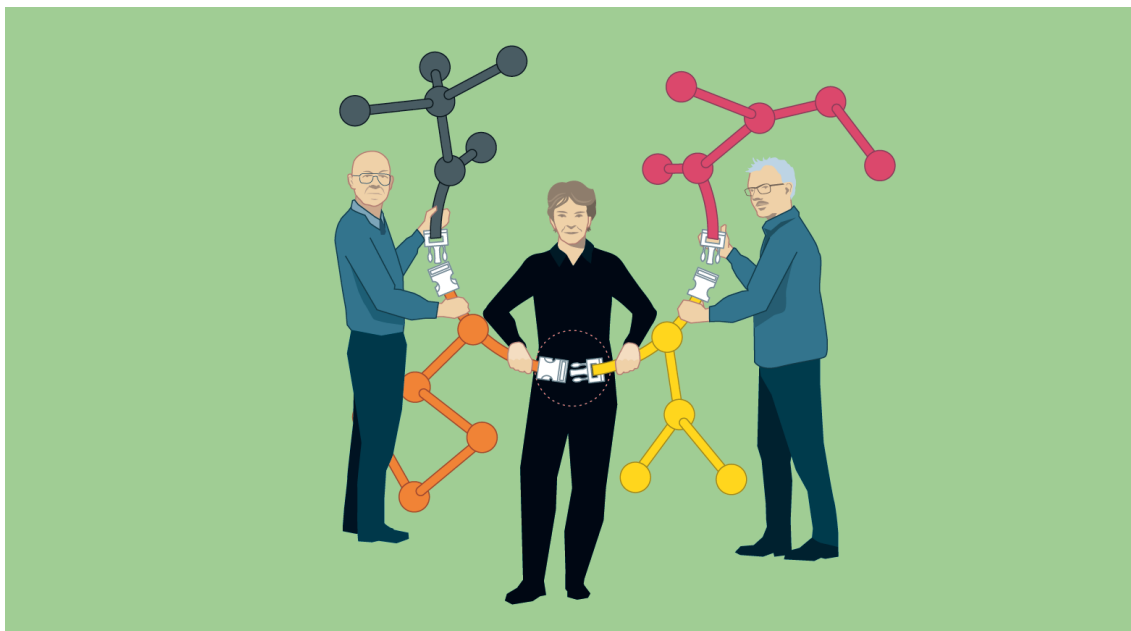


Deras funktionella kemi åstadkommer stordåd

Ofta sitter lösningen i det enkla. **Barry Sharpless** och **Morten Meldal** tilldelas 2022 års Nobelpris i kemi eftersom de har tagit kemin in i funktionalismens era och lagt grunden för klickkemin. De delar utmärkelsen med **Carolyn Bertozzi**. Hon tog klickkemin till en ny dimension och började använda den för att kartlägga celler. Hennes bioortogonala reaktioner bidrar nu bland mycket annat till mer träffsäkra cancerläkemedel.

Sedan den moderna kemins födelse på 1700-talet har många kemister haft naturen som förebild. Livet självt är det yttersta beviset på naturens fantastiska förmåga att skapa kemisk komplexitet. De molekylära mastodontverk som finns i växter, mikroorganismer och djur har sporrat forskare att försöka konstruera samma molekyler på konstgjord väg. Att härma naturens molekyler har också ofta varit en viktig del i utvecklingen av läkemedel, eftersom många läkemedel har inspirerats av naturliga ämnen.

Hundratals år av kunskapsbygge inom kemin har gett resultat. Med hjälp av de sofistikerade verktyg som kemister har utvecklat kan de numera skapa de mest förbluffande molekyler. Ett svårlöst dilemma är dock att komplexa molekyler behöver byggas i många steg och för varje steg bildas oönskade biprodukter. Ibland mer, ibland mindre. Dessa biprodukter måste rensas bort innan processen kan gå vidare och vid krävande konstruktioner kan materialsvinnet bli så stort att det knappt blir något kvar. Kemister når alltså ofta sina högt satta mål, men vägen dit kan vara både tidsödande och dyr. Nobelpriset i kemi 2022 handlar om att hitta nya kemiska ideal och låta det enkla och funktionella styra.



Kemin har tagit steget in i funktionalismens era

Det var Barry Sharpless, som nu tilldelas sitt andra Nobelpris i kemi, som satte snöbollen i rullning. Omkring år 2000 myntade han begreppet *klickkemi* för en funktionell form av kemi där molekylära byggestenar snabbt och effektivt snäpper i varandra. Snöbollen blev till en lavin när Morten Meldal

och Barry Sharpless – oberoende av varandra – upptäckte det som har blivit klickkemins kronjuvel: *den kopparkatalyserade azid-alkyn cykloadditionen*.

