

شیمی کلیک و جایزه نوبل ۲۰۲۲

احمد امیری^۱، صدیقه عابدان زاده^۲، باقر دوائیل^۱، سید محسن اصغری^۱، احمد شعبانی^۳،
علی اکبر موسوی موحدی^{۴*}

چکیده

در سال ۲۰۲۲ جایزه نوبل شیمی به طور مشترک به بری شارپلس، مورتن ملدال، و کارولین برتوزی به دلیل تلاش هایشان در حوزه «شیمی کلیک» اهدا گردید. برای ساده کردن واکنش‌های سخت، شیمی کلیک در سال ۲۰۰۱ توسط شارپلس به دنیای علم معرفی شد و به وسیله آن می‌توان به روش ساده، مولکول‌های کوچک را در کنار یکدیگر قرار داد؛ لذا واژه کلیک برای آن به کار برده می‌شود. شارپلس و ملدال به صورت مستقل واکنش اتصال آلکین-سیکلوآلکین با آزید را طراحی کردند که در حضور کاتالیزور مس با راندمان بالا صورت می‌گیرد و به صورت گزینشی تولید صد در صد محصول را در پی دارد. برتوزی واکنش‌های کلیک را به دنیای علوم زیستی اتصال داد و از آن برای واکنش‌های بیواورتوگونال یا متعامد زیستی بهره گرفت. واکنش‌های کلیک را می‌توان در واکنش‌های زیستی مربوط به سلول‌های زنده بدون آسیب‌رسانی استفاده کرد. با توجه به دستاوردهای شیمی کلیک، می‌توان چشم‌انداز روشنی را در شناخت و درمان سرطان متصور نمود. در این مقاله سعی شده است توضیحی ساده و کارآمد در مورد شیمی کلیک و برندگان جایزه نوبل شیمی ۲۰۲۲ ارائه شود.

واژگان کلیدی: جایزه نوبل، شیمی کلیک، گزینش پذیری، علوم زیستی

* عهده‌دار مکاتبات: استاد. تلفن: ۰۲۱۶۱۱۳۳۸۱، نامبر: ۰۰۲۱۶۶۴۰۴۶۸۰، نشانی الکترونیکی: moosavi@ut.ac.ir

