中国高新技术产业导报

2022年诺贝尔科学奖中的划时代技术

编者按 2022年诺贝尔自然科学奖3个奖项生理学或医学奖、物理学奖、化学奖分别于10月3-5日相继发布。今年诺贝尔科学奖不同凡响的一个现象是，诺奖3个奖项获得者中均有中国科学家的导师。曾于2001年和今年先后两度获诺贝尔化学奖的沙普利斯是中国上海交通大学转化医学院的长聘教授董佳家当年加入其实验室工作时的导师；诺贝尔物理学奖获得者塞林格是中国科学院院士潘建伟的博士生导师；诺贝尔生理学或医学奖获得者帕博是中国古脊椎动物与古人类研究所研究员付巧妹的博士生导师。特此本报邀请董佳家和潘建伟合作团队清华大学教授王向斌等科学家，为本报读者解读今年的诺贝尔科学奖，以飨读者。

诺贝尔生理学或医学奖

古基因组学 基于现代基因测序技术

▶ 张田勋

10月3日，瑞典卡罗林斯卡学院诺贝尔委员会宣布，将2022年诺贝尔生理学或医学奖授予德国莱比锡马克斯·普朗克进化人类学研究所、日本冲绳科学技术研究所科学家斯万特·帕博（Svante Pääbo），以表彰他对已灭绝古人类基因组和人类进化的发现。

帕博的研究成果概括地讲，就是在创建古基因组学的基础上，通过揭示和比较当今人类与已灭绝人类的遗传基因差异，初步解释了是什么奠定了今天独特的人类。

“我是谁，从哪里来”

帕博的研究成果主要体现在对智人（现代人的统称，现在也通称现代人）与尼安德特人、丹尼索瓦人的基因交流上，并证明后两个已经灭绝的人种与现代人有着千丝万缕的联系，是人类在演化中不可分割的一部分。

通过对尼安德特人基因组进行测序，帕博团队发现尼安德特人是当今人类的已灭绝近亲。帕博与其同事首先从尼安德特人遗骸上提取到DNA并进行了测序，并于1997年公布了对尼安德特人线粒体DNA的测序结果。此后，帕博一直持续不断地追踪研究尼安德特人与智人的关系。2010年，帕博与同事重构出在克罗地亚一处洞穴发现的尼安德特人化石的基因组草图，由此发现尼安德特人与分布在欧亚的人群的祖先曾通婚。

帕博同时调查尼安德特人与来自世界不同地区现代人类之间的关系，发现来自尼安德特人的DNA序列与来自欧洲或亚洲的当代人类的序列，比来自非洲的当代人类的序列更相似。这意味着尼安德特人和智人在数千年共存期间进行了杂交。在具有欧洲或亚洲血统的现代人类中，大约1%~4%的基因组来自尼安德特人。

帕博等人还发现了以前不为人知的古人类丹尼索瓦人，在基因上与现代人的关系。2008年，在西伯利亚南部阿尔泰山丹尼索瓦洞（Denisova Cave）古遗址中，他们发现了一些化石包括一块指骨和一颗牙齿以及一些饰物，经测定化石的年代在4万年前。2014年，帕博和同事完成了对丹尼索瓦洞手指骨的基因测序，结果更是令人惊奇：与尼安德特人和现代人类的所有已知基因组序列相比，丹尼索瓦洞手指骨的DNA序列是独一无二的。由此，帕博发现了一种以前不为人知的人类，命名为丹尼索瓦人（Denisova）。

此后，帕博对来自世界不同地区的当代人类的基因组序列进行比较研究，发现丹尼索瓦人也与智人基至现代人之间发生了基因交流，说明两类人群之间曾通婚。这种关系首次出现在美拉西西亚和东南亚其他地区人群中，那里的个体携带高达6%的丹尼索瓦人DNA。

丹尼索瓦人身体构造与同属人属的智人和尼安德特人有所不同。研究发现，丹尼索瓦人与尼安德特人是姐妹群关系（由同一祖先衍生的两个分支）。非洲族群与丹尼索瓦人毫无接触，丹尼索瓦人曾长期居住在中亚，与处在东方和南方的东亚、南亚族群都有过一些DNA交流。从已经分析的基因组比对中发现，部分大洋洲族群体的丹尼索瓦人基因比例最高。

