

Química funcional que hace maravillas

A veces las respuestas simples son las mejores. **Barry Sharpless** y **Morten Meldal** reciben el Premio Nobel de Química 2022 por haber llevado la química a la era del *funcionalismo* y sentaron las bases de la **química clic**. Comparten el premio con **Carolyn Bertozzi**, quien elevó la química clic a una nueva dimensión y comenzó a usarla para mapear células. Sus reacciones **bioortogonales** están contribuyendo, entre muchas otras aplicaciones, a tratamientos más específicos contra el cáncer.

Desde el nacimiento de la química moderna en el siglo XVIII, muchos químicos han tenido a la naturaleza como modelo. La vida misma es la prueba definitiva de su capacidad para hacer química muy compleja. Las magníficas estructuras moleculares que podemos ver en plantas, microorganismos y animales han estimulado a los investigadores a tratar de construir las mismas moléculas artificialmente. La imitación de moléculas naturales ha sido una parte importante en el desarrollo de productos farmacéuticos porque muchos de ellos se han inspirado en sustancias naturales.

Siglos de conocimiento acumulado en química han demostrado su valía. Usando las sofisticadas herramientas que han desarrollado los químicos ahora pueden crear moléculas asombrosas en sus laboratorios. Sin embargo, sintetizar moléculas complejas requiere muchos pasos, y cada paso genera subproductos no deseados. Estos subproductos deben eliminarse antes de que el proceso pueda continuar y, en algunos casos, la pérdida de material puede ser muy importante. Los químicos a menudo logran sintetizar el producto, pero el proceso puede llevar mucho tiempo y ser costoso. El Premio Nobel de Química 2022 propone nuevas rutas de síntesis en las que la simplicidad y la funcionalidad tengan prioridad.



Barry Sharpless, galardonado con su segundo Premio Nobel de Química, fue quien echó a rodar la bola de nieve. Al final del siglo pasado, acuñó el concepto de *química clic* para una química, donde los bloques de construcción moleculares se unen rápida y eficientemente. La bola de nieve se convirtió en una avalancha cuando **Morten Meldal** y **Barry Sharpless**, independientemente el uno del otro, descubrieron lo que se ha convertido en la joya de la corona de la química del clic: la **cicloadición azida-alquino catalizada por cobre**.

Carolyn Bertozzi desarrolló reacciones clic que se pueden usar **dentro de organismos vivos**. Sus reacciones bioortogonales ocurren sin alterar la química normal de la célula y se utilizan para mapear el funcionamiento de las células. Algunos investigadores están ahora investigando cómo estas reacciones se pueden usar para diagnosticar y tratar el cáncer. Sobre esto volveremos, pero sigamos ahora el primero de los dos hilos que han conducido al Premio Nobel de Química 2022.

Sharpless piensa que los químicos necesitan nuevos modelos

Comenzamos en 2001, el mismo año en que Barry Sharpless recibió su primer Premio Nobel de Química. Antes de esto, en una revista científica, abogó por un enfoque nuevo y minimalista de la química. Creía que era hora de que los químicos dejaran de imitar las moléculas naturales, cuyas complejas estructuras moleculares constituían un obstáculo para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos.

Cuando se encuentra un producto natural con potenciales usos farmacológicos, a menudo se sintetizan pequeñas cantidades de la sustancia para pruebas *in vitro* y ensayos clínicos. Sin embargo, si se requiere una producción industrial, es necesario alcanzar un nivel mucho más alto de eficiencia de la producción. Sharpless usó un poderoso antibiótico, el *meropenem*, como ejemplo. Se necesitaron seis años de desarrollo para encontrar una forma de producir la molécula a gran escala.

Sintetizar moléculas es caro

Un obstáculo, según Barry Sharpless, eran la creación de enlaces entre los átomos de carbono, vitales para la química de la vida. En principio, todas las biomoléculas tienen un esqueleto de átomos de carbono enlazados y, aunque dichos enlaces se establecen de forma natural, para los químicos la cosa no es tan sencilla. Muchas veces la formación de enlaces requiere la realización de reacciones secundarias que implican una costosa pérdida de materiales

En lugar de intentar unir átomos de carbono con una baja tendencia a unirse, Barry Sharpless sugirió comenzar con moléculas más pequeñas. Estas moléculas simples podrían unirse entre sí enlazándolas mediante átomos de nitrógeno o de oxígeno, mucho más reactivos. Si se emplean reacciones simples, donde ya hay un fuerte tendencia para que las moléculas se unan, se evitan muchas de las reacciones secundarias, y el consumo de reactivos es mínimo.

