

· 科技评述:2022年诺贝尔奖评述 ·

大道至简—2022年诺贝尔化学奖 “点击化学与生物正交化学”

李 劼^{1*} 王 初^{2*}

1. 南京大学 化学化工学院, 南京 210023

2. 北京大学 化学与分子工程学院, 北京 100871

[摘要] 2022年诺贝尔化学奖颁发给 Carolyn Ruth Bertozzi、Morten Meldal 和 Karl Barry Sharpless 三位化学家,以表彰他们为“点击化学和生物正交化学的发展”做出了突出贡献。点击化学和生物正交化学的概念开启了合成化学的新篇章,向人们展示了人类可以如何精准地控制和利用反应,而不受环境和条件的过多制约。这两项成果均是由概念引领的科学发现,体现了伟大思想在科学发展中的引领作用。

[关键词] 2022 诺贝尔化学奖;点击化学;生物正交化学;概念导向型发现

2022年10月5日,瑞典皇家科学院诺贝尔奖委员会宣布将2022年诺贝尔化学奖颁发给美国化学家 Carolyn Ruth Bertozzi、丹麦化学家 Morten Meldal 和美国化学家 Karl Barry Sharpless,以表彰他们为“点击化学和生物正交化学的发展”做出了突出贡献。其中,Barry Sharpless 和 Morten Meldal 两位科学家开发了实现分子多样性与功能化的点击化学反应;而 Carolyn Ruth Bertozzi 则将点击化学的应用场景从化合物的有机合成带到了一个新的维度——在生命体中实现高效特异的分子连接而不干扰生命中本来的化学反应,她将这类反应称之为生物正交化学。

Sharpless 教授是著名的有机化学家。早在2001年,他凭借在不对称氧化领域的开创性贡献分享了当年诺贝尔化学奖。有趣的是,在获奖报告中,Sharpless 教授并没有过多地回顾不对称催化的工作,而是提出了他的点击化学思想。事实上,Sharpless 教授在那一时期一直在宣传他对于点击化学概念的思考,并在1999年的美国化学会春季年会上首次公开报道。之后,他将点击化学的概念整理后以文章的形式发表^[1]。2002年,Sharpless 教授



王初 北京大学化学与分子工程学院教授,北大清华—生命联合中心研究员,前沿交叉研究院副院长,国家杰出青年科学基金获得者。获得国际化学生物学会青年化学生物学家奖、药明康德生命化学研究学者奖等,主要研究方向为化学和计算驱动的功能蛋白质组学。



李劼 南京大学化学化工学院教授,化学和生物医药创新研究院 Principle Investigator,曾在陈鹏课题组、Peng Wu 课题组和 Barry Sharpless 课题组进行学习或者合作研究。研究方向为免疫细胞相互作用图谱的化学解码。

课题组发现了一种基于一价铜催化的叠氮化物—炔烃环加成反应(Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition, CuAAC 反应,图1A)^[2],该反应的特点是反应速率快、反应产率高、反应特异性极好。以这个反应的发现为契机,Sharpless 教授将对于点击化学概念的思考具象化为一些反应特征,并将具有这类特征的化学反应凝练赋名为“Click Chemistry”^①。Meldal 教授的主要研究围绕多肽合

收稿日期:2022-11-02;修回日期:2022-11-04

* 通信作者,Email: chuwang@pku.edu.cn; jieli@nju.edu.cn

① 值得一提的是,将“Click Chemistry”汉语直译为“点击化学”并不准确,因为 Sharpless 教授提出“Click Chemistry”的 Click 是源于美国交通谚语“Click it, or ticket it”中系安全带的“系”而非使用鼠标时的“点击”。Sharpless 教授借此强调的是这类反应像“系”(“Click”)安全带一样简单、快捷且安全。

成以及新药化合物分子库构建展开。他在一次反应尝试中偶然发现通过外加铜离子可以催化叠氮化物与炔烃一起形成了环状结构的三氮唑，即 CuAAC 反应。2001 年 6 月，Meldal 教授在圣地亚哥的一次研讨会上首次展示了他的发现，并于 2002 年发表论文^[3]。因此，诺奖委员会认为这两位教授几乎在同一时间独立发现了 CuAAC 反应，使得点击化学从概念走向现实。至今，CuAAC 反应仍是点击化学皇冠上的明珠。

