

La Educación en la Química en Argentina y en el Mundo

PREMIO NOBEL DE QUÍMICA 2022

Luz Lastres

Universidad de Buenos Aires

Email: klastres@gmail.com

Recibido: [06/11/2022](#). Aceptado: [21/11/2022](#).

Resumen. Se presenta una traducción al español de artículos difundidos en la página web de la página web del Premio Nobel. En esta traducción se incluye información referente a las investigaciones realizadas por Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal y K. Barry Sharpless para el desarrollo de la química click y la química bioortogonal, por las cuales fueron distinguidos por el Premio Nobel en Química en 2022.

Palabras clave. Premio Nobel, química click, química bioortogonal.

The Nobel Prize in Chemistry 2022

Abstract. A Spanish translation of articles published on the website of the Nobel Prize website is presented. This translation includes information regarding the research carried out by Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal and K. Barry Sharpless for the development of click chemistry and bioorthogonal chemistry, for which they were distinguished by the Nobel Prize in Chemistry in 2022.

Keywords. Nobel Prize, click chemistry, bioorthogonal chemistry.

Traducción al español de información contenida en los siguientes artículos:

The Nobel Prize in Chemistry 2022. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022.
<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/summary/>

Press release. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022.
<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/press-release/>




Popular information. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022.
<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/popular-information/>



La Real Academia Sueca de Ciencias ha decidido otorgar el premio Nobel en Química 2022 a

Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal y K. Barry Sharpless

Por el desarrollo de la química click y la química bioortogonal

	<p>CAROLYN R. BERTOZZI Nacida en 1966 en EE. UU. PhD 1993 de UC Berkeley, CA, EE. UU. Anne T. y Robert M. Bass Profesor de la Universidad de Stanford, CA, EE. UU. e Investigadora, Instituto Médico Howard Hughes, EE. UU.</p>
	<p>MORTEN MELDAL Nacido en 1954 en Dinamarca. PhD 1986 de la Universidad Técnica de Dinamarca, Lyngby, Dinamarca. Profesor de la Universidad de Copenhague, dinamarca.</p>
	<p>BARRY SHARPLESS Nacido en 1941 en Filadelfia, Pensilvania, EE. UU. PhD 1968 de la Universidad de Stanford, CA, EE. UU. Profesor W. M. Keck En Scripps Research, La Jolla, CA, EE. UU.</p>

SIMPLEMENTE DICES CLICK, Y LAS MOLÉCULAS SE ACOPLAN.

El Premio Nobel de Química 2022 trata sobre hacer que los procesos difíciles sean más fáciles. Barry Sharpless y Morten Meldal han sentado las bases para una forma funcional de química, *la química click*, en la que los bloques de construcción moleculares se unen de manera rápida y eficiente. Carolyn

Bertozzi ha llevado la química click a una nueva dimensión y comenzó a utilizarla en organismos vivos.

Durante mucho tiempo, los químicos se han visto impulsados por el deseo de construir moléculas cada vez más complicadas. En la investigación farmacéutica, esto a menudo ha involucrado la recreación artificial de moléculas naturales con propiedades medicinales. Esto ha dado lugar a muchas construcciones moleculares admirables, pero generalmente consumen mucho tiempo y son muy caras de producir.

"El Premio de Química de este año trata de no complicar demasiado las cosas, sino de trabajar con lo fácil y sencillo. Las moléculas funcionales se pueden construir incluso siguiendo una ruta directa", dice Johan Åqvist, presidente del Comité Nobel de Química.

SU QUÍMICA FUNCIONAL HACE MARAVILLAS

*A veces las respuestas simples son las mejores. **Barry Sharpless** y **Morten Meldal** reciben el Premio Nobel de Química 2022 porque llevaron la química a la era del funcionalismo y sentaron las bases de la química click. Comparten el premio con **Carolyn Bertozzi**, quien llevó la química click a una nueva dimensión y comenzó a usarla para mapear células. Sus reacciones bioortogonales ahora están contribuyendo a tratamientos contra el cáncer más específicos, entre muchas otras aplicaciones (Figura 1).*



Figura 1. El Premio Nobel de Química de 2022.