^۱ مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران

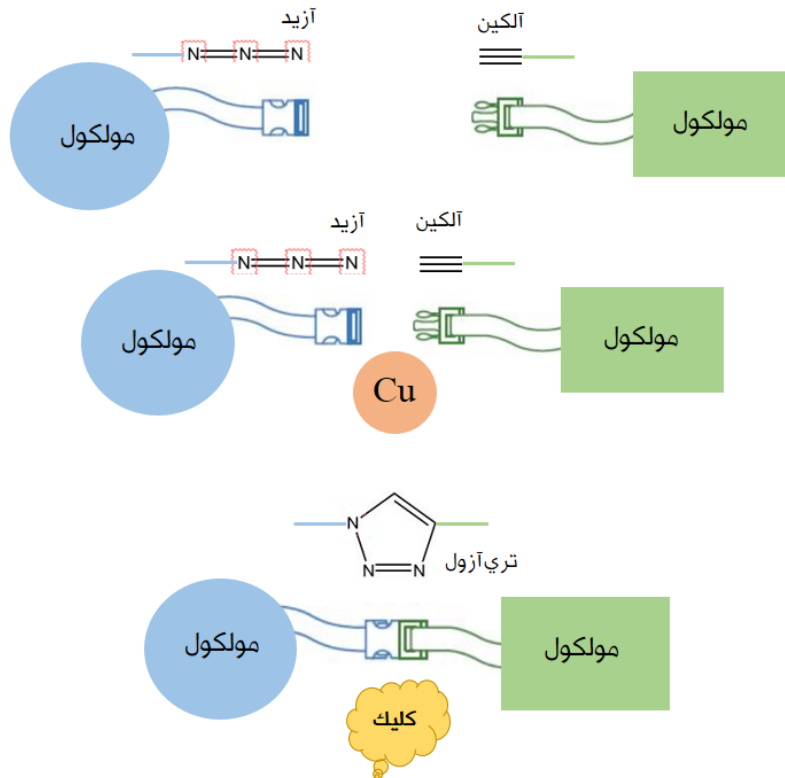
^۲ دانشکده شیمی، دانشگاه خوارزمی، کرج

^۳ دانشکده شیمی دانشگاه شهید بهشتی، تهران

^۴ پژوهشگاه شیمی و مهندسی شیمی ایران، تهران

^۵ شاخه شیمی، فرهنگستان علوم جمهوری اسلامی ایران

شیمی کلیک و جایزه نوبل ۲۰۲۲



مقدمه

آسان کردن فرآیندهای دشوار مشهور به «شیمی کلیک» اهدا گردید. شارپلس و ملدال شالوده شکل‌گیری شیمی کلیک که در طی آن بلوک‌های ساختمانی مولکولی به سرعت و کارآمد به هم اتصال می‌یابند را بنا گذاشتند و برتوزی شیمی کلیک را به دنیای وسیع علوم زیستی متصل کرد و از کارکرد آن در زمینه واکنش‌های متعامد زیستی^۶ بهره جست (۳).

از زمان تولد شیمی مدرن در قرن هجدهم، بسیاری از شیمیدانان از طبیعت به‌عنوان الگوی خود استفاده کرده‌اند. زندگی بشر خود شاهد خوبی بر قدرت طبیعت در ایجاد پیچیدگی‌های شیمیایی است. ساختارهای مولکولی با شکوهی که در گیاهان، میکروارگانیسم‌ها و حیوانات یافت می‌شوند، محققان را به تلاش برای ساختن مولکول‌های مشابه به‌صورت مصنوعی تشویق کرده است. الگوبرداری از مولکول‌های طبیعی اغلب بخش مهمی از توسعه داروها بوده است، زیرا برای طراحی بسیاری از آنها از مواد طبیعی الگو گرفته شده است. شیمیدانان با استفاده از ابزارهای

در ۲۷ نوامبر ۱۸۹۵، آلفرد نوبل^۱ وصیت کرد که مقدار زیادی از ثروتش برای ایجاد یک جایزه بین‌المللی اختصاص داده شود. در ابتدا خانواده وی با ایجاد جایزه نوبل مخالفت کردند، اما پنج سال بعد در سال ۱۹۰۱، اولین جایزه نوبل اهدا گردید (۱). بر اساس وصیت‌نامه آلفرد نوبل، این جایزه به‌صورت سالانه به افرادی اهدا می‌شود که بیشترین دستاورد و کمک را به بشریت داشته‌اند. جایزه نوبل در پنج زمینه مجزا شامل شیمی، فیزیک، پزشکی/فیزیولوژی، ادبیات و صلح اهدا می‌شود (۱). در سال ۱۹۶۸، بانک مرکزی سوئد^۲ جایزه علوم اقتصادی را به یاد آلفرد نوبل، بنیانگذار جایزه نوبل، تأسیس کرد. این جایزه بر اساس کمک مالی دریافت شده توسط بنیاد نوبل در سال ۱۹۶۸ از بانک مرکزی سوئد به مناسبت سیصدمین سالگرد تأسیس این بانک است (۲).

جایزه نوبل ۲۰۲۲ در شیمی به‌طور مشترک به بری شارپلس^۳، مورتن ملدال^۴ و کارولین برتوزی^۵ به‌دلیل تلاش‌هایشان در زمینه

¹ Alfred Nobel

² Sveriges Riksbank

³ Barry Sharpless

⁴ Morten Meldal

⁵ Carolyn Bertozzi

⁶ Bioorthogonal Chemistry

واکنش‌های بنیادی شیمی کلیک همواره جزء واکنش‌های ارزشمند در تاریخ سنتز شیمی آلی بوده‌اند. از جمله این واکنش‌ها می‌توان به واکنش‌های افزایش مزدوج^۲، آسیلاسیون/سولفونیل‌اسیون^۳، جذب آلدئید با توجه به اثر آلفا در هسته‌دوست‌ها^۴ و حلقه‌زایی^۵ اشاره کرد [۲].