Química clic, química verde con un enorme potencial

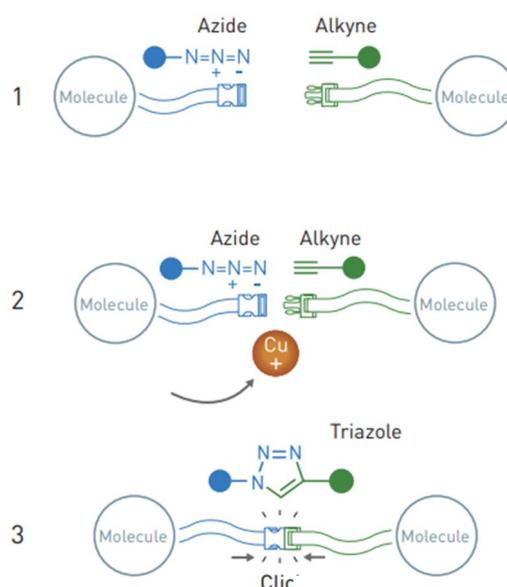
Barry Sharpless llamó a este método para construir moléculas **química clic**. La combinación de bloques de construcción químicos simples hace posible crear una variedad casi infinita de moléculas, por lo que estaba convencido de que podría generar productos farmacéuticos que fueran tan útiles como los que se encuentran en la naturaleza, y que podrían producirse a escala industrial. Incluso cuando no puede proporcionar copias exactas de moléculas naturales, será posible encontrar moléculas que cumplan las mismas funciones

En su publicación de 2001, Sharpless enumeró varios criterios que deberían cumplirse para que una reacción química pueda ser considerada química clic. Uno de ellos es que la reacción debería tener lugar en presencia de oxígeno y en agua, que es un solvente barato y respetuoso con el medio ambiente.

También proporcionó ejemplos de varias reacciones existentes que creía que cumplían los criterios establecidos. Sin embargo, nadie conocía, entonces, la brillante reacción que ahora se ha convertido casi en sinónimo de química clic: **la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre** que estaba a punto de ser descubierta en un laboratorio en Dinamarca.

LA REACCIÓN CLIC QUE CAMBIÓ LA QUÍMICA

Las azidas y los alquinos reaccionan muy eficientemente en presencia de iones de cobre. Esta reacción se usa para unir moléculas de una manera sencilla



Una sustancia inesperada en el matraz de Meldal

Una descubrimiento decisivo puede suceder cuando los investigadores menos lo esperan, y este fue el caso de Morten Meldal. En los primeros años de este siglo estaba desarrollando métodos para encontrar sustancias con potencial uso farmacológico, con este fin elaboró enormes bibliotecas de moléculas que incluían cientos de miles de sustancias diferentes, y luego las examinó para ver si alguna de ellas podía bloquear procesos patógenos.

Un día él y sus colegas llevaron a cabo una reacción puramente rutinaria. Su objetivo era lograr la reacción entre un alquino y un haluro de acilo. La reacción generalmente se realiza sin problemas, siempre y cuando se agreguen algunos iones de cobre y un poco de paladio como catalizadores. Pero cuando Meldal analizó la reacción encontró algo inesperado. El alquino había reaccionado con el extremo equivocado de la molécula del haluro de acilo y se creó una estructura en forma de anillo, un triazol.

Esta reacción fue algo especial

Las personas que entienden algo de química saben que los triazoles son moléculas muy usadas: son estables y se encuentran en algunos productos farmacéuticos, colorantes y productos agrícolas, entre otros. Dado que los triazoles son bloques muy útiles en la síntesis química, los investigadores habían intentado previamente crearlos a partir de alquinos y azidas, pero esto condujo a subproductos no deseados. Morten Meldal se dio cuenta de que los iones de cobre habían controlado la reacción de modo que, en principio, solo se formaba una sustancia. Incluso el haluro de acilo (que realmente debería haberse unido al alquino) permaneció más o menos intacto en el recipiente. Por lo tanto, era obvio para Meldal que la reacción entre la azida y el alquino era algo excepcional. Primero presentó su descubrimiento en un simposio en San Diego, en junio de 2001. Al año siguiente, 2002, publicó un artículo en una revista científica mostrando que la reacción se puede utilizar para unir moléculas diferentes.