Carolyn Bertozzi utvecklade klickreaktioner som går att använda inuti levande organismer. Hennes så kallade *bioortogonala reaktioner* – som sker utan att störa cellens vanliga kemi – nyttjas numera världen över för att kartlägga hur celler fungerar. En del forskare undersöker också hur de kan användas för att diagnostisera och behandla cancer. Vi återkommer till det. Låt oss följa den första av de två trådar som har lett fram till 2022 års Nobelpris i kemi.

Sharpless menar att kemister behöver hitta nya ideal

Vi börjar nysta i den tråden år 2001, samma år som Barry Sharpless kommer att få sitt första Nobelpris i kemi. Det vet han ännu inte när han i en vetenskaplig tidskrift argumenterar för ett nytt och minimalistiskt tänk inom kemin. Han menar att det är dags för kemister att sluta efterapa naturliga molekyler. Det leder ofta till svårbemästrade molekylbyggen, vilket framför allt är en bromskloss i utvecklingen av nya läkemedel.

Hittar man ett potentiellt läkemedel i naturen går det ofta att tillverka små mängder av ämnet för provrörstester och kliniska prövningar. Men vill man senare dra i gång en industriell tillverkning kräver det en helt annan effektivitet i produktionen. Han tar det kraftfulla antibiotikapreparatet meropenem som ett exempel. Det tog hela sex år av kemiskt utvecklingsarbete att hitta en väg att producera den molekylerna i stor skala.

Kostsam att krångla med bångstyriga molekyler

Det som ofta får kemister på fall, menar Barry Sharpless, är de bindningar mellan kolatomer som är så centrala för livets kemi. I princip alla biomolekyler har en stomme av sammanlänkade kolatomer. Livet har utvecklat metoder för att skapa dessa, men för kemister har det visat sig vara notoriskt svårt. Skälet är att det ofta saknas en kemisk drivkraft för kolatomer från olika molekyler att koppla ihop sig. Därför behöver man aktivera dem på konstgjord väg, vilket ofta leder till en mängd oönskade sidoreaktioner och ett kostsam materialsvinn.

I stället för att försöka förmå bångstyriga kolatomer att reagera med varandra, uppmanar Barry Sharpless sina kollegor att utgå från mindre molekyler som redan har en färdig kolstomme. Dessa enkla molekyler kan sedan länkas samman med bryggor av exempelvis kväveatomer eller syreatomer, som är lättare att styra. Väljer kemister enkla reaktioner – där det finns en stark inneboende drivkraft hos molekylerna att koppla ihop sig – slipper de en massa sidoreaktioner och materialsvinnet blir minimalt.

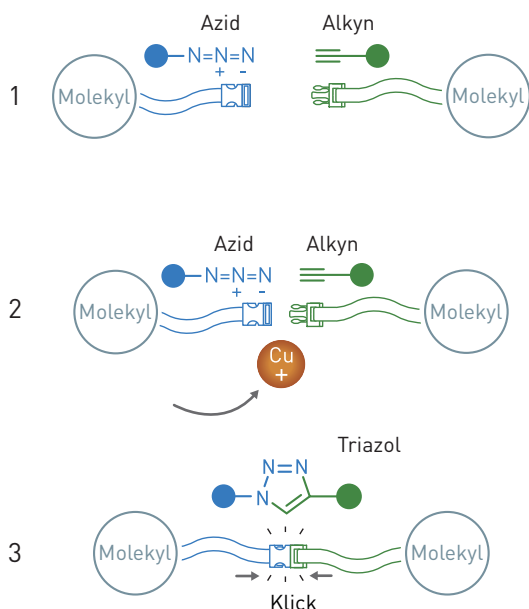
Klickkemi – funktionell och miljövänlig kemi med stora möjligheter

Det här robusta sättet att bygga molekyler kallar Barry Sharpless för klickkemi. Han menar att även om klickkemin inte kan ge exakta kopior av naturliga molekyler, så kommer det gå att hitta molekyler som kan fylla samma funktioner. Genom att kombinera enkla kemiska byggstenar går det att skapa en närmast oändlig molekylvariation. Han är därför övertygad om att klickkemin kan generera läkemedel som är lika ändamålsenliga som de naturliga och dessutom går att producera i stor skala.