丹尼索瓦人与智人或现代人有一个最著名的基因交流，前者把EPAS1基因转移给了现代人，这在西藏的藏族人和夏尔巴人身上所拥有的是变异的EPAS1基因，这使得他们能轻微提高红细胞和血红蛋白水平，既能提高供氧又不会造成什么副作用。然而汉族人和其他没有长时间生活在高原的人EPAS1基因没有变异，倘若到高原就会导致供氧不足与其他心血管系统的副作用。

测序木乃伊DNA

帕博创立的古基因组学，其实是建立在现代高新技术基础之上的。犹如考古学需要现代技术如碳14、遥感勘探技术一样，对古人类的演化进行研究需要基因检测技术，而这正是在当代迅猛发展的一项技术。自人类基因组计划以来，基因测序技术就大有用武之地。

帕博最早的学术研究是1984年测序克隆出来木乃伊DNA。帕博的论文《对古代埃及木乃伊DNA的分子克隆》，作为封面文章发表在1985年4月18日的《自然》杂志上。

1987年，帕博开始跟随阿兰·威尔森（Allan Wilson）在美国加州大学伯克利分校做博士后研究。威尔森是“走出非洲”现代人起源理论的主要建构者。1987年，威尔森等人通过对全球现代人线粒体DNA样本的研究提出，现代人所有的线粒体DNA都追溯到同一个女人，而这个女人可能生活在20万年前的非洲，这就是“线粒体夏娃”假说，而且对现代人起源的研究产生了深远影响。

上述研究结果，都是建立在对古人类的基因测序并与现代人基因测序结果的比较而获得的。当时的基因测序，还只是扩增特定DNA片段的聚合酶连锁反应（PCR）。在PCR技术的帮助下，帕博从威尔森实验室剩余的斑驴样品中提取出DNA并进行分析，测序结果显示与其他185年发表的结果类似。这表明，不仅可以高效地对古人类基因组测序，而且能重复实验结果。

现代技术的进步使得帕博团队能测出尼安德特人线粒体序列，此后帕博立即着手研究如何了解测出古人类核染色体的DNA序列。

2009年，帕博对外宣布成功测序尼安德特人全基因组，论文发表在2010年5月7日的《科学》杂志上。

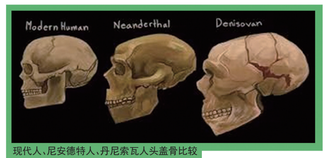
寻根细菌病毒来源

尼安德特人的全基因组序列非常难测，迄今为止只有帕博一家实验室成功地测序出来，原因就在于技术的进步和实验方法的适宜，而且找到了未经污染的遗骨。当然，测序技术还包括准确性。

新的DNA测序技术虽然速度快，但出错率较高，因此需要多测几次才能比较其中哪一个是对的。帕博团队测序尼安德特人全基因组序列，平均每个片段都至少测了50次（50层），由此得出的准确性与现代人基因组测序结果相当。测序结果表明，尼安德特人与现代人基因组的差别是1.2%，而现代人任意两人之间的DNA序列差异是1%，这证明尼安德特人和现代人是近亲。但现代人与黑猩猩之间的基因差异是1%，平均每100个核苷酸就有一处差异，表明现代人与猩猩之间的差异比起与尼安德特人的差异大了一个数量级，黑猩猩只能是人类的远亲。

今年诺贝尔生理学或医学奖给予人们的启示是，基因测序技术既有远大前景，还可以应用于更多领域，譬如研究各种生物演化和多种病原体包括细菌、病毒等演化，可以并清一些危害人类的细菌和病毒来源如新冠病毒，从而找到有效防治方法如药物和疫苗，而新冠病毒疾病目前尚无有效药物。