Desde el nacimiento de la química moderna en el siglo XVIII, muchos químicos han utilizado la naturaleza como modelo a seguir. La vida misma es la prueba definitiva de la suprema capacidad de la naturaleza para crear complejidad química. Las magníficas estructuras moleculares que se encuentran en plantas, microorganismos y animales han estimulado a los

investigadores a intentar construir las mismas moléculas de forma artificial. La imitación de moléculas naturales también ha sido a menudo una parte importante en el desarrollo de productos farmacéuticos, porque muchos de ellos se han inspirado en sustancias naturales.

Siglos de conocimientos acumulados en química han demostrado su valor. Usando las herramientas sofisticadas que han desarrollado, los químicos ahora pueden crear las moléculas más asombrosas en sus laboratorios. Sin embargo, un problema desafiante es que las moléculas complejas deben construirse en muchos pasos, y cada paso crea subproductos no deseados, a veces más y a veces menos. Estos subproductos deben eliminarse antes de que el proceso pueda continuar y, para construcciones exigentes, la pérdida de material puede ser tan grande que apenas quede nada. Los químicos a menudo logran sus desafiantes objetivos, pero el camino puede llevar mucho tiempo y ser costoso. El Premio Nobel de Química 2022 trata sobre encontrar nuevos ideales químicos y dejar que la simplicidad y la funcionalidad tengan prioridad.

La química ha entrado en la era del funcionalismo

Barry Sharpless, quien ahora recibe su segundo Premio Nobel de Química, fue quien inició la bola de nieve. Alrededor del cambio de siglo, acuñó el concepto de química click para una forma funcional de química, donde los bloques de construcción moleculares se unen de manera rápida y eficiente. 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 click: *la cicloadición de azida-alquino catalizada por cobre*.

Carolyn Bertozzi desarrolló reacciones click que pueden usarse dentro de organismos vivos. Sus *reacciones bioortogonales*, que ocurren sin alterar la química normal de la célula, se utilizan globalmente para mapear cómo funcionan las células. Algunos investigadores ahora están investigando cómo se pueden usar estas reacciones para diagnosticar y tratar el cáncer, algo a lo que volveremos. Sigamos ahora el primero de los dos hilos que conducen al Premio Nobel de Química 2022.

Sharpless cree que los químicos necesitan nuevos ideales

Empezamos a desentrañar este hilo en 2001, el mismo año en que Barry Sharpless recibió su primer Premio Nobel de Química. Sin embargo, eso aún estaba por suceder cuando él, en una revista científica, abogó por un enfoque nuevo y minimalista en química. Creía que era hora de que los químicos dejaran de imitar las moléculas naturales. Esto a menudo resultó en construcciones moleculares que eran muy difíciles de dominar, lo que es un obstáculo para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos.

Si se encuentra un producto farmacéutico potencial en la naturaleza, a menudo se pueden fabricar pequeños volúmenes de la sustancia para pruebas *in vitro* y ensayos clínicos. Sin embargo, si se requiere producción industrial en una etapa posterior, se necesita un nivel mucho más alto de eficiencia de producción. Sharpless usó un poderoso antibiótico, meropenem,

como ejemplo. Fueron necesarios seis años de trabajo de desarrollo químico para encontrar una forma de producir la molécula a gran escala.

Conseguir moléculas a la fuerza es caro

Un obstáculo para los químicos, según Barry Sharpless, fueron los enlaces entre los átomos de carbono que son tan vitales para la química de la vida. En principio, todas las biomoléculas tienen una estructura de átomos de carbono enlazados. La vida ha desarrollado métodos para crearlos, pero ha resultado notoriamente difícil para los químicos. La razón es que los átomos de carbono de diferentes moléculas a menudo carecen de un impulso químico para formar enlaces entre sí, por lo que deben activarse artificialmente. Esta activación conduce a menudo a numerosas reacciones secundarias no deseadas y a una costosa pérdida de material.