Las moléculas se unen rápida y eficientemente

Ese mismo año, (independientemente de Morten Meldal), Barry Sharpless también publicó un artículo sobre la reacción catalizada por cobre entre azidas y alquinos, mostrando que la reacción funciona en agua y es fiable. Lo describió como una *reacción clic "ideal"*. La azida es como un resorte, cuya fuerza es liberada por el ion cobre. Sharpless propuso usar la reacción para unir fácilmente moléculas diferentes. Su potencial era enorme.

Retrospectivamente podemos ver que tenía razón. Si los químicos necesitan unir dos moléculas diferentes, podían hacerlo ahora con relativa facilidad introduciendo una azida en una molécula y un alquino en la otra, para luego unir las con la ayuda de los iones cobre.

Las reacciones clic se pueden utilizar para crear nuevos materiales

Esta simplicidad ha llevado a que la reacción se haya vuelto tremendamente popular, tanto en los laboratorios de investigación como en el desarrollo industrial. Entre otras cosas, las reacciones clic facilitan la producción de nuevos materiales. Si un fabricante agrega una azida ciclable a un plástico o fibra o utilizar este procedimiento en sustancias que conduzcan la electricidad, capturen la luz solar, sean antibacterianas, protectoras de la radiación ultravioleta o con otras propiedades. Los plastificantes (ftalatos) también se pueden fijar en los polímeros evitando que puedan liberarse posteriormente. En la investigación farmacéutica la química clic se utiliza para producir sustancias que pueden convertirse en productos farmacéuticos.

Hay muchos ejemplos de lo que la química clic puede lograr. Sin embargo, algo que Barry Sharpless no predijo fue que se podría utilizar en seres vivos.

Bertozzi comienza a investigar los carbohidratos

En la década de 1990 la bioquímica y la biología molecular experimentaron un progreso explosivo. Utilizando nuevos métodos en biología molecular, investigadores de todo el mundo mapearon genes y proteínas en sus intentos de comprender cómo funcionan las células y cada día se generaban nuevos conocimientos sobre áreas que antes habían sido *terra incognita*.

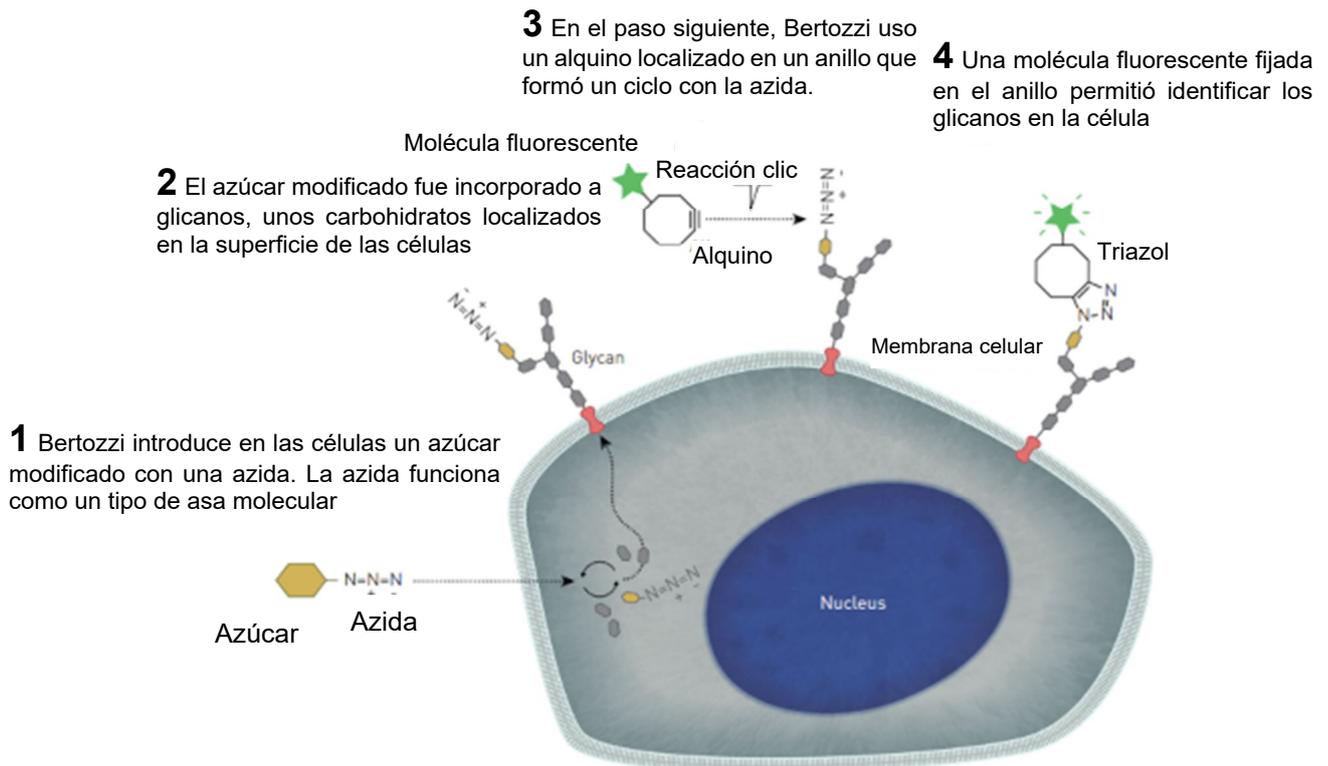
Sin embargo, un grupo de moléculas apenas recibió atención: los glicanos (polisacáridos). Son carbohidratos complejos que se construyen a partir de varios tipos de azúcar y que están presentes a menudo en la superficie de las proteínas y las células. Desempeñan un papel importante en muchos procesos biológicos, como cuando los virus infectan las células o cuando se activa el sistema inmunitario. Por lo tanto, los glicanos son moléculas interesantes, pero el problema era que las nuevas herramientas para la biología molecular no podían usarse para estudiarlos. Cualquiera que quisiera entender cómo funcionan los glicanos se enfrentaba a un enorme desafío. Solo unos pocos investigadores estaban preparados para intentar escalar esa montaña, y una de ellas fue **Carolyn Bertozzi**.