（张田勋：曾任中国大百科出版社编审、《百科知识》副主编，现为专栏作者、学者，有著作和文章若干。）

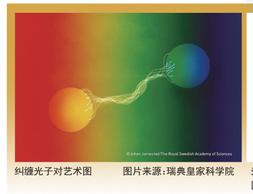


现代人、尼安德特人、丹尼索瓦人头盖骨比较

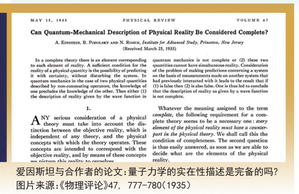
丹尼索瓦人

尼安德特人

诺贝尔物理学奖


纠缠光子对艺术图

图片来源：瑞典皇家科学院


MAY 15, 1935 PHYSICAL REVIEW VOLUME 47

Can Quantum-Mechanical Description of Physical Reality Be Considered Complete?

A. EINSTEIN, B. PODOLSKY AND N. ROSEN, Institute for Advanced Study, Princeton, New Jersey
(Received March 25, 1935)

In a complete theory there is an element corresponding to each element of reality. A sufficient condition for the reality of a physical quantity is the possibility of predicting it with certainty, without disturbing the system. In quantum mechanics in the case of two physical quantities described by non-commuting operators, the knowledge of one precludes the knowledge of the other. Then either (1) the description of reality given by the wave function in quantum mechanics is not complete or (2) these two quantities cannot have simultaneous reality. Consideration of the problem of making predictions concerning a system on the basis of measurements made on another system that had previously interacted with it leads to the result that if (1) is false then (2) is also false. One is then led to conclude that the description of reality as given by a wave function is not complete.

I.

Whatever the meaning assigned to the term *complete*, the following requirement for a complete theory seems to be a necessary one: *every element of the physical reality must have a counterpart in the physical theory*. We shall call this the condition of completeness. The second question is thus easily answered, as soon as we are able to decide what are the elements of the physical reality.

爱因斯坦与合作者的论文：量子力学的实在性描述是完备的吗？
图片来源：《物理评论》47，777-780（1935）

量子革命的基石：量子纠缠

▶ 王向斌

3位杰出的量子物理学家，法国物理学家阿兰·阿斯佩（Alain Aspect）、美国理论和实验物理学家约翰·弗朗西斯·克劳泽（John F. Clauser）、奥地利物理学家安东·塞林格（Anton Zeilinger），因“采用量子纠缠光子对的实验、证伪贝尔不等式和量子信息的开创性工作”而获得2022年诺贝尔物理学奖。

“证伪贝尔不等式”，是对量子力学科学基础的检验。为完成这样的检验，需要用到量子纠缠，最常用的是偏振光子对，而量子纠缠又是量子信息科学中的核心资源。

爱因斯坦与玻尔的世纪争论

时至今日，量子力学已经取得巨大成功，它是对微观世界最成功的科学理论。

从经典到量子，是人类认识自然的一场伟大革命，这可能是人类有史以来一场最伟大的科学革命。然而量子力学的基本出发点，不符合人们已经习惯了的来自经典世界的直觉。比如，一个人的年龄和体重总彼存在，与你是否知道没有关系，这在人们通常的观念中，是理所当然的。这种观点称作“实在性（reality）”，即任何粒子、任何系统，它的任何物理量必须有确定值，无论你观测还是不观测，这个值一定存在。然而量子力学却不这么认为。在量子力学的解释中，一个微观粒子的某个物理量在被测量前，是可以不存在确定值的！它甚至可以处于一种多个值的相干叠加状态。量子力学与实在性之间的分歧，涉及到了物质世界的根本性质，自然引发了物理学家的高度关注，也导致了爱因斯坦和玻尔那场著名的争论：到底“上帝掷不掷骰子？”

然而，当年这场争论更像是哲学上的思辨，没有办法找到一种实验上可以判定的方法，因此双方谁也不能说服对方。到了1935年，爱因斯坦按量子力学规则分析了量子纠缠态属性，给出了强烈违反直觉的结果，从而引发了他对量子力学是否完备的质疑，即可能在在更完备的理论构架，在那里粒子的任何物理量的值都到确存在。

