。“搞科研要放手让年轻人做，但年轻人闯祸了谁来承担？领导承担。”

这是个缺乏工业基础的研究，做面包没有面粉，要从种麦子开始。

“当时我们连氨基酸都没有，要从氨基酸生产着手。”记者采访时，葛麟俊已是白发苍苍的老人，但她参加这个课题时，还是生化所一名28岁的青年研究员。她清晰地记得，当时辗转进口的氨基酸很贵，1克要100多元。

合成胰岛素需要17种高纯度氨基酸，当时国内只能生产纯度不高的3种氨基酸。为此生化所于1958年底组建了东风生化试剂厂。据创建者之一的陈远聪回忆，用搪瓷桶、铁锅等简单工具白手起家的东风厂，后来可生产包括氨基酸在内的各种生化试剂供全国科研之需，“文革”前甚至每年向中科院院部上缴利润200万至300万元，效益一度非常好。

2. 蛋白质会自己叠

还是在1958年，诺贝尔化学奖颁给了3年前阐明胰岛素氨基酸排列顺序的英国化学家桑格。但学术期刊《自然》报道此事时说：“合成胰岛素还很遥远。”

这与蛋白质分子的复杂结构有关。胰岛素有两条肽链，21个氨基酸组成A链，30个氨基酸组成B链；有3对二硫键，A、B链通过2对二硫键连接成双链的蛋白质单体分子，A链自身还有一对二硫键。

桑格阐明的只是胰岛素的一级结构单元氨基酸，但它们可螺旋、可转角、可伸展，有无数种组合折叠方式，而如果不是天然胰岛素的那一种，蛋白质就会变性，失去生物活性。

组合有无数种，正确答案仅一个。怎么才能把蛋白质给叠对了？

国际上，科学家们已尝试把天然胰岛素先拆成A、B链再重组，但无一成功，重组后的胰岛素几乎没有活性。

这个僵局被中国人打破了。

1959年1月，胰岛素人工合成工作正式启动。生化所建立了以副所长曹天钦为组长的五人领导小组，决定“五路进军、智取胰岛”：钮经义负责有机合成，邹承鲁负责天然胰岛素拆合，曹天钦负责肽库，沈昭文负责酶激活和转肽。

在后继研究中，后三路被放弃，工作重点集中到前两路上。

天然胰岛素拆合最先获得重大突破。在邹承鲁的指导下，杜雨苍、张友尚、许根俊、鲁子贤等努力奋战，几经波折，才找到天然胰岛素拆合的正确方法。

胰岛素分子要先经过还原、分离、纯化，变成分开的A链和B链，然后通过氧化反应重组再生。他们尝试了各种方法，有书面记录的实验就进行了98次，发现一个出乎意料的结果：胰岛素吃软不吃硬，用强氧化剂迅速氧化会导致失败，温和方法效果更佳。

“为了氧化被还原的肽段，我们历经艰辛，最终发现了不使用氧化剂而使氧化反应在低温下由空气缓慢完成的方法。”邹承鲁在文章中说，这种方法让胰岛素获得10%的活力恢复，大大超过了随机配对可能得到的产率。

这是1959年秋天的发现。随后几个月，他们继续进行了100多次优化实验，1960年初将胰岛素重组合产物的活力提高到50%，产物纯化后可以结晶，结晶形状与天然胰岛素相同。

这意味着一个理论认知上的重大突破：“我们的结果暗示着胰岛素的天然结构是其所有可能结构中最稳定的一个。”也就是说，蛋白质会自己叠！令人望而生畏的“折叠”问题解决了。

遗憾的是，基于保密要求，邹、杜等人没能及时发表此成果，1961年8月才发表中文论文。而1961年5月，美国科学家安芬森发表了他从一项相对简单的工作（单链核糖核酸酶的拆合）中得出的相似结论：“蛋白质一级结构决定其高级结构”。安芬森因此获得1972年诺贝尔化学奖。

3. 锁定牛胰岛素

天然胰岛素的拆合成功，为后继研究指明了方向。既然天然胰岛素AB链拆开后可以正确地重结晶恢复活性，那么人工的应该也可以。现在，问题的关键变成了：能否人工合成有活性的A肽链和B肽链？

