

2022-ben a kémiai Nobel-díjat **Carolyn R. Bertozzi**, **Morten Meldal** és **K. Barry Sharpless** kapták „a kattintáskémia és a bioortogonális kémia” fejlesztése terén elért eredményeikért.



Bár tanultam kémiát (nem is keveset), a díjhoz kapcsolódó két fogalom teljesen ismeretlen volt számomra, még annyira sem tudtam elhelyezni őket, mint a fizikai Nobel-díjhoz kötődő kvantummechanikát. Ezért aztán megpróbáltam megérteni, hogy miről is van szó, az alábbiakban ezt igyekszem bemutatni.

A „kattintáskémia” (click chemistry) mögött az a meglehetősen régi keletű probléma áll, hogy amikor a kémikusok valamilyen új vegyületet akarnak létrehozni, akkor ez egyrészt csak több lépésben szokott sikerülni, másrészt minden lépésnél nemkívánatos melléktermékek keletkeznek – néha több, néha kevesebb. Ezeket a melléktermékeket a folyamat folytatása előtt el kell távolítani, és az anyagvesztés olyan nagy is lehet, hogy alig marad valami. A vegyészek általában elérik céljaikat (létrejönnek a kívánt vegyületek), de az oda vezető út időigényes és költséges is lehet. Ezen próbált az egyik díjazott, K. Barry Sharpless (ő egyébként másodszorra kapott most Nobel-díjat) segíteni azzal, hogy – már 2001-ben – elkezdett amellett érvelni, hogy a kémiának szakítani kellene a természetben megtalálható vegyületek előállításának hosszantartó és költséges gyakorlatával. Ehelyett azt javasolta, hogy a természet alkotta, általában szénláncokra épülő bonyolult molekulákat próbáljuk meg egyszerűbb építőelemekre szedni, és találjunk ki olyan reakciókat, amelyekkel ezeket gyorsan és hatékonyan egymáshoz lehet illeszteni. Sharpless ezt, a molekulák felépítésére irányuló módszert kattintás-kémiának nevezte, mondván, hogy még ha a kattintáskémia nem is képes a természetes molekulák pontos másolatait biztosítani, lehetséges lesz olyan molekulákat találni, amelyek ugyanazokat a funkciókat töltik be. Az egyszerű kémiai építőelemek kombinálásával szinte végtelen számú molekula hozható létre, ezért meg volt győződve arról, hogy a kattintásos kémiával pl. olyan gyógyszereket lehet előállítani, amelyek a természetben megtalálhatókhöz hasonlóan megfelelőek, és hatékonyan előállíthatók ipari méretekben is.

Ezzel nagyjából egyidőben a dán Morten Meldal – egy véletlen folytán – felfedezte, hogy az azidok (melyek három nitrogénatomot tartalmaznak) és az alkinok (melyek két szénatomot tartalmaznak) reakciója, mely amúgy csak magas hőmérsékleten lejátszódó folyamat, abban az esetben, ha a reakciót réz hozzáadásával segítjük (katalizáljuk), akkor már szobahőmérsékleten is végbemegy, és szinte melléktermék nélkül egy gyűrűs vegyületet, a triazolt eredményezi. Ugyanebben az évben – Morten Meldaltól függetlenül – Barry Sharpless is publikált egy tanulmányt az azidok és alkinok rézkatalizált reakciójáról, amely megmutatta, hogy a reakció vízben működik és megbízható, ezért „ideális” kattintási reakcióként írta le. Az azid olyan, mint egy terhelt rugó, ahol az erőt a rézion felszabadítja, utána már csak egy klikk, és megvan a kapcsolat az alkinnal.

De miért jó ez nekünk? A kattintásos módszer – egyszerűsége és hatásossága miatt – rendkívül népszerűvé vált mind a kutatólaboratóriumokban, mind az ipari fejlesztésben. A kattintási reakciók

többek között megkönnyítik új anyagok előállítását. Ha pl. egy gyártó kattintható azidot ad egy műanyaghoz vagy szálhoz, az anyag későbbi cseréje egyszerű; be lehet kattintani olyan anyagokat, amelyek elektromosságot vezetnek, megfogják a napfényt, antibakteriálisak, védenek az ultrabolya sugárzástól, vagy más kívánatos tulajdonságokkal rendelkeznek. A gyógyszerkutatásban a kattintásos kémiát olyan anyagok előállítására és optimalizálására használják, amelyek potenciálisan gyógyszerkészítményekké válhatnak.

Egy problémája viszont van a módszernek, nem is elhanyagolható: a réz toxikussága miatt élő szervezetekben (sejtekben) nem alkalmazható. Itt lép képbe a harmadik díjazott, Carolyn R. Bertozzi, aki rájött arra, hogy amennyiben az alkint gyűrű alakúra kényszerítik, akkor az azidok és az alkinek szinte robbanásszerűen képesek reagálni – réz segítségével nélkül. 2004-ben publikálta a rézmentes kattintási reakciót, az úgynevezett törzs által előidézett alkin-azid cikloaddíciót. Később tovább finomította kattintási reakcióját, így még jobban működik a sejtkörnyezetben. Ezzel párhuzamosan ő és sok más kutató is felhasználta ezeket a reakciókat a biomolekulák sejtekben való kölcsönhatásának feltárására és a betegségek folyamatainak tanulmányozására.

Az egyik terület, amelyre Bertozzi összpontosít, a daganatsejtek felszínén található glikánok (cukrok). Vizsgálatai arra a felismerésre vezettek, hogy egyes glikánok megvédik a daganatokat a szervezet immunrendszerétől, mivel leállítják az immunsejteket. Ennek a védőmechanizmusnak a blokkolására Bertozzi és munkatársai új típusú biológiai gyógyszert hoztak létre. Egy glikán-specifikus antitesthez csatlakoztattak olyan enzimeket, amelyek lebontják a glikánokat a tumorsejtek felszínén. Ezt a gyógyszert jelenleg klinikai vizsgálatokban tesztelik előrehaladott rákos betegeken. Ezzel a klikk-kémiát Carolyn Bertozzi új szintre emelte azáltal, hogy a sejtek felszínén lévő fontos, de nehezen megragadható molekulák feltérképezése céljából olyan klikkreakciókat fejlesztett ki, amelyek élő szervezeteken belül is működnek.

Végül itt térünk vissza a díj indokai között szereplő „bioortogonális” szóhoz. A szó „bio” része nem igényel magyarázatot, a másik fele annál inkább. Az ortogonális szelektívet jelent, kifejezve, hogy az ilyen reakciókban szereplő ágensek csak bizonyos, hozzájuk tartozó reakciópartnerrel tudnak kapcsolatba lépni. A bioortogonális funkció csoport, mint zsák a foltját találja meg a hozzáillő párt, amellyel stabil kovalens kötést alakít ki úgy, hogy közben a sejt saját működését nem zavarja meg. A kapcsolat létrehozása persze az előzőekben ismertetett klikkeléssel történik, hogy kerek legyen a történet.

Források:

To the winners, the spoils. The Economist, October 8 2022

<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/>

<https://g7.hu/penz/20221021/tevedesek-veletlenek-es-szerencses-helyzetek-osszejatszasa-is-kellett-az-idei-kemiai-nobelhez/>

https://mta.hu/tudomany_hirei/a-klikk-kemia-uttoroinek-iteltek-az-idei-kemiai-nobel-dijat-112452

<https://qubit.hu/2022/10/05/a-klikk-kemia-uttoroi-kapjak-a-2022-es-kemiai-nobel-dijat>

Podmaniczky László

2022 november