按照量子力学，两个粒子如果处于纠缠状态，对其中一个粒子的某个物理量进行测量，其测量结果会瞬间影响另一个粒子的状态。在爱因斯坦看来，量子纠缠的这种性质是“遥远地点之间的诡异互动”。纠缠态中的两个粒子在空间可以相距很远，以经典直觉，对其中一个粒子的测量不能影响远处的另一个粒子，这个直觉被称之为“定域性”，即本地状态的改变不能在瞬间影响到远处。它与实在性相结合，构成了对经典直觉的总结“定域实在性”。

爱因斯坦那时引入量子纠缠态的属性，本意是想通过这里的看起来诡异的关联结果来强化量子力学的不合理之处，然而，有意思的是，正是这量子纠缠，提供了验证量子力学正确性的实验方法和具体的标准！

“证伪贝尔不等式”

1964年，贝尔（Bell）给出了一个惊人的具体数学结论，叫做贝尔不等式。具体内容就是，任何理论构架，只要认同定域实在性，那必须满足这个不等式；而依据量子力学的计算规则，量子纠缠态的计算结果可以明显违反这个不等式。这就对姚是孰非给出了具体判别标准；即便我们不知道那种“更完备”的理论构架是什么，只要它主张定域实在性，我们就可以依据贝尔不等式对它证伪。此后，进一步的理论研究消除了原始贝尔不等式的实验漏洞。至此，之前的辩论可以由具体实验结果判决了。实验验证贝尔不等式，在技术上并不容易，尤其是在半个世纪前。科学家们通过漫长的努力，不断地发展了对量子纠缠态的制备、操作和测量等一系列技术。自上世纪80年代以来，基于纠缠光子对技术，实验结果已经越来越明确地走向了贝尔不等式，爱因斯坦与玻尔的那场世纪之争的答案逐步明朗。可能比实验本身更重要的是，量子纠缠在用于量子力学基础检验的同时，已经成为量子信息科学中的核心资源。实验中用到的纠缠光子对已经广泛应用于量子通信，即量子密钥分发（QKD）和量子态隐形传输。

总而言之，量子纠缠用于对贝尔不等式的检验涉及到了世界的本质，它本身又是量子信息科学的核心资源，这是一个非常重大、非常深刻的主题，而今年获得诺贝尔物理学奖的3位科学家，正是在这个领域做出了杰出贡献。

诺贝尔委员会的科学背景报告

量子力学主要创始人之一薛定谔曾说：“量子纠缠是量子力学的特征，没有之一”。在量子纠缠态被用以研究检验量子力学基础的同时，量子纠缠和量子态的线性叠加属性本身及其应用逐步成了前沿热点，形成了一个新领域：量子信息科学，包括量子通信、量子计算和量子精密测量等。量子信息科学具有异常强大的应用前景，可以在确保信息传输安全、提高计算能力、提升测量精密等方面突破经典信息技术极限，因此从其诞生起就得到了国际学术界的广泛重视。而如今较普遍的观点是，量子纠缠作为量子信息科学的核心资源，其重要性已经超越了量子力学基础检验本身。

正是量子信息科学特别是量子通信领域对实际应用量子纠缠的技术突破，使得学术界进一步认识到了作为资源的量子纠缠的重要价值，当然也促进了这一领域的开创性工作得到高度肯定。2022年诺贝尔物理学奖委员会的科学背景报告，以很大篇幅论述量子通信即现有的两种具体的量子通信形式：量子隐形传态（quantum teleportation）和量子密钥分发（QKD）。该报告较为详细地介绍了中国科学家团队基于中国“墨子号”卫星的量子通信的研究成果。例如该报告第13页写到：“这一途径（太空量子通信）已经由潘建伟率领的团队作为先锋所突破，采用（世界）首个星地量子通信实验卫星完成，该卫星，墨子号卫星，由中国于2016年成功发射。”此后一整段介绍潘建伟团队基于墨子号卫星的量子纠缠分发工作：“潘和他的同事们基于卫星完成了相隔1200公里的地面两点的量子纠缠分发……”