En lugar de intentar que los átomos de carbono reacios reaccionaran entre sí, Barry Sharpless alentó a sus colegas a comenzar con moléculas más pequeñas que ya tenían una estructura de carbono completa. Estas moléculas simples podrían luego unirse entre sí mediante puentes de átomos de nitrógeno o átomos de oxígeno, que son más fáciles de controlar. Si los químicos eligen reacciones simples, donde existe un fuerte impulso intrínseco para que las moléculas se unan entre sí, evitan muchas de las reacciones secundarias, con una pérdida mínima de material.

Click chemistry: química verde funcional con un gran potencial

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

En su publicación de 2001, Sharpless enumeró varios criterios que deben cumplirse para que una reacción química se denomine química click. Una de ellas es que la reacción debería poder ocurrir en presencia de oxígeno y en agua, que es un solvente barato y amigable con el medio ambiente.

También proporcionó ejemplos de varias reacciones existentes que creía que cumplirían con los nuevos ideales que había establecido. Sin embargo, nadie sabía aún de la brillante reacción que ahora se ha convertido casi en sinónimo de la química click: *la cicloadición de azida-alquino catalizada por cobre*. Esto estuvo a punto de ser descubierto en un laboratorio en Dinamarca.

Una sustancia inesperada en el recipiente de reacción de Meldal

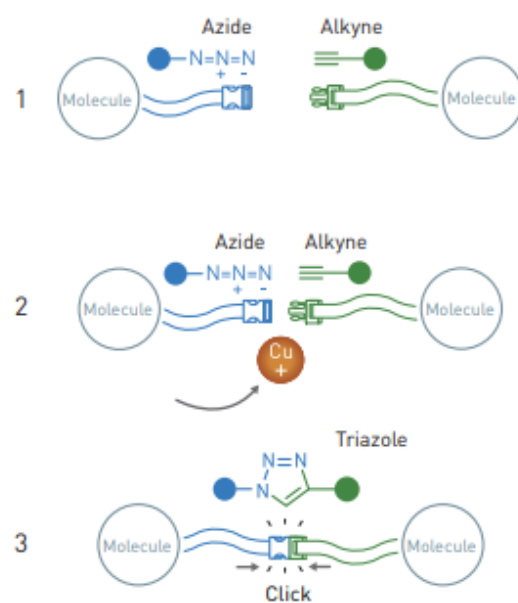
Gran parte del progreso científico decisivo ocurre cuando los investigadores menos lo esperan, y este fue el caso de Morten Meldal. En los primeros años de este siglo, estaba desarrollando métodos para encontrar potenciales sustancias farmacéuticas. Construyó enormes bibliotecas moleculares, que

podrían incluir cientos de miles de sustancias diferentes, y luego las analizó todas para ver si alguna de ellas podía bloquear los procesos patógenicos.

Mientras hacía esto, un día él y sus colegas llevaron a cabo una reacción puramente rutinaria. No es necesario que recuerdes esto, pero su objetivo era hacer reaccionar un *alquino* con un *haluro de acilo*. La reacción generalmente transcurre sin problemas, siempre que los químicos agreguen algunos iones de cobre y tal vez una pizca de paladio como catalizadores. Pero cuando Meldal analizó lo que sucedió en el recipiente de reacción, encontró algo inesperado. Resultó que el alquino había reaccionado con el extremo equivocado de la molécula de haluro de acilo. En el extremo opuesto había un grupo químico llamado *azida* (ver Figura 2). Junto con el alquino, la azida creó una estructura en forma de anillo, un *triazol*.

The click reaction that changed chemistry

Azides and alkynes react very efficiently when copper ions are added. This reaction is now used globally to link molecules together in a simple manner.



©Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences

Figura 2. La reacción click que cambió la química. Las azidas y los alquinos reaccionan de forma muy eficaz cuando se añaden iones de cobre. Esta reacción ahora se usa globalmente para unir moléculas de una manera simple.