حال پس از دو دهه گذشت از معرفی شیمی کلیک در سال ۲۰۰۱، اکنون در برابر موج جدیدی از کاربرد این علم در عرصه‌های متنوع هستیم که هم توسعه مداوم روش‌های کلیک و هم پذیرش سریع‌تر آنها را در رشته‌های علمی نشان می‌دهد [۲]. موفقیت شیمی کلیک را می‌توان با میزان قدرت دستکاری مولکولی برای کشف و بهینه‌سازی ویژگی‌های مفید توسط شیمی‌دانان و غیرشیمی‌دانان، قضاوت کرد [۲].

کارل شارپلس

کارل بری شارپلس متولد ۲۸ آوریل ۱۹۴۱ در شهر فیلادلفیا ایالت پنسلوانیا است. او تحصیلات دانشگاهی خود را در سال ۱۹۵۹ در کالج دارتموث^۶ شروع کرد، دوره دکتری خود را در سال ۱۹۶۸ از دانشگاه استنفورد در رشته شیمی آلی تحت نظر استاد یوجین ون تاملن^۷ کسب نمود و دوره پسادکتری خود را در دانشگاه‌های استنفورد و هاروارد طی نمود. وی دارای سابقه تدریس در مؤسسه MIT و دانشگاه استنفورد است. شارپلس در سال ۲۰۰۱ به‌طور مشترک برای تحقیقات خود در مورد واکنش‌های اکسایش کایرال کاتالیز شده^۸ جایزه نوبل را دریافت کرد (۴).

آزمایشگاه شارپلس واکنش‌های جدید و روش‌های عمومی مفید برای کنترل گزینشی واکنش‌های شیمیایی را دنبال می‌کند. اگرچه تمرکز از واکنش‌های جهت‌گزين به فضا گزين پیشرفت کرده است، اما هسته شیمی بدون تغییر باقی مانده است. شیمی کلیک از نظر شارپلس، مجموعه‌ای از واکنش‌های انتخابی قدرتمند، تقریباً صد درصد گزینشی برای سنتز سریع ترکیبات جدید از طریق پیوندهای هترواتم (C-X-C) می‌باشد. شیمی کلیک اکنون در تمام تحقیقات آزمایشگاه شارپلس به‌طور یکپارچه قابل مشاهده است. در سال ۲۰۰۲، گروه شارپلس واکنش‌های حلقه‌زایی آزید-آلکین کاتالیز

پیچیده‌ای که توسعه داده‌اند، اکنون می‌توانند شگفت‌انگیزترین مولکول‌ها را در آزمایشگاه‌های خود ایجاد کنند. با این حال، مشکل چالش برانگیز در این حوزه قابل توجه است که ملکول‌های پیچیده می‌باید در چندین مرحله ساخته شوند و هر مرحله محصولات جانبی ناخواسته‌ای ایجاد می‌شود. این محصولات جانبی می‌باید قبل از ادامه روند حذف شوند و برای ساخت‌وسازهای سخت، هدررفت مواد می‌تواند به حدی باشد که تقریباً چیزی از مواد باقی نماند. شیمی‌دانان اغلب به اهداف چالش برانگیز خود دست می‌یابند، اما مسیر رسیدن به هدف می‌تواند زمان‌بر و پرهزینه باشد. جایزه نوبل شیمی کلیک می‌تواند سادگی و بهره‌وری را در اولویت قرار دهد (۳).

شیمی کلیک

شیمی کلیک برای اولین بار در سال ۲۰۰۱ توسط شارپلس و همکارانش ارائه شد [۱]. این شاخه از علم شیمی، زاده تفکری است که در آن تمایل دارد از قدرت کنار هم قرار دادن مولکول‌ها با روش ساده در طیف گسترده‌ای از کاربردها بهره برد [۲]. منطقی که شیمی کلیک از آن پیروی می‌کند براساس ویژگی‌های زیر است [۲]:

۱. نیاز به خواص ملکولی جدید
 ۲. ایجاد ویژگی‌های جدید با اتصال ملکول‌های کوچک به یکدیگر
 ۳. ایجاد اتصال جدید ملکولی با استفاده از روش‌های شیمیایی موجود و گسترش آنها
- منظور از کلیک در شیمی کلیک، مسیر آسانی است که طی آن از کنار هم گرفتن اجزای ملکولی، اتصالات جدید شیمیایی ساخته می‌شود. از آنجایی که در واقع کشف روش‌های ساخت گزینشی پیوندها بسیار دشوار است، حوزه شیمی کلیک و واکنش‌های شیمیایی متعامد زیستی^۱ (به هر واکنش شیمیایی که می‌تواند در درون سیستم‌های زنده بدون تداخل با فرآیندهای بیوشیمیایی رخ دهد، اطلاق می‌شود)، به‌طور هم‌افزا منجر به توسعه واکنش‌های شیمیایی پیچیده جدید همراه با بالاترین درصد گزینش‌پذیری در بستر علوم زیستی شده‌اند [۲].

¹ Bioorthogonal

² Conjugate addition

³ Acylation/Sulfonylation

⁴ α -Effect nucleophiles

⁵ Cycloaddition

⁶ Dartmouth College

⁷ Eugene Earle van Tamelen

⁸ Chirally Catalysed Oxidation Reactions

کارولین برتوزی

کارولین برتوزی (متولد ۱۰ اکتبر ۱۹۶۶، بوستون، ماساچوست)، شیمیدان آمریکایی که به دلیل استفاده از سنتز شیمیایی در مطالعات سیستم‌های زیستی، شناخته شده است (۸)[۴]. برتوزی مدرک کارشناسی خود را از دانشگاه هاروارد و مدرک دکتری خود را از دانشگاه برکلی با تمرکز بر روی سنتز آنالوگ‌های الیگوساکاریدی به پایان رساند. برتوزی در طول دوره پسادکتری در دانشگاه سانفرانسیسکو، فعالیت الیگوساکاریدهای اندوتلیال^۱ را در ترویج چسبندگی سلولی در محل‌های التهاب مطالعه کرد. در سال ۱۹۹۶ او به دانشگاه برکلی پیوست و از سال ۲۰۰۰ محقق پژوهشگاه پزشکی هوارد هیوز^۲ است. او در سال ۲۰۱۵ به دانشگاه استنفورد آمد و از اولین کسانی است که به عضویت دانشکده بین رشته‌ای CHEM-H^۳ درآمد. زمینه‌های تحقیقاتی برتوزی در حوزه شیمی و علوم زیستی قرار دارد. این مطالعات عموماً بر روی قندهای مهم سلولی که در سلامت و بیماری انسان‌ها نقش دارند تمرکز دارد. گروه تحقیقاتی او تغییرات در گلیکوزیلاسیون^۴ سطح سلولی مرتبط با سرطان، التهاب و عفونت باکتریایی را بررسی می‌کند و از این اطلاعات برای ایجاد رویکردهای تشخیصی و درمانی جدید که در زمینه ایمونوآنکولوژی^۵ قرار دارد، استفاده می‌کند. گروه برتوزی ابزارهای شیمیایی را برای مطالعه گلیکوبیولوژی^۶ بیماری‌های زمینه‌ای مانند سرطان، التهاب، سل و اخیراً COVID-19 توسعه می‌دهد. او کاشف «شیمی متعامد زیستی»^۷ به‌عنوان دسته‌ای از واکنش‌های شیمیایی سازگار با سیستم‌های زنده که تصویربرداری مولکولی و هدف‌گیری دارو را امکان‌پذیر می‌کند، می‌باشد. گروه او همچنین روش‌های درمانی جدیدی را برای تخریب هدفمند بیومولکول‌های خارج سلولی، مانند ترکیبات آنتی‌بادی-آنزیم و کامراهای هدف‌گیری لیزوزوم (LYTACs)^۸ توسعه دادند. همچنین، در گروه وی کمبود NGly1 به‌عنوان یک بیماری ژنتیکی نادر که با از دست دادن N-گلیکاناز^۹ انسانی مشخص می‌شود، مورد تحقیق قرار گرفته است (۸).