近年来，中国科学家在量子信息领域取得了多项举世瞩目的重大突破。特别是在量子通信方面，我国现场商用光纤骨干链路无中继量子密钥分发的安全距离达到创纪录的500公里，成功实施“墨子号”量子卫星和量子保密通信“京沪干线”等工程化项目，构建了世界首个天地一体化广域量子通信网络的雏形。这些成就标志着我国在量子通信的研究和应用水平上处于国际领先地位。

（王向斌：清华大学物理系教授，济南量子技术研究院院长，实用化量子保密通信中主要方法一诱骗态方法的主要提出者之一，并参研双小组为实用化量子密钥分发先后提出“强度优化协议理论和”发送/不发送”双场协议理论，获得广泛实验应用，有力地推动了兼顾安全和实用的远距离光纤量子通信的发展。）

纠缠态研究超越解释量子力学基本问题

▶ 薛鹏

3位科学家获得诺贝尔物理学奖，实至名归。就像诺贝尔物理学委员会主席说的那样，获奖者对纠缠态的研究已经超越了解释量子力学的基本问题。那就是因为以3位物理学家的研究为基础，量子纠缠已经在很多物理体系中被实验证实并且加以利用。比如在实验室中，激光经过非线性晶体，会产生自发参量下转换过程，一个泵浦光子就会分裂成一对光子，满足相位匹配条件。这一对光子就处于某一个特定的纠缠态上。这两个光子无法被区别开来，比如一个留在我的实验室、一个用墨子号卫星发送到太空，只要我们测量得知我的实验室中的光子的状态，不需要对另外一个在遥远太空的光子做任何操作，都可以瞬间获知它的状态。

量子纠缠是一种非常重要的物理资源，可以应用于量子保密通信，使我们获得更加安全高效的通信方式；应用于量子计算，使我们拥有经典不可比拟的强大算力的量子计算机；应用于量子精密测量，使我们拥有精度更高的测量方式等。

（薛鹏：北京计算科学研究中心教授，国家杰出青年科学基金获得者。2004年7月获得博士学位后赴美地利圣布鲁克大学以及加拿大卡尔加里大学，作为博士后从事量子信息和量子光学的基础研究工作，在国际顶级学术期刊包括《自然-物理》《物理评论快报》《自然-通讯》等以第一/通信作者发表学术论文130余篇，被《科学》《自然》等国际主要学术期刊引用4000余次，单篇引用达400余次。获王大珩光学奖中青年科技人奖。）

诺贝尔化学奖

点击化学是科学哲学的核心点

▶ 董佳家

瑞典皇家科学院10月5日宣布，将2022年诺贝尔化学奖授予美国科学家卡罗琳·贝尔托齐（Carolyn Bertozzi）、卡尔·巴里·沙普利斯（Barry Sharpless）和丹麦科学家莫滕·梅尔达尔（Morten Meldal），以表彰他们在发展点击化学和生物正交化学方面的贡献。

简单和高效的化学反应

要理解点击化学对于化学家来说并不算难，但是对于其他人来说就需要一些最基本的解释：首先，“点击”（Click）化学的中文翻译并不准确，实际上这有文化差异的问题。下面是今年诺奖得主、美国斯克里普斯研究所的沙普利斯教授2019年获得美国化学会最高奖时的演讲：

“在许多候选名称中，Jan和我决定将这种方法称为‘点击化学’。因为在我们看来它能最准确地描述我们的想法，汽车后排座椅的安全带的隐喻能最成功地解释我们的目标：在汽车中，弹簧锁紧的卡扣发出咔哒声，只有预定的搭扣可以连接对应的接口—中间的安全带不能扣到侧安全带。连接的成功得到保证，并且一旦建立便是永久的。”沙普利斯提出，点击化学希望解决的关键问题，其实是人类药物发现过程的高昂成本和极低效率，能不能通过合成化学的突破/改变模式变革性地重塑新药研发全流程，从而为人类带来更多更好更加可负担的新药？破局的关键，就是简单和高效的化学反应。