I sin publikation 2001 räknar Barry Sharpless upp en rad olika kriterier som bör vara uppfyllda för att en kemisk reaktion ska kunna räknas som klickkemi. Ett av dem är att reaktionen helst ska kunna ske i närvaro av syre och i vatten, som är ett miljövänligt och billigt lösningsmedel.

Klickreaktionen som förändrade kemien

Alkyner och azider reagerar mycket effektivt med varandra om man tillsätter kopparjoner. Reaktionen används numera över hela världen för att på ett enkelt vis koppla ihop molekyler.



halid. Reaktionen brukar löpa smidigt, bara kemister tillsätter lite kopparjoner och eventuellt en gnutta palladium som katalysatorer. Men när Morten Meldal analyserar vad som hänt i reaktionskärlet stämmer det inte med hans förväntningar. Det visar sig att alkynten har reagerat med fel ände av molekylen där syrahaliden satt. I andra änden fanns en kemisk grupp som kallas *azid* (figuren ovan till vänster). Tillsammans med alkynten har aziden skapat en ringformad struktur, en så kallad *triazol*.

Reaktionen var något utöver det vanliga

Den som kan lite om kemi vet att triazoler är användbara kemiska strukturer. De är stabila och återfinns i bland annat vissa läkemedel, färgämnen och jordbrukskemikalier. Eftersom triazoler är önskvärda kemiska byggstenar har forskare tidigare försökt skapa dem från alkyner och azider, men då har det bildats oönskade biprodukter. Vad Morten Meldal inser är att kopparjonerna har styrt reaktionen så att i princip bara ett ämne har bildats. Till och med syrahaliden – som verkligen borde ha kopplat till alkynten – var mer eller mindre orörd kvar i kärlet. Därför är det uppenbart för Morten Meldal att reaktionen mellan aziden och alkynten är något utöver det vanliga.

I juni 2001, under ett symposium i San Diego, berättar han för första gången om sin upptäckt. Året efter, år 2002, publicerar han den i en vetenskaplig tidskrift och visar att den går att använda för att koppla ihop en mängd olika molekyler.

Molekylerna snäpper snabbt och effektivt i varandra

Oberoende av Morten Meldal publicerar även Barry Sharpless år 2002 en kartläggning av den kopparkatalyserade reaktionen mellan azider och alkyner. Han visar att reaktionen fungerar i vatten och är pålitlig. Därför menar han att det är en "ideal" klickreaktion. Aziden är som en spänd fjäder, vars kraft släpps lös av kopparjonen. Processen är robust och Barry Sharpless föreslår att kemister kan använda

Han ger också förslag på flera befintliga reaktioner som han menar uppfyller de nya ideal han har målat upp. Men den briljanta reaktion som nästan har blivit synonym med klickkemien – den kopparkatalyserade azid-alkyn cykloadditionen – kände ingen ännu till. Den höll precis på att upptäckas i ett laboratorium i Danmark.

Oväntat ämne i Meldals reaktionskärlet

Många avgörande vetenskapliga framsteg görs när forskare minst anar det. Så var det också för Morten Meldal. I början av 2000-talet håller han på att utveckla metoder för att hitta potentiella läkemedelssubstanser. Han konstruerar enorma molekyllbibliotek, som kan bestå av hundratusentals olika slags ämnen. Sedan söker han bland alla dessa ämnen för att hitta något som kan blockera sjukdomsframkallande processer.

I arbetet med detta genomför han och hans medarbetare en dag en ren rutinreaktion. Du behöver inte lägga det här på minnet, men deras mål var att koppla ihop en så kallad *alkyn* med en *syra-*

reaktionen för att på ett enkelt vis koppla ihop olika molekyler. Han beskriver möjligheterna som enorma.

Med facit i hand kan vi konstatera att han har fått rätt. Vill kemister koppla ihop två olika molekyler kan de numera relativt enkelt föra in en azid i den ena molekylen och en alkyn i den andra. Sedan snäpper de ihop molekylerna med hjälp av lite kopparjoner.

Klickreaktion kan användas för att skapa nya material

Enkelheten har gjort att reaktionen har fått en spridning utan motstycke, både på forskningslaboratorier och inom industriell utveckling. Klickreaktioner underlättar bland annat framställningen av nya och ändamålsenliga material. Om en tillverkare för in en klickbar azid i en plast eller fiber är det lätt att i efterhand förändra materialet; det går att klicka fast ämnen som är elektriskt ledande, fångar solljus, är antibakteriella, skyddar mot UV-strålning eller har någon annan önskad egenskap. Mjukgörare kan också klickas fast i plaster, så att de inte läcker ut från materialet i efterhand. Inom läkemedelsforskningen används klickkemi för att ta fram och optimera ämnen som potentiellt kan fungera som läkemedel.