شده با مس^۱ (CuAAC) را کشف کرد که به‌عنوان یک مسیر مهم در شیمی کلیک شناخته می‌شود. با کشف واکنش تبادل گوگرد-فلورید^۲ (SuFEx) توسط گروه شارپلس، یک واکنش کلیک ارزشمند در زمینه واکنش‌های هیدروتیول‌دار کردن^۳ (تیول-ان) معرفی گردید. این واکنش‌ها، شیمی کلیک را به‌روشی گسترده برای طراحی دارو، زیست‌شناسی شیمیایی^۴ و علم مواد تبدیل می‌کنند (۵).

مورتن ملدال

مورتن ملدال در سال ۱۹۵۴ در دانمارک به دنیا آمد و در رشته مهندسی شیمی در دانشگاه فنی دانمارک تحصیل کرد و مدرک کارشناسی ارشد خود را از این دانشگاه دریافت کرد. او دوره دکتری خود را نیز در دانشگاه فنی دانمارک با تمرکز بر روی شیمی کربوهیدرات‌ها زیر نظر کلاوس بوک^۵ گذراند. بعد از کسب مدرک دکتری وی دوره پسادکتری خود را در دانشگاه‌های کمبریج و کپنهاگ طی کرد (۶).

ملدال تأثیر منحصر به فردی بر روش‌های مورد استفاده در پپتید و شیمی ترکیبی دارد. تخصص او در حوزه شیمی کلیک، شیمی پلیمر، سنتز آلی، گیرنده‌ها و آنزیم‌های مصنوعی، شناسایی زیست مولکول‌ها، فعالیت آنزیمی، ایمنی شناسی مولکولی و سنجش سلولی است (۷). ملدال و شارپلس در سال ۲۰۰۲ مستقل از یکدیگر، واکنش شیمیایی ظریف و کارآمد CuAAC را به‌عنوان یک مسیر مهم در شیمی کلیک توسعه دادند. این واکنش در حال حاضر به‌طور گسترده در زمینه توسعه دارو، نقشه‌برداری DNA و ایجاد مواد جدید استفاده می‌شود (۶). ملدال در مقاله‌ای که در سال ۲۰۰۸ انتشار یافت به بررسی مکانیسم‌های واکنش‌های شیمی کلیک بر اساس CuAAC پرداخت و ویژگی‌های این واکنش را بیان کرد [۳].

¹ Copper-Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition (CuAAC)

² Sulfur Fluoride Exchange

³ Thiol-ene

⁴ Chemical biology

⁵ Klaus Bock

⁶ Endothelial oligosaccharides

⁷ Howard Hughes Medical Institute

⁸ Chemistry, Engineering & Medicine for Human Health

⁹ Glycosylation

¹⁰ Immuno-oncology

¹¹ Glycobiology

¹² Bioorthogonal chemistry

¹³ Lysosome Targeting Chimeras

¹⁴ N-glycanase

جایزه نوبل شیمی ۲۰۲۲

گاهی اوقات پاسخ‌های ساده بهترین هستند. بری شارپلس و مورتن ملدال جایزه نوبل شیمی ۲۰۲۲ را دریافت کردند و پایه‌های شیمی کلیک را بنا نهادند. آنها این جایزه را با کارولین برتوزی به اشتراک گذاشتند که بعد جدیدی به حوزه شیمی کلیک افزود و شروع به استفاده از آن برای نقشه‌برداری سلول‌ها کرد. واکنش‌های متعادل زیستی در میان بسیاری از کاربردهای دیگر، اکنون به شناخت و درمان‌های هدفمندتر سرطان کمک می‌کند [۵، ۶].