沙普利斯显然指出了Click是和安全带这个动作，Click一词来自于美国家喻户晓的俗语，“Click it, or ticket it”，指的是“不扣安全带就会吃罚单”。在汉语语境中很难找到替代，可能点击鼠标动作可以暗喻反应的快捷方便，但是缺乏对于关键选择性和不可逆反应性的描述。”

点击化学是科学哲学的核心点，生物正交本质上从属于点击化学的科学概念，生物正交化学是点击化学最有显示度的应用方面；点击化学是这次伟大发现的起点，生物正交化学则是进一步将点击化学推高到了更高的维度，这背后最关键的科学问题还是一种并不“全新”的化学反应性质（炔与叠氮的3+2环加成反应，早在上世纪60年代就已经发展成熟的一类化学反应）在新世纪学科交叉（合成化学和生命科学、材料科学）大背景下针对学科发展需要的再发现。在此引用诺奖评委会主席约翰·奥奎斯特的总结：“今年的化学奖不是关于应对过于复杂的问题，而是用容易和简单的方法处理问题。”

生命核心物质DNA带来新灵感

合成化学首先是一门物质科学。科学家可以利用已有的物质去合成未知的，用便宜的原料去合成昂贵的，但是这一切都基于已有的可得的物质。所以说，物质的可得性，是合成化学的第一个关键问题。

打个简单的比方，金子比木头结实很多，但是人们不会使用金子去盖房子，因为可得性和我们的需求不匹配。从可得的剧块出发去合成新的物质（小分子、大分子、超分子等），听上去很像人们所熟知的乐高游戏或者是盖房子；从简单的基元剧块出发，一步一步地搭建出更为复杂的结构，这个过程需要通过化学键的形式把剧块连接起来。通过这样的连接实现新结构和功能的过程，就是合成化学最显著的一个特征——连接性。

但是，想要真正实现这些连接并不像乐高积木或者搭建房屋那样简单。由于化学家们只能通过自然界可得的稳定存在的物质进行合成，而这些可得的物质剧块却没有像乐高积木一样稳定的模块化一致的“接口”，如何让它们按照人类需求高效率地互相反应并且连接组合起来？这时化学家就需要研究分子中不同的官能结构在什么条件下能够相互发生作用，什么情况下能实现稳定可用的连接。

盖房子时，工人们使用必备原料砖头，还需要锤子、水泥等一系列工具和粘合剂。在合成化学中，化学家们使用的“锤子”和“水泥”就是一系列反应与化学试剂，“工具”是否“好用”也就是合成化学在实际学术研究中最关心的——反应性问题。这次诺奖奖励的就是一种极为强大、十分有用的化学反应性的发现。

自然是合成化学家最好的老师。生命的核心物质DNA，只使用了非常有限的合成剧块，生命利用4种核苷酸和20种标准氨基酸，却“合成”进化出了人类无法想象的复杂生命。这个合成过程所显示出的“模块化的连接模式”和“极为高效的连接反应”，给合成化学发展带来新灵感。在分子合成中，能否实现这种带有模块化特征和标准接口的简单办法？沙普利斯教授在1999年提出了点击化学概念。

这一概念很快得到了科学家们的认可。2002年，沙普利斯小组和丹麦的莫滕·梅尔达尔小组分别独立报道了如今化学家们熟知的CuAAC反应。

“第二代点击化学反应”

在CuAAC反应启发下，斯坦福大学的卡罗琳·贝尔托齐教授发展的张力诱导的环状炔与叠氮的环加成反应（Copper-free click reaction），以及在材料化学领域已经取得广泛应用的巯基-烯加成反应（Thiol-ene click reaction）也为科学家们认可。其中张力诱导的环状炔与叠氮的环加成反应更是促成了生物正交化学领域的重大进展，化学家们甚至可以通过这种模式直接在生命体内进行人工可控的化学反应了；例如，2020年美国生物技术公司（Shasqi）依靠点击化学在人体内进行高效高专一的反应，其抗癌药物靶向肿瘤细胞疗法已进入1期临床试验，这是首次在患者体内进行点击化学反应。同时，国际上一系列应用点击化学技术的试剂、移动、材料也已经成功地走向市场。