Bertozzi tiene una brillante idea...

A principios de la década de 1990, Carolyn Bertozzi comenzó a mapear un glicano que atrae las células inmunes a los ganglios linfáticos. La falta de herramientas eficientes implicó invertir cuatro años para entender cómo funcionaba el glicano, lo que la hizo pensar en mejorar el método.

Durante un seminario en Duringa, escuchó a un científico alemán explicar cómo había logrado que las células produjeran una variante no natural del ácido siálico, uno de los azúcares que producen glicanos. Por lo tanto, Bertozzi comenzó a preguntarse si podría usar un método similar para que las células produjeran un ácido siálico con una especie de asa molecular en la que fijar otras moléculas. Si las células pudieran incorporar el ácido siálico modificado en glicanos, se podría incorporar un marcador para mapearlos. Podría, por ejemplo, unirse una molécula fluorescente. La luz emitida revelaría dónde se sitúan los glicanos en la célula.

LA QUÍMICA BIOORTOGONAL ILUMINA LA CÉLULA



Este fue el comienzo de un largo trabajo. Bertozzi comenzó a buscar en la literatura científica una reacción química que pudiera usar. Esta no fue una tarea fácil, porque el punto en el que se enlaza el marcador no debe reaccionar con ninguna otra sustancia en la célula. Tenía que ser insensible a absolutamente todo, excepto a las moléculas marcadoras. Ella estableció un término para esto: la reacción entre el glicano y la molécula fluorescente tenía que ser **bioortogonal**.

... y hacer que los glicanos se puedan detectar

Para resumir una larga historia, en 1997 Carolyn Bertozzi logró demostrar que su idea realmente funcionaba. El siguiente avance ocurrió en 2000, cuando encontró la molécula óptima: una azida. Modificó una reacción conocida, la reacción de Staudinger, de una manera ingeniosa y la usó para conectar una molécula fluorescente a la azida que introdujo en los glicanos de las células. Debido a que la azida no afecta a las células, incluso puede introducirse en criaturas vivientes.

Con esto, ya había hecho una aportación importante a la bioquímica. Con un poco de creatividad, la reacción modificada de Staudinger se puede usar para mapear células de varias maneras, pero Bertozzi todavía no estaba satisfecha. Se había dado cuenta de que el asidero químico que utilizaba, la azida, tenía mucho más potencial.