Det finns mängder av andra exempel på vad klickkemi kan åstadkomma. Något som Barry Sharpless däremot inte förutspådde var att den skulle börja användas i levande varelser. Låt oss nu nysta i den andra tråden bakom 2022 års Nobelpris i kemi.

Bertozzi börjar utforska svårfångade kolhydrater

Den tråden börjar på 1990-talet, då biokemin och molekylärbiologin är mitt i en explosiv utveckling. Med hjälp av nya molekylärbiologiska metoder kartlägger forskare världen över gener och proteiner i syfte att förstå hur celler fungerar. Det råder en energisk nybyggaranda och dagligen får man nya kunskaper om det som tidigare har varit vita fläckar på kunskapskartan.

En grupp molekyler får dock knappt någon uppmärksamhet alls: glykanerna. Det är komplexa kolhydrater som är uppbyggda av olika sockerarter och som ofta sitter på ytan av proteiner och celler. De spelar stor roll i många biologiska processer, exempelvis när virus ska infektera celler eller när immunförsvaret ska aktiveras. Glykaner är därför intressanta molekyler, men problemet var att de nya molekylärbiologiska verktygen inte gick att använda för att studera dem. Den som ville förstå sig på hur glykaner fungerar stod därför inför en enorm utmaning. Endast ett fåtal forskare var beredda att försöka bestiga det berget – en av dem var Carolyn Bertozzi.

Bertozzi får en lysande idé ...

Under 1990-talet började Carolyn Bertozzi kartlägga en glykan som lockar immunceller till lymfkörtlarna. Bristen på bra verktyg gjorde att det tog hela fyra år att få koll på hur den glykanen fungerar. Den utmanande processen gör att Carolyn Bertozzi börjar drömma om något bättre. Och hon får en idé. Under ett seminarium har hon hört en tysk forskare berätta att han har lyckats få celler att tillverka en onaturlig variant av *sialinsyra*. Det är en av de sockerarter som bygger upp glykaner. Carolyn Bertozzi börjar därför fundera på om hon med liknande metoder skulle kunna få celler att tillverka en sialinsyra med ett slags kemiskt handtag på sig. Om cellerna kunde inkorporera den modifierade sialinsyran i olika glykaner, skulle hon kunna använda det kemiska handtaget för att kartlägga dem. Till exempel skulle hon kunna koppla en fluorescerande molekyll till handtaget. Då kan ljuset avslöja var i cellen glykanerna befinner sig.

Det här blev början på ett långt och målmedvetet utvecklingsarbete. Carolyn Bertozzi börjar leta i den vetenskapliga litteraturen efter ett kemiskt handtag och en kemisk reaktion som hon kan använda sig av. Det är ingen lätt uppgift, för handtaget får inte reagera med något annat i cellen. Det behöver vara okänsligt