Esta reacción fue algo especial

Las personas que entienden algo de química pueden saber que los triazoles son estructuras químicas útiles; son estables y se encuentran en algunos productos farmacéuticos, tintes y productos químicos agrícolas, entre otras sustancias. Debido a que los triazoles son componentes químicos deseables, los investigadores habían intentado crearlos previamente a partir de alquinos

y azidas, pero esto generó 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.

Presentó su descubrimiento por primera vez 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 numerosas 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, demostrando que la reacción funciona en agua y es confiable. Lo describió como una reacción click "ideal". La azida es como un resorte comprimido, donde el ion de cobre libera la fuerza. El proceso es robusto y Sharpless propuso que los químicos podrían usar la reacción para unir fácilmente diferentes moléculas. Describió su potencial como enorme.

En retrospectiva, podemos ver que tenía razón. Si los químicos quieren unir dos moléculas diferentes, ahora pueden, con relativa facilidad, introducir una azida en una molécula y un alquino en la otra. Luego unen las moléculas con la ayuda de algunos iones de cobre.

Las reacciones click se pueden utilizar para crear nuevos materiales

Esta simplicidad ha llevado a que la reacción se vuelva tremendamente popular, tanto en los laboratorios de investigación como en el desarrollo industrial. Entre otras cosas, las reacciones click facilitan la producción de nuevos materiales que se ajustan a su propósito. Si un fabricante agrega una azida en la que se puede hacer click a un plástico o fibra, cambiar el material en una etapa posterior es sencillo; es posible hacer click en sustancias que conducen la electricidad, captan la luz solar, son antibacterianas, protegen de la radiación ultravioleta o tienen otras propiedades deseables. Los suavizantes también se pueden encajar en los plásticos, para que no se filtren más tarde. En la investigación farmacéutica, la química click se utiliza para producir y optimizar sustancias que potencialmente pueden convertirse en productos farmacéuticos.

Hay muchos ejemplos de lo que puede lograr la química click. Sin embargo, algo que Barry Sharpless no predijo fue que se utilizaría en seres vivos. Ahora vamos a desentrañar el segundo hilo conductor del Premio Nobel de Química 2022.

Bertozzi comienza a investigar los escurridizos carbohidratos

Este hilo comienza en la década de 1990, cuando la bioquímica y la biología molecular progresaban en forma explosiva. Usando nuevos métodos en biología molecular, investigadores de todo el mundo mapeaban genes y

proteínas en sus intentos por comprender cómo funcionan las células. Había un espíritu pionero y cada día se generaba nuevo conocimiento sobre áreas que alguna vez habían sido *terra incognita*.

Sin embargo, un grupo de moléculas comenzó a recibir atención: los glicanos. Estos son carbohidratos complejos que se construyen a partir de varios tipos de azúcar y a menudo se asientan 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. Los glicanos son, por tanto, moléculas interesantes, pero el problema era que las nuevas herramientas de la biología molecular no se podían utilizar 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 uno de ellos fue Carolyn Bertozzi.

Bertozzi tiene una idea brillante...

A principios de la década de 1990, Carolyn Bertozzi comenzó a mapear un glicano que atrae a las células inmunitarias a los ganglios linfáticos. La falta de herramientas eficientes significó que se necesitaron cuatro años para comprender cómo funcionaba el glicano. Este desafiante proceso la hizo soñar con algo mejor, y tuvo una idea. Durante un seminario, escuchó a un científico alemán que explicó cómo había logrado que las células produjeran una variante no natural del *ácido siálico*, uno de los azúcares que forman los glicanos. Por lo tanto, Bertozzi comenzó a preguntarse si podría usar un método similar para hacer que las células produzcan ácido siálico con un tipo de control químico. Si las células pudieran incorporar el ácido siálico modificado en diferentes glicanos, podría usar el identificador químico para mapearlos. Podría, por ejemplo, adjuntar una molécula fluorescente al identificador. La luz emitida revelaría entonces dónde estaban escondidos los glicanos en la célula.