Una nueva vida para una vieja reacción

En ese momento la nueva química clic de Morten Meldal y Barry Sharpless era muy comentada entre los químicos, por lo que Carolyn Bertozzi era muy consciente de que la azida, puede unirse rápidamente a un alquino siempre que haya iones de cobre disponibles. El problema es que el cobre es tóxico para los seres vivos. Así que una vez más comenzó a profundizar en la literatura, y descubrió que en 1961 se había demostrado que las azidas y los alquinos pueden reaccionar de una manera casi explosiva, sin la ayuda del cobre, si el alquino es forzado a una estructura química en forma de anillo.

La reacción funcionó bien cuando se probó en células. En 2004, publicó la reacción clic sin cobre, llamada y luego demostró que puede usarse para rastrear glicanos (ver la ilustración).

Las reacciones clic ponen el foco en la célula

Fue el comienzo de algo mucho más grande. Carolyn Bertozzi ha continuado perfeccionando su reacción clic, por lo que funciona aún mejor en entornos celulares. Paralelamente a esto, ella y muchos otros investigadores también han utilizado estas reacciones para explorar cómo interactúan las biomoléculas en las células y para estudiar otros procesos.

Un área en la que Bertozzi se centra son el estudio de los glicanos de las células tumorales. Sus estudios han llevado a la idea de que algunos glicanos parecen proteger a los tumores del sistema inmunológico, ya que hacen que las células inmunes dejen de funcionar. Para bloquear este mecanismo de protección, Bertozzi y sus colegas han creado un nuevo tipo de fármaco biológico. Han unido un anticuerpo específico a las enzimas que descomponen los glicanos en la superficie de las células tumorales. Este fármaco se está probando actualmente en ensayos clínicos en personas con cáncer avanzado.

Muchos investigadores también han comenzado a desarrollar anticuerpos *clicables* para los tumores. Una vez que los anticuerpos se adhieren al tumor, se inyecta una segunda molécula que hace clic en el anticuerpo. Por ejemplo, un radioisótopo que se puede usar para rastrear tumores usando un escáner PET o que puede dirigir una dosis letal de radiación a las células cancerosas.

Elegante, inteligente y novedoso, pero sobre todo útil

Todavía no sabemos si estas nuevas terapias funcionarán, pero una cosa está clara: la investigación acaba de descubrir el enorme potencial de la química clic y la química bioortogonal. Cuando Barry Sharpless dio su primera conferencia al recoger el Nobel en Estocolmo en 2001 habló de su infancia, influida por los valores de los cuáqueros:

“Elegante” e “inteligente” eran los elogios preferidos cuando comencé a investigar, al igual que “novedoso”, pero, tal vez, los cuáqueros son los responsables de que yo valore más lo “útil”.

Estas cuatro elogios son necesarios para hacer justicia a la química de la que él, Carolyn Bertozzi y Morten Meldal han sentado las bases. Además de ser elegante, inteligente, novedosa y útil, también aporta un enorme beneficio a la humanidad.

LECTURAS ADICIONALES

Información adicional sobre los premios de este año, incluyendo una formación científica en inglés, está disponible en el sitio web de la Real Academia Sueca de Ciencias, www.kva.se, y en www.nobelprize.org, donde se puede ver el video de las conferencias de prensa, las Conferencias Nobel y más. La información sobre exposiciones y actividades relacionadas con los Premios Nobel y el Premio en Ciencias Económicas está disponible en www.nobelprizemuseum.se.

La Real Academia Sueca de Ciencias ha decidido otorgar el Premio Nobel de Química 2022 a:		
CAROLYN R. BERTOZZI	MORTEN MELDAL	K. BARRY SHARPLESS
Nacida en 1966 en USA. PhD 1993 por UC Berkeley, CA, USA. Anne T. y Robert M. Bass Profesor en la Universidad de Stanford, CA, USA. e Investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, EE.UU.	Nacido en 1954 en Dinamarca. PhD en 1986 por la Universidad Técnica de Lyngby, Dinamarca. Profesor en la Universidad de Copenhague, Dinamarca.	Nacido en 1941 en Filadelfia, PA, USA. PhD en 1968 por la Universidad de Stanford, CA, USA. W. M. Keck Professor en Scripps Research, La Jolla, CA, USA.
"Por el desarrollo de la química clic y la química bioortogonal"		