Bioortogonal kemi lyser upp cellen

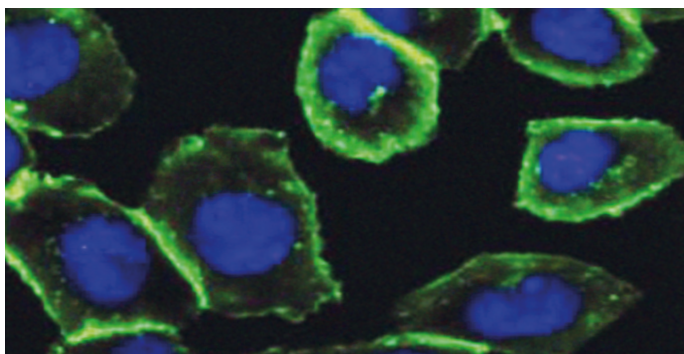
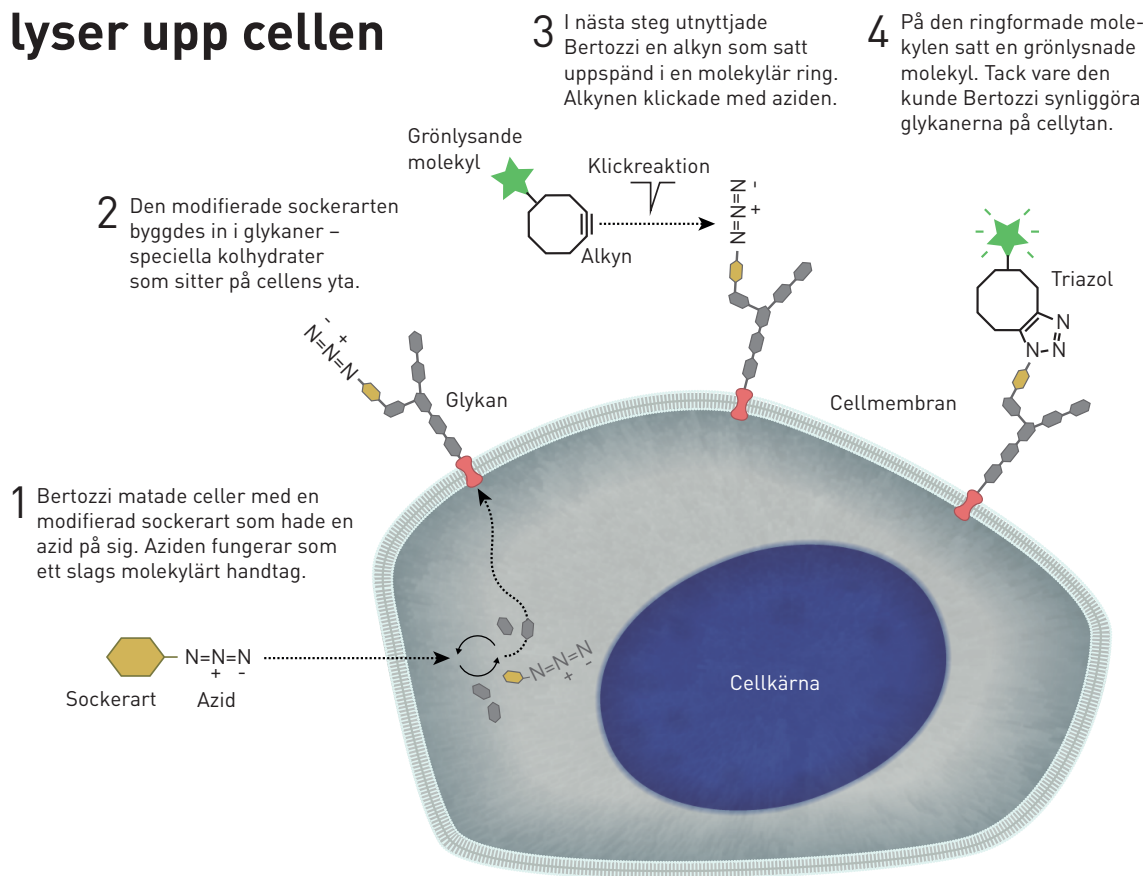


Bild från *Proc Natl Acad Sci USA* [2007] 104:16793

Bertozzi använde den ringspända klickreaktionen för att spåra glykaner. Här lyser de i grönt. Cellkärnan är blåfärgad. Tack vare det gröna ljuset kunde Bertozzi följa glykanerna i cellen.

för precis allt, utom de molekyler som hon i efterhand ska koppla till handtaget. För detta myntar hon ett begrepp: reaktionen mellan handtaget och den fluorescerande molekylen behöver vara *bioortogonal*.

... och får de gömda glykanerna att ge sig till känna

För att göra en lång historia kort lyckas Carolyn Bertozzi år 1997 visa att hennes idé verkligen fungerar. Nästa genombrott kommer år 2000 då hon hittar det optimala kemiska handtaget: en azid. På ett snillrikt vis modifierar hon en känd reaktion – *Staudingerreaktionen* – och kan med hjälp av den koppla en fluorescerande molekyl till de azider som hon har fogat in i cellernas glykaner. Eftersom aziderna inte påverkar cellerna, går de till och med att föra in i levande djur.

Redan här har hon gett en viktig gåva till biokemin. Med lite kemisk kreativitet går hennes modifierade Staudingerreaktion att använda för att studera celler på flera olika vis. Men Carolyn Bertozzi

låter sig inte nöjas. Hon har nämligen insett att det kemiska handtag som hon använder – aziden – har mycket mer att ge.