Este fue el comienzo de un largo y enfocado trabajo de desarrollo. Bertozzi comenzó a buscar en la literatura científica identificadores químicos y una reacción química que pudiera usar. Esta no fue una tarea fácil, porque el identificador no debe reaccionar con ninguna otra sustancia en la célula. Tenía que ser insensible a absolutamente todo excepto a las moléculas que iba a vincular al identificador. Estableció un término para esto: la reacción entre el identificador y la molécula fluorescente tenía que ser *bioortogonal*.

...y logra que los glicanos ocultos se revelen

Para resumir, en 1997 Carolyn Bertozzi logró demostrar que su idea realmente funcionó. El siguiente avance ocurrió en 2000, cuando encontró el identificador químico óptimo: 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 se puede introducir en los seres vivos.

Con esto ya le había dado un importante regalo a la bioquímica. Con un poco de creatividad química, su reacción de Staudinger modificada se puede usar para mapear células en una variedad de formas, pero Bertozzi aún no estaba satisfecha. Se había dado cuenta de que el identificador químico que usaba, la azida, tenía mucho más que ofrecer.

Sopla nueva vida en una vieja reacción

En ese momento, se estaba corriendo la voz entre los químicos sobre la nueva química click de Morten Meldal y Barry Sharpless, por lo que Carolyn Bertozzi era muy consciente de que su identificador, la azida, puede hacer click rápidamente en un alquino siempre que haya iones de cobre disponibles. El problema es que el cobre es tóxico para los seres vivos. Entonces, 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 se fuerza en una estructura química de anillo. La tensión crea tanta energía que la reacción transcurre sin problemas.

La reacción funcionó bien cuando la probó en células. En 2004, publicó la reacción click sin cobre, llamada *cicloaddición de alquino-azida promovida por tensión*, y luego demostró que se puede usar para rastrear glicanos (ver Figura 3 en la página siguiente).

Las reacciones click ponen el foco en la célula

Este hito fue también el comienzo de algo mucho más grande. Carolyn Bertozzi ha seguido refinando su reacción click, por lo que funciona aún mejor en entornos celulares. Paralelamente, ella y muchos otros investigadores también han utilizado estas reacciones para explorar cómo interactúan las biomoléculas en las células y para estudiar los procesos de las enfermedades.

Un área en la que se enfoca Bertozzi son los glicanos en la superficie de las células tumorales. Sus estudios han llevado a la conclusión de que algunos glicanos parecen proteger a los tumores del sistema inmunitario del cuerpo, ya que hacen que las células inmunitarias se apaguen. Para bloquear este mecanismo de protección, Bertozzi y sus colegas han creado un nuevo tipo de fármaco biológico. Han unido un anticuerpo específico de glicanos a enzimas que descomponen los glicanos en la superficie de las células tumorales. Este fármaco ahora se está probando en ensayos clínicos en personas con cáncer avanzado.