这个问题的难度一开始被轻视了。天然胰岛素拆合成功，让部分领导和科技人员认为“胰岛素合成的关键问题已经解决”，再加上当时政治运动的推波助澜，人工合成胰岛素在多个单位一哄而上，“大兵团作战”开始。

然而事情并没有人们想象的那么简单，各个单位的大兵团作战相继失败，总是无法合成具有生命活力、能让小白鼠起惊跳反应的人工胰岛素。

自然界中，吹尽狂沙始到金。科研史上也如此。一哄而上的热潮退去了：合成胰岛素的实验不断重复失败，国民经济又进入困难时期，大部分人对课题失望，甚至建议下马，只有少数人坚持了下来。

在北京大学，胰岛素项目一度停顿了半年多无人问津。半年后邢其毅想要继续搞项目时发现愿意参加的人数锐减，最少时只有李崇熙、陆德培两位青年教师坚持实验。

在有机所，所长汪猷在胰岛素项目大热时原本不同意凑热闹，只是迫于形势而参战。但在1961年胰岛素由热变冷、甚至有同志讲俏皮话要“把生化所的项目敲锣打鼓还给他们”时，汪猷却不同意鸣金收兵，而是带着自己的几个研究生坚持做下去。不轻易上马，也不轻易下马，这是老一辈科学家的严谨科学态度。

在生化所，钮经义领导的B链组，邹承鲁领导的拆合组都被保留，但将队伍精减成近20人。

项目坚持下去，还与国家的支持和重视有关。当时主管我国科技工作的副总理聂荣臻元帅坚决不同意项目下马，1961年春到生化所视察时还明确表示：“人工合成胰岛素100年我们也要搞下去。”“你们做，再大的责任我们承担，不打你们的屁股。”

总之，在胰岛素由极热变极冷的1961年，生化所、有机所、北大这三个单位的精兵小组，都在各自默默地耕耘。

从制备保护基和缩合剂及其性能分析、建立氨基酸和肽段的缩合方法，到不同氨基酸的特异性保护、不同肽段的缩合方式和缩合方向……接下来的两三年里，经过无数次实验，胰岛素A、B肽链有机合成技术路线趋向成熟，三个单位都做出一系列成果。

1963年8月，全国经济形势好转后，在青岛举行了一次天然有机化学学术会议。会上，三个单位的代表各自汇报，惊奇地发现对方也在继续胰岛素研究。当然，这不约而同里还是有一点小小不同：中科院在合成牛胰岛素，北京大学在合成羊胰岛素。

国家科委的人听闻，开始“做媒”，希望促成中科院和北大的再度合作。

两个月后，正式协议达成：北大放弃羊胰岛素改作牛胰岛素；由北大合成A链的前9肽；有机所合成A链的后12肽；生化所仍合成B链，并负责连接A链和B链。

再度携手，他们约法三章：不搞上海的胰岛素，不搞北京的胰岛素，一心一意搞出中国的胰岛素！

4. 小白鼠跳了

1964年初，在邢其毅和文重带领下，北大化学系五位青年教师陆德培、李崇熙、施溥涛、季爱雪和叶蕴华奔赴上海，和有机所的研究小组一道工作。整个A链合成主要由汪猷负责，领导北大和有机所两个研究小组。

“那时我家小孩才1岁。”说起当年离京赴沪的往事，叶蕴华至今仍有憾意，却无怨言。“汪猷先生非常严谨，我们做完的元素分析，汪先生亲自拿计算尺核算，有误差绝不能进入下一步。”

汪猷要求，合成的每一个中间产物都要经过多项分析检定纯度，其中任何一项未达指标，都需进一步提纯后重做。这被组员们戏称为“过五关、斩六将”。

同时，生化所里，钮经义、龚岳亭领导有机合成小组继续合成B链。组员有十几人，其中龚岳亭、黄维德、葛麟俊、陈常庆这四员干将，还获赠外号“四大金刚”。

合成工作非常艰苦。组员张申碚在回忆文章中说，多肽合成时，有一种常用氨基保护剂需以光气为原料合成，而光气又是能用作化学武器的毒气，在制备时难免吸入少量而造成身体不适。当时条件有限，毒气橱排风力太小，使用刺激性药品时，不仅同一房间的人要“有难同当”，相邻实验室也得受“隔壁气”。