فلسفه شیمی کلیک

شارپلس پس از دریافت اولین جایزه نوبل خود معتقد بود زمان آن رسیده است که شیمی‌دانان در تقلید از مولکول‌های طبیعی توانایی کامل ندارند (۳) چرا که انسان همانند طبیعت توانایی کنترل واکنش‌ها را ندارند [۷]. این اغلب منجر به ساختارهای مولکولی می‌شد که تسلط بر آنها بسیار دشوار بود و مانعی بر سر راه توسعه داروهای جدید است. شارپلس به‌عنوان مثال بر روی آنتی‌بیوتیک قدرتمند مروپنم^۱ تحقیق کرد و کار توسعه شیمیایی برای یافتن راهی برای تولید این مولکول در مقیاس بالا، شش سال زمان برد. به‌طور کلی فلسفه‌ای کار شارپلس این است که بررسی مولکول‌های ایجاد شده توسط طبیعت (شیمی‌دان اصلی)، ترجیح کلی پیوندهای کربن-هترواتم را نسبت به پیوندهای کربن-کربن نشان می‌دهد. به‌عنوان مثال، اسیدهای نوکلئیک، پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها پلیمرهای تراکمی زیرواحدهایی هستند که از طریق پیوندهای کربن-هترواتم به هم متصل شده‌اند. این راهبرد، یعنی ساخت الیگومرهای بزرگ از بلوک‌های ساختمانی نسبتاً ساده را می‌توان به عنوان روشی طبیعی برای انجام شیمی ترکیبی با مدولاریت^۲ و تنوع قابل توجه توصیف کرد. همه پروتئین‌ها از ۲۰ بلوک ساختمانی ایجاد می‌شوند که از طریق پیوندهای هترواتم برگشت‌پذیر به هم متصل شده‌اند. شارپلس و همکاران شیمی کلیک را با پیروی از طبیعت و محدود کردن جستجوی مواد جدید به موادی که می‌توان با اتصال واحدهای کوچک به یکدیگر از طریق پیوندهای هترواتم تولید کرد، بنیان نهادند [۷]. شیمی کلیک به‌عنوان یک راهبرد قدرمند در جهت عملکرد مولکول‌ها عمل می‌کند. به‌طور کلی

می‌توان شیمی کلیک را در یک جمله خلاصه کرد: «همه تلاش‌ها می‌باید در جهت ایجاد مولکول‌هایی باشد که ساخت آنها آسان است» [۷].

شارپلس همکارانش را تشویق کرد که با مولکول‌های کوچک‌تری که قبلاً یک چارچوب کربنی کامل داشتند، شروع کنند. سپس این مولکول‌های ساده را می‌توان با استفاده از پل‌هایی از اتم‌های نیتروژن یا اتم‌های اکسیژن به یکدیگر متصل کرد که کنترل آنها آسان‌تر است. اگر شیمی‌دانان واکنش‌های ساده را انتخاب کنند، با حضور یک محرک ذاتی قوی برای اتصال مولکول‌ها به یکدیگر از بسیاری از واکنش‌های جانبی با حداقل از دست دادن مواد اجتناب می‌شود. شارپلس معتقد بود حتی اگر شیمی کلیک نتواند کپی‌های دقیقی از مولکول‌های طبیعی ارائه دهد، می‌توان مولکول‌هایی را یافت که عملکردهای مشابهی را انجام می‌دهند. ترکیب بلوک‌های ساختمانی شیمیایی ساده، ایجاد تنوع تقریباً بی‌پایانی از مولکول‌ها را امکان‌پذیر می‌سازد، بنابراین او متقاعد شد که شیمی کلیک می‌تواند داروهای تولید کند که به همان اندازه که در طبیعت یافت می‌شوند، برای هدف مناسب هستند و می‌توانند در مقیاس صنعتی تولید شوند (۳). تری‌آزول‌ها ساختارهای شیمیایی مفیدی می‌باشند، آنها پایدار هستند و در برخی از داروها، رنگ‌ها، و مواد شیمیایی کشاورزی و سایر موارد یافت می‌شوند. از آنجایی که تری‌آزول‌ها بلوک‌های سازنده شیمیایی مطلوبی هستند، محققان قبل‌تر سعی کرده بودند آنها را از آلکین‌ها و آزیدها بسازند، اما این امر منجر به تولید محصولات جانبی ناخواسته شد. ملدال متوجه شد که یون‌های مس واکنش را کنترل کرده‌اند؛ به‌طوری که در اصل فقط یک ماده تشکیل می‌شود. حتی آسیل هالید (که واقعاً باید به آلکین متصل می‌شد)، کم‌وبیش در ظرف دست‌نخورده باقی ماند. بنابراین برای ملدال واضح بود که واکنش بین آزید و آلکین بسیار فوق‌العاده است. او برای اولین بار کشف خود را در یک سمپوزیوم در سن دیگو در ژوئن ۲۰۰۱ ارائه کرد. سال بعد، در سال ۲۰۰۲، مقاله‌ای را در یک مجله علمی منتشر کرد [۸] که نشان داد می‌توان از این واکنش برای پیوند دادن چندین مولکول مختلف به یکدیگر استفاده کرد. در همان سال شارپلس نیز مستقل از ملدال مقاله‌ای در مورد واکنش کاتالیز شده به‌وسیله‌ی مس بین آزیدها و آلکین‌ها