Bioorthogonal chemistry illuminates the cell

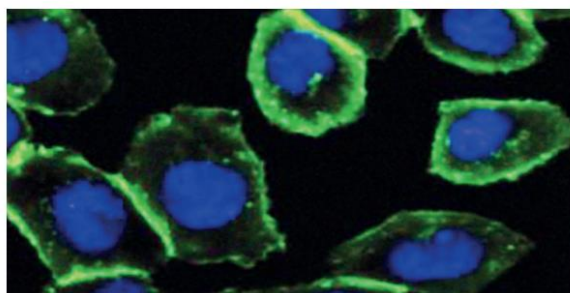
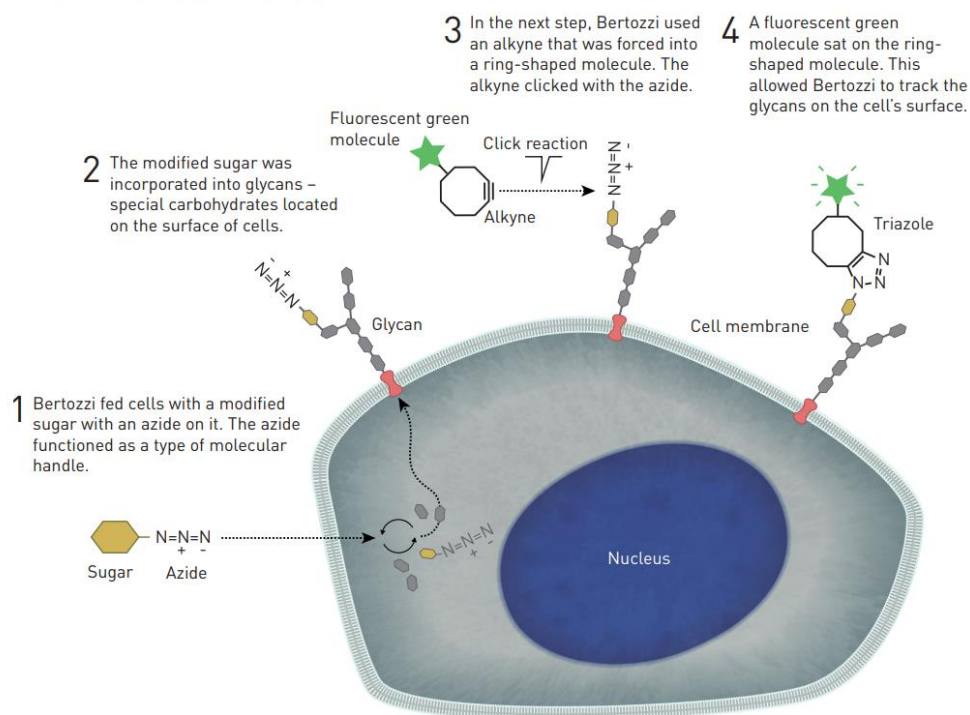


Image from *Proc Natl Acad Sci USA* (2007) 104:16793–16797

©Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences

Bertozzi used the strain-promoted click reaction to track glycans. They have a green glow in the picture. The cell nucleus is coloured blue. Thanks to the glycans' green glow, Bertozzi was able to follow them in the cell.

Figura 3. La química bioortogonal ilumina la célula.

- 1.- Bertozzi alimentó células con un azúcar modificado con una azida, que funcionó como identificador.
 - 2.- El azúcar modificado se incorporaba a un glicano, un carbohidrato especial ubicado sobre la superficie de la célula.
 - 3.- En el paso siguiente, Bertozzi usó un alquino forzado a una estructura molecular en anillo. El alquino clicó con la azida.
 - 4.- Sobre el anillo se ubicaba una molécula verde fluorescente. Esto le permitió a Bertozzi rastrear el glicano sobre la superficie de la célula.
- Bertozzi usó una reacción click promovida por tensión para rastrear glicanos. Estos tienen un brillo verde en la imagen. El núcleo de la célula está coloreado en azul. Gracias al brillo verde de los glicanos, Bertozzi pudo seguirlos en la célula.

Muchos investigadores también han comenzado a desarrollar anticuerpos “clickeables” que se dirigen a una variedad de tumores. Una vez que los anticuerpos se adhieren al tumor, se inyecta una segunda molécula que hace click en el anticuerpo. Por ejemplo, este podría ser 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, ingeniosa y novedosa, pero sobre todo útil

Todavía no sabemos si estas nuevas terapias funcionarán, pero una cosa está clara: la investigación acaba de abordar el enorme potencial de la química click y la química bioortogonal. Cuando Barry Sharpless dio su primera conferencia Nobel en Estocolmo en 2001, habló sobre su infancia, que estuvo teñida por los valores simples de los cuáqueros y ha influido en sus ideales. Él dijo:

“Elegante” e “inteligente” eran los elogios químicos de elección cuando comencé a investigar, al igual que “novedoso” es un gran elogio ahora. Quizás los cuáqueros son los responsables de que yo valore más lo “útil”.

Estas cuatro palabras de elogio son necesarias para hacer justicia a la química de la que él, Carolyn Bertozzi y Morten Meldal han sentado las bases. Además de ser elegante, ingeniosa, novedosa y útil, también brinda el mayor beneficio a la humanidad.