1964年3月，B链小组合成了一个8肽和一个22肽，但把它们连接起来的最后一步多次失败。龚岳亭、葛麟俊等人主张，改变保护B链最后一个氨基酸的常规方式，别“穿鞋”了，让它“赤脚”！

难题迎刃而解，生化所于1964年8月成功合成了30个氨基酸的牛胰岛素B肽链，其后与天然胰岛素A肽链重组获得了活性胰岛素。“人B+天A”的半合成工作完成！

到有机所才半年，北大研究小组就成功合成了A链的前9肽。此时有机所也已累积了一些A链的后12肽。但这两段肽链很难合成A链。

李崇熙等人提出变换后12肽的保护基，这意味着大幅改变实验设计。

负责人汪猷不同意，认为应走提纯路线。

此时，美国和德国都有教授宣称获得了胰岛素类产物，只是活力很低，没有结晶。国内B链也一直在等A链，李崇熙、施溥涛等人非常着急，害怕在最后一步被老外抢了先，跑去找有机所党委书记丁公量。丁公量是参加过新四军、经历过皖南事变的部队转业干部，一个有民主作风的科研外行。他不仅听取了李、施的意见，还咨询了生化所的龚岳亭、葛麟俊。曾遇到过类似困难的龚、葛也建议改变后12肽合成路线。1965年3月，丁公量协调下，大家决定提纯、重新合成两种方案同时进行。5月，李崇熙等人完成了新A链的合成。“人A+天B”的半合成实验随后也获成功。

只剩最后一步了，生化所的拆合组接下重任。

杜雨苍等开始用人A、人B做全合成试验，但第一次实验失败，生物测试未能出现小白鼠惊跳反应。

杜雨苍竭力探索，经多次模拟实验，创造了两次抽提、两次冻干法，它能大幅度提高最后抽提物的活性。随后的两次全合成实验都成功获得了有活力的胰岛素，但没析出结晶。

9月3日，又一次全合成试验完成，合成物在冰箱里冷冻了14天。

1965年9月17日，三家单位的科学家会聚生化所，从杜雨苍高举的手里，人们看到了试管里六角形结晶的闪光，大家欢呼起来。

“跳了！跳了！”之后进行的小白鼠惊厥实验表明，人工胰岛素的生物活性达到天然胰岛素的80%。

又一阵欢呼。

在激烈的国际竞赛中，中国科学家第一个取得了人工全合成结晶胰岛素！这也是人类第一次用人工方法合成了蛋白质！

合成固体有机化合物时，获得结晶是化合物纯净的金指标。中国人工全合成结晶牛胰岛素的消息传出后，举世轰动，各国科学家纷纷祝贺并盛赞“这是中国献给全世界的科学伟绩”，其影响一直延续到改革开放后的八九十年代。

50多年后，当年参与此项研究的科学家很多已仙逝。健在的参与者们从四面八方重返故地参加纪念活动，当他们看到上海生化所的史料陈列室里，那些老照片上曾经熟悉的青春容颜时，都禁不住发出与过去久别重逢的唏嘘感慨——弦歌不辍，薪火相传。

光影

冬日叙事

几只跳岩企鹅已是冰雪嘉年华的老朋友，今年，它们又来到北京，体味城市的冬日。

陆欣/摄

在黑龙江的小集市上，火红的糖葫芦带着早早的年味成了摄影爱好者的主角。

王长宇/摄

赛马是哈萨克族人民自古相传的民间体育活动，素有“马是男人的翅膀”之说。新疆伊犁州伊宁市昭苏县萨尔阔布乡的哈萨克小伙骑上骏马飞驰在雪地，享受着奔驰的快乐。

高兴贵/摄

北京陶然亭公园冰封的水域，载着童心的滑冰车滑过白亮晃眼的冰面，也滑过悠长的时光隧道。

翟天雪/摄