2014年，沙普利斯小组又报道了与CuAAC不同的被称为“第二代点击化学反应”六价硫氟交换反应（SuFEx）。这种新的反应利用的也是六价硫氟化学键的独特高能，但在动力学上却具极为稳定的性质。

“点击化学”和“生物正交化学”的成功，将进一步启发新一代化学家们去寻找有价值的化学反应性，并且在重要问题导向下应用新化学反应性于学科交叉中；同时，这种简单实用、针对重要科学问题的化学方法的成功毫无疑问将会影响合成学科未来发展方向，在合成化学学科发展历史上具有划时代意义。

（董佳家：上海交通大学转化医学院，长聘教授。2006年获中科院上海有机化学研究所博士学位。2009年作为研究助理加入美国斯克里普斯研究所（The Scripps Research Institute）卡尔·巴里·沙普利斯教授实验室，与沙普利斯教授一起开创了第二代点击化学。独立工作之后，进一步发现了第三个点击反应，提出了一种“模块化的点击化合物库”构建方法，可以低成本、高适用性、极高通量地合成成药性的化合物库并直接进行生物活性的筛选。相关工作发表于《自然》，并作为唯一的化学方面的工作入选《自然》2019年度十大杰出论文，被C&EN杂志评为2019年度合成化学领域的3项重要成果之一。获第二届全国创新争先奖。2020年获药明康德生命化学学者奖。）

“化学反应”开辟生命科学研究与疾病治疗新路径

▶ 陈鹏

2022年诺贝尔化学奖授予美国科学家卡罗琳·贝尔托齐（Carolyn Bertozzi）、卡尔·巴里·沙普利斯（Barry Sharpless）和丹麦科学家莫滕·梅尔达尔（Morten Meldal）。瑞典皇家科学院在新闻公报中说，卡尔·巴里·沙普利斯和莫滕·梅尔达尔的研究成果为点击化学奠定了基础；卡罗琳·贝尔托齐则将点击化学带到一个全新维度，将其应用在生物体中，她开发的生物正交反应实现了多种应用，包括帮助开发更有靶向性的癌症疗法等。

推动生命研究的化学反应

2001年，已经是诺贝尔奖得主的斯克里普斯研究所（The Scripps Research Institute）的沙普利斯教授提出了点击化学（Click Chemistry）概念。经典的点击化学反应，是一种在一价铜离子催化下，炔基和叠氮这两种官能团之间的环加成反应（Cu-catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition reaction，Cu-AAC）。该反应由沙普利斯教授和丹麦的梅尔达尔教授于同一年分别独立报道，具有极高的特异性且反应条件温和，尤其是能够在与生命体系和环境相兼容条件下进行。一经推出，该反应就受到了科学家们的极大关注，除了下面要讲到的在生命研究中大放异彩之外，其在合成化学、材料科学等领域也获得了广泛应用。

受这类反应的启发，当时在加州大学伯克利分校的贝尔托齐教授于2003年正式提出了生物正交反应（Bioorthogonal Reaction）概念。该小组此前就一直关注如何在活细胞上进行特异的化学反应和荧光标记，并已经对经典的Staudinger Ligation反应进行过改造。在上述工作基础之上，他们对铜催化的点击化学加以改进，发展了“无铜点击化学反应（copper-free click reaction）”，通过环张力诱导叠氮与八元环炔之间的环加成反应获得成功。他们将这一反应用于活细胞聚糖的标记，解决了聚糖无法利用基因编码的荧光蛋白进行标记的难题。

活细胞是一个非常脆弱的生命体系，向其中引入的化学反应需要适应常温、常压、水相和中性pH值等特殊环境，并且不对其内部生物分子造成损害或干扰。通过几代化学家的不懈努力，生物正交反应得以提出和发展，人们能够在活细胞内通过化学反应来标记甚至操控生物大分子，为生命科学的研究和疾病治疗的进步都开辟了新路径。