Bertozzi 教授是著名的糖化学家和化学生物学家。Bertozzi 教授长期致力于研究糖生物学中的基本问题并力主通过化学生物学的工具来研究糖的功能。早在 2000 年，Bertozzi 教授将 Staudinger 还原反应改造为利用叠氮和磷基酯的偶联反应来进行细胞表面糖分子的化学修饰^[4]（图 1B），这是最早使用生物正交化学反应的一个实例。但该反应与生命内源反应的正交性不高且速度较慢。因此，在 2002 年 Sharpless 教授和 Meldal 教授提出 CuAAC 反应后，Bertozzi 教授尝试将该反应用于生物正交化学领域。然而，早期的 CuAAC 反应因为使用一价铜催化剂，对细胞的毒性很大。为了避免这一问题，2004 年 Bertozzi 教授通过对环辛炔进行修饰，开发了基于环张力的叠氮-炔环加成反应（Strain Promoted Alkyne-Azide Cycloaddition, SPAAC, 图 1C）^[5]，并应用于活体斑马鱼的聚糖代谢示踪。值得一提的是，Sharpless 教授和 Bertozzi 教授共同的学生和合作者、斯克利普斯研究所的 Peng Wu 教授在 2010 年通过筛选一价铜配体实现了活细胞兼容的

CuAAC 反应（图 1D），一定程度上解决了一价铜的毒性问题^[6]。

关于三位科学家的贡献，笔者注意到诺贝尔奖评审委员会在公开的材料中特别提到了“概念”和“发现”这两个关键词。在二十年前，点击化学和生物正交化学的概念是十分超前的，它们都秉承了一种“大道至简”的思想，期望能通过一些简单高效的方式来解决各自领域中的共性问题；而正是这些概念的创新推动了反应的发现，从而进一步验证概念的先进。经过二十年的发展，点击化学和生物正交化学如今已深入生命科学、药物科学、材料科学甚至是信息科学的各个角落，更是催生了化学生物学这一新兴交叉学科的发展壮大。例如，已经有多款基于点击化学和生物正交化学的药物进入临床的各个阶段。此外，基于这两个反应的在体标记、成像和组学鉴定技术让我们对复杂生命体系内生物大分子的结构和功能有了全新维度的认知。这一过程与人类历史上很多伟大的创新一样，都是从一个抽象化的概念开始，最终通过具象化的事物引领了时代的发展。

近十年来，该领域内的新概念和新发现不断涌现。例如，Sharpless 教授在 2014 年提出的六价硫氟交换（SuFEx）反应是下一代点击化学的代表^[7]。中国科学院上海有机化学研究所董佳家研究员在该类型的点击化学中做出了很多重要贡献^[8]。同时，北京大学陈鹏教授 2014 年提出了生物正交剪切反应这一创新性理念，通过生物正交反应打断化学键，来激活蛋白或释放药物^[9]。基于这一概念，美国生物技术公司（Shasqi）开发的创新肿瘤疗法已经进入临床阶段，这是首次在人体内进行的生物正交化学反应，标志着生物正交反应进入新的发展阶段^[10]。此外，北京大学陈兴教授长期致力于开发生物正交非天然糖探针，实现了多种类型蛋白质糖基化细胞和组织特异性标记，大大拓展了生物正交反应在活体内标记和成像的应用场景^[11]。光生物正交化学也是该领域的重要创新，南京大学张艳教授一直关注光生物正交反应的开发，并通过光生物正交反应实现核酸药物的可控释放^[12]。

点击化学和生物正交化学的提出和发展开启了合成化学的新篇章。它向人们展示了通过对化学的理解可以如何精准地控制和利用反应，而不受环境和条件的过多制约。基于这些反应的实用性技术正迅速地拓展到各个领域，并在复杂系统中完成“精准一击”，解决那些原本棘手的问题。这样的化学反应尤为适合大数据时代，它让组学数据的产生变得简