Blåser nytt liv i gammal reaktion

Vid den här tiden har ryktet om Morten Meldals och Barry Sharpless nya klickreaktion spridit sig bland kemister. Carolyn Bertozzi är därför väl medveten om att hennes handtag – aziden – snabbt kan snäppa i en alkyn, bara det finns tillgång till kopparjoner. Men koppar är giftigt för allt levande. Sin vana trogen börjar hon därför återigen gräva djupt i den kemiska litteraturen. Där hittar hon att man redan 1961 har visat att azider och alkyner kan reagera på ett rent explosionsartat vis – utan hjälp av koppar – om man spänner upp alkynen i en ringformad kemisk struktur. Spänningen skapar då en sådan energi att reaktionen löper fritt.

När hon testar reaktionen i celler fungerar den bra. År 2004 publicerar hon den kopparfria klickreaktionen, kallad *spänningsdriven azid-alkyn cykloaddition* – och visar sedan att den går att använda för att spåra glykaner (figur på föregående sida).

Klickreaktioner ljussätter cellen

Även denna milstolpe var bara början på något ännu större. Carolyn Bertozzi har fortsatt förfina sin klickreaktion så att den fungerar ännu bättre i cellmiljö. Parallellt med det har hon – och väldigt många andra forskare – också använt reaktionerna för att utforska hur olika biomolekyler samspelar i celler och för att studera sjukdomsprocesser.

Ett område som Carolyn Bertozzi har fokuserat på är glykaner på ytan av tumörceller. Hennes studier har bidragit till insikten att vissa glykaner tycks skydda tumörer mot kroppens immunförsvar; de får immuncellerna att gå ner i vila. För att slå ut skyddsmekanismen har Carolyn Bertozzi och hennes medarbetare skapat ett nytt slags biologiskt läkemedel. De har slagit ihop en antikropp, som specifikt kopplar till glykanerna, med enzymer som bryter ner glykanerna på tumörcellernas yta. Det läkemedlet testas nu i kliniska prövningar på personer med långt gången cancer.

En del forskare har också börjat utveckla klickbara antikroppar som är riktade mot olika tumörer. När antikropparna har bundit till tumören, sprutar man in en andra molekyl som klickar till antikroppen. Det kan till exempel vara en radioisotop som kan användas för att spåra tumörer med hjälp av en PET-kamera, eller som kan skicka ut en dödlig dos strålning mot cancercellerna.

Elegant, smart och nyskapande, men framför allt användbart

Ännu vet vi inte om dessa nya terapier kommer att fungera. Men en sak är säker: forskarvärlden har bara börjat nosa på alla de möjligheter som klickkemin och den bioortogonala kemin har öppnat. När Barry Sharpless höll sin första Nobelföreläsning i Stockholm år 2001 berättade han att hans uppväxt har färgats av kväkarrörelsens enkla värderingar, vilket har påverkat hans ideal. Han sa:

När jag började hålla på med forskning var ”elegant” och ”smart” de främsta kemiska lovorden, i dag prisar vi ”nyskapande”. Kanske är det kväkarna som har fått mig att värdera ”användbar” allra mest.

Alla de fyra orden krävs för att med rättvisa beskriva den kemi som han själv, Carolyn Bertozzi och Morten Meldal har lagt grunden för. Utöver att vara elegant, smart, nyskapande och användbar, är den också till mänsklighetens största nytta.

LÄS MER

Mer information om årets priser, bland annat en vetenskaplig bakgrundsartikel på engelska, finns på Kungl. Vetenskapsakademiens webbplats, www.kva.se, och på www.nobelprize.org. Där kan man också titta på presskonferenser, Nobelföreläsningar och annat videomaterial. Mer information om utställningar och aktiviteter kring Nobelpriset och Ekonomipriset finns på www.nobelprizemuseum.se.

Kungl. Vetenskapsakademien har beslutat utdela Nobelpriset i kemi 2022 till

CAROLYN R. BERTOZZI

Född 1966 i Boston, MA, USA.
Fil.dr 1993 vid UC Berkeley, CA, USA. Anne T. och Robert M. Bass Professor vid Stanford University, CA, USA och Investigator, Howard Hughes Medical Institute, USA.

MORTEN MELDAL

Född 1954 i Köpenhamn, Danmark.
Fil.dr 1986 vid Danmarks Tekniske Universitet, Lyngby, Danmark.
Professor vid Københavns universitet, Danmark.

K. BARRY SHARPLESS

Född 1941 i Philadelphia, PA, USA.
Fil.dr 1968 vid Stanford University, CA, USA. W. M. Keck Professor vid Scripps Research, La Jolla, CA, USA.

”för utveckling av klickkemi och bioortogonal kemi”