直击重要的生命科学问题

实际上，化学家尤其是有机化学家，一直在关注生物大分子的化学合成、活性生物分子的功能与作用等重要的生命科学问题，他们的工作，为当时正在萌芽和兴起的化学生物学这一学科交叉领域奠定了基础。长久以来，化学反应的开发与应用都极大地推动了生命科学的研究。例如，生物大分子（天然产物、多肽、糖等）化学合成，包括由我国科学家首次完成的人工牛胰岛素的合成等，都具有里程碑意义。上个世纪末，化学家们开始尝试对复杂生命体系内生物大分子直接进行化学标记。1998年，加州大学圣地亚哥分校的Roger Tsien教授提出的一种名为FlAsH的标记技术，可利用一种名为FlAsH-EDT2的有机砷试剂对含有CCXXCC序列的蛋白质进行特异标记，成为在活细胞环境下进行蛋白质特异标记的开端。Roger Tsien后来以他在荧光蛋白领域的原创贡献而获得2008年诺贝尔化学奖，他所开发的钙离子荧光探针、FlAsH标记技术等同样具有划时代意义。FlAsH-EDT2与蛋白质上半胱胺酸之间的特异反应，被认为是化学家最早发展的与生物大分子或生命环境相适应的化学反应之一，为后续生物正交反应概念的提出和飞速发展奠定了基础。

改变生命科学和医学研究进程

目前，点击化学和生物正交反应，已经被广泛地应用于从生命科学的基础研究到药物开发、临床检测的实际应用当中，改变了生命科学和医学的研究进程。

例如，生物正交反应已经被广泛地用于生物大分子的特异标记，可以有效地在活细胞内实时动态地观察这些生物分子的行为。尤其是与超分辨荧光成像技术的联合使用，使得很多具有优异荧光性质的染料可被用来对生物大分子进行活体、动态、超分辨成像，推动了生物成像技术的进步。

随着基于先进质谱技术的蛋白质组学的飞速发展，化学生物学家为了其关注面向生物活性的蛋白质组学研究，生物正交反应在全蛋白质组中特异富集和鉴定活性蛋白质组分的技术中发挥了关键作用。例如，Scripps研究所的Benjamin Cravatt教授所发展和建立的基于活性的蛋白质组学分析（Activity-based Protein Profiling，ABPP）技术，可以利用小分子探针监测细胞内特定酶的活性，也可以用于寻找和鉴定活性天然产物的生物靶点，成为被生物学家和化学生物学家广泛使用的技术。

生物正交反应，在疾病的治疗和检测等应用领域也得到了广泛的应用，例如，生物正交反应已被用于制备抗体偶联药物（Antibody-Drug Conjugate，ADC），实现了抗体这一类特殊蛋白质与小分子抗癌药物的定点、高效偶联。基于生物正交反应的“前药（Prodrug）”和“抗体偶联前药”（Pro-ADC）也相继开发，这类反应也已被用于癌症早期诊断、推动了癌症标志物的早期筛查。

展望未来，随着生物正交反应的类型在不断扩展，除了以点击化学为代表的“成键反应”在偶联、标记、监测等领域的应用外，生物正交朝切反应等“断键反应”的发展，也将实现对生物大分子的功能进行活体、实时、原位的调控，这将极大地推动生命机制的分子解析。同时，基于生物正交反应的“生物正交前药”（Bioorthogonal Prodrug）已于2020年首次进入临床试验，这是生物正交化学领域的又一个标志性事件。相信今后会有更多适用于人体的生物正交反应被开发出来，并更好地为人类健康服务。

（陈鹏：北京大学化学与分子工程学院教授、化学生物系主任，北京大学交叉学科化学合金主席。美国化学会ACS Chemical Biology执行主编。长期致力于化学生物学研究，系统发展了适用于活细胞的化学反应，为生命问题的探索提供了创新的工具和研究方式。提出并发展了“生物正交剪切反应”，突破了在活细胞内研究蛋白质功能的技术瓶颈，开拓了生物正交化学新方向。）

本版主编 策划 朱广清