¹ Meropenem

² Modularity

تجمع‌های خونی در تشخیص زودهنگام بیماری‌هایی همچون عفونت [۱۵]، ارزیابی عملکرد قلب [۱۶]، خونریزی‌های گوارشی [۱۷] و نفوذپذیری عروق در بافت‌های سرطانی [۱۸] نقش مهمی ایفا می‌کند.

علاوه بر این شیمی کلیک می‌تواند در مطالعات مهندسی بافت و انتقال دارو مورد استفاده قرار گیرد [۱۹]. یکی از پروژه‌های مهمی که در دارورسانی در درمان سرطان مورد استفاده قرار گرفته است، انتقال داروی دوکسوروبیسین^۴ در درمان سرطان است. دانشمندان با استفاده از واکنش‌های کلیک، داروی دوکسوروبیسین را به‌صورت اختصاصی و گزینشی به سلول‌های سرطانی انتقال دادند. این امر باعث می‌شود که دارو در دسترس سلول‌های سرطانی قرار گیرد و با کاهش در معرض قرار گرفتن سلول‌های سالم در مقابل دکسوروبیسین اثرات جانبی استفاده از داروی ضدسرطان به‌شدت کاهش یابد. این پروژه در حال بررسی آزمایش‌های فاز یک انسانی است و امید می‌رود که نتایج آن دریچه‌ای روشن را در درمان سرطان ایجاد کند (۹).

نتیجه‌گیری

علم از پیچیدگی‌های بسیاری عبور می‌نماید، دانشمندانی که مسیرهای ساده‌تر را برای علم و استفاده آن هموار می‌نمایند جایگاه بلندتری در ترویج علم برای جامعه بشری به ارمغان می‌آورند. حذف مزاحمت‌ها و راندمان بیشتر در واکنش‌های شیمیایی از اولویت‌های تحقیقاتی می‌باشد که در این مقاله نمونه‌ای از آن به‌عنوان شیمی کلیک نام برده می‌شود. علم نیاز به خرد دارد تا بتواند ساده‌تر مورد درک و استفاده کاربران قرار گیرد. هر مسیری که موجب ساده شدن پیچیدگی‌های علم شود راهی بسوی حکمت را گشایش می‌دهد.

شیمی کلیک دارای ظرفیت‌های فراوان برای استفاده در سایر رشته‌های مرتبط است از جمله نقش در تشخیص اولیه بیماری‌ها قبل از بالینی شدن ایفا می‌نماید. البته شیمی نقش بی‌بدیلی در پیشرفت علم پزشکی و علوم و فناوری‌های دارویی داشته است اما مهم این است که واکنش‌ها گزینشی شود تا عوارض اندرکنش‌های نامربوط کاهش یابد.

(CuAAC) منتشر کرد که نشان داد این واکنش در آب کار می‌کند و قابل انجام است. او آن را به‌عنوان یک واکنش کلیک ایده‌آل توصیف کرد. شارپلس پیشنهاد کرد شیمی‌دانان می‌توانند از این واکنش برای اتصال آسان مولکول‌های مختلف استفاده کنند (۳).