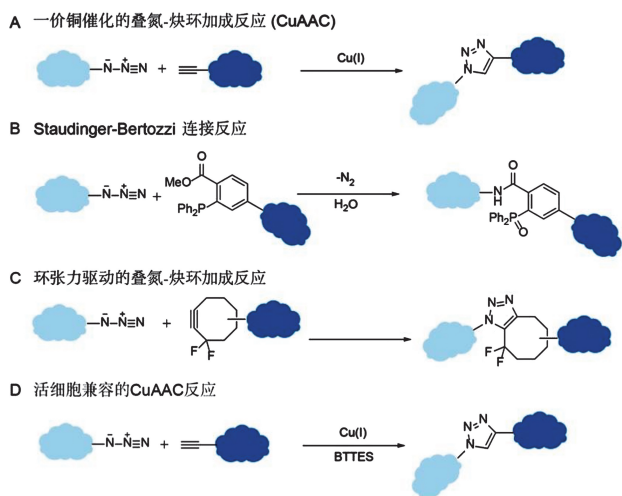


图 1 点击化学和生物正交化学的反应示例：

- 一价铜催化的叠氮-炔环加成反应；
- Staudinger-Bertozzi 连接反应；
- 环张力驱动的叠氮-炔环加成反应；
- 生物相容性配体催化的叠氮-炔环加成反应。

单,让分子多样性的构建可编程,让不同尺度的分子实现组合。当然,现有的点击化学和生物正交化学并不能解决所有问题,面对人工智能时代的新需求,更加完美(例如更快更高效、更高特异性)的点击化学和生物正交化学会在新时代中不断被发掘。同时,在生命体内对这些反应在时空维度的精准操控也是未来的重要发展方向之一。最后,以解决危害人民生命健康的重大疾病为导向,将点击化学和生物正交反应与转化医学更深入地交叉融合,用于实际临床诊疗技术开发、试剂生产和创新药物研发,则会让这两项诺奖成果在保持科学圣堂光环的同时,更好地服务民生、造福社会。

参 考 文 献

- [1] Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie (International Ed in English)*, 2001, 40(11): 2004—2021.
- [2] Rostovtsev VV, Green LG, Fokin VV, et al. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie (International Ed in English)*, 2002, 41(14): 2596—2599.
- [3] Tornøe CW, Christensen C, Meldal M. Peptidotriazoles on solid phase: [1, 2, 3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *The Journal of Organic Chemistry*, 2002, 67(9): 3057—3064.
- [4] Saxon E, Bertozzi CR. Cell surface engineering by a modified Staudinger reaction. *Science*, 2000, 287(5460): 2007—2010.
- [5] Agard NJ, Prescher JA, Bertozzi CR. A strain-promoted [3 + 2] azide-alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126(46): 15046—15047.
- [6] Soriano Del Amo D, Wang W, Jiang H, et al. Biocompatible copper(I) catalysts for in vivo imaging of glycans. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132(47): 16893—16899.
- [7] Dong J, Krasnova L, Finn MG, et al. Sulfur(VI) fluoride exchange (SuFEx): another good reaction for click chemistry. *Angewandte Chemie (International Ed in English)*, 2014, 53(36): 9430—9448.
- [8] Meng GY, Guo TJ, Ma TC, et al. Modular click chemistry libraries for functional screens using a diazotizing reagent. *Nature*, 2019, 574(7776): 86—89.
- [9] Li J, Yu JT, Zhao JY, et al. Palladium-triggered deprotection chemistry for protein activation in living cells. *Nature Chemistry*, 2014, 6(4): 352—361.
- [10] Srinivasan S, Yee NA, Wu K, et al. SQ3370 activates cytotoxic drug via click chemistry at tumor and elicits sustained responses in injected & non-injected lesions. *Advanced Therapeutics*, 2021, 4(3): 2000243.
- [11] Cheng B, Tang Q, Zhang C, et al. Glycan labeling and analysis in cells and in vivo. *Annual Review of Analytical Chemistry (Palo Alto, Calif)*, 2021, 14(1): 363—387.
- [12] Li J, Kong H, Huang L, et al. Visible light-initiated bioorthogonal photoclick cycloaddition. *Journal of the American Chemical Society*, 2018, 140(44): 14542—14546.

Keep It Simple: Nobel Prize in Chemistry 2022 “Click Chemistry and Bioorthogonal Chemistry”

Jie P. Li^{1*} Chu Wang^{2*}

1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023

2. College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871

Abstract The 2022 Nobel Chemistry Prize was awarded jointly to Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal, and K. Barry Sharpless, three famous chemists, “for the development of click chemistry and bioorthogonal chemistry”. The concepts of click chemistry and bioorthogonal chemistry open a new chapter in synthetic chemistry, showing how people can precisely control and exploit reactions without being overly constrained by chemical environment. Importantly, these works are concept-oriented discoveries that exemplify the leading role of great minds in the development of science.

Keywords 2022 Nobel Chemistry Prize; click chemistry; bioorthogonal chemistry; concept-oriented discovery

(责任编辑 吴征天 张强)