همچنان‌که بر اهمیت واکنش شارپلس و مدلال توسط دانشمندان تأکید می‌شد، برتوزی بر این نکته تمرکز داشت که با وجود ارزشمند بودن واکنش آزید و آلکین در محیط آبی و در حضور کاتالیزور مس، استفاده از آن در محیط‌های سلولی امکان‌پذیر نیست؛ زیرا مس برای موجودات زنده سمی است. بنابراین او یک بار دیگر شروع به کاوش عمیق در متون علمی کرد و دریافت که در سال ۱۹۶۱ نشان داده‌اند که آزیدها و آلکین‌ها می‌توانند بدون کمک مس واکنش دهند، در صورتی که گروه آلکین در درون حلقه قرار گیرد (به این معنی که از یک سیکلوآلکین استفاده شود). ساختار به قدری انرژی ایجاد می‌کند که واکنش به آرامی انجام شود. هنگامی که او این آزمایش را در سلول‌ها انجام داد، واکنش به‌خوبی کار کرد. در سال ۲۰۰۴، او واکنش کلیک بدون مس به نام واکنش‌های حلقه‌زایی آزید-آلکین کاتالیز شده را منتشر کرد [۹] و سپس نشان داد که می‌توان از آن برای ردیابی گلیکان‌ها^۱ استفاده کرد (۳).

کاربرد شیمی کلیک در حوزه درمان

ویژگی‌ها و ظرفیت‌های بالقوه روش شیمی کلیک آن را به گزینه مناسبی برای استفاده در تحقیقات و پژوهش‌های مربوط بیولوژی تبدیل می‌کند. این پژوهش‌ها در درمان می‌تواند مورد استفاده قرار بگیرد و هم در سایر زمینه‌های بیولوژیکی، به‌همین دلیل در طی سال‌های اخیر مطالعات زیادی در حوزه داروسازی [۱۰]، تشخیص [۱۱]، و درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان انجام گرفته است. علاوه بر این کتاب‌هایی در این حوزه از انتشارات مهم علمی به چاپ رسیده است [۱۲، ۱۳]، به‌طور مثال کتابی در سال ۲۰۱۹ انتشار یافت که نشان‌دهنده ظرفیت شیمی کلیک را در تشخیص زود هنگام بیماری‌ها است [۱۴]. در این تحقیق، با استفاده از واکنش‌های شیمی کلیک پروتئین آلبومین انسانی به‌وسیله یک عامل زیست‌سازگار برای تصویربرداری از تجمع خونی^۲ نشاندار^۳ شد. اهمیت این موضوع زمانی آشکار می‌شود که تصویربرداری از

¹ Glycans

² Blood Pool Imaging

³ Radio Label

⁴ Doxorubicin

immunotherapy, Proceedings of the National Academy of Sciences 113(37) (2016) 10304-10309.

[7]. H.C. Kolb, K.B. Sharpless, The growing impact of click chemistry on drug discovery, *Drug Discovery Today* 8(24) (2003) 1128-1137.

[8]. C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, Peptidotriazoles on solid phase:[1, 2, 3]-triazoles by regioselective copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides, *The Journal of Organic Chemistry* 67(9) (2002) 3057-3064.

[9]. N.J. Agard, J.A. Prescher, C.R. Bertozzi, A strain-promoted [3+ 2] azide-alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems, *Journal of the American Chemical Society* 126(46) (2004) 15046-15047.

[10]. M. Qin, H. Zong, R. Kopelman, Click conjugation of peptide to hydrogel nanoparticles for tumor-targeted drug delivery, *Biomacromolecules* 15(10) (2014) 3728-3734.

[11]. I. Strzemińska, S.S.R. Fanchine, G. Anquetin, S. Reisberg, V. Noël, M. Pham, B. Piro, Grafting of a peptide probe for Prostate-Specific Antigen detection using diazonium electroreduction and click chemistry, *Biosensors and Bioelectronics* 81 (2016) 131-137.

[12]. R. Kluger, *Click chemistry for biotechnology and materials science*, ACS Publications, 2010.

[13]. Z.J. Wiczak, R. Bielski, *Click chemistry in glycoscience: New developments and strategies*, John Wiley & Sons 2013.

[14]. N.A. Lodhi, J.Y. Park, K. Kim, Y.J. Kim, J.H. Shin, Y.-S. Lee, H.-J. Im, J.M. Jeong, M. Khalid, G.J. Cheon, Development of ^{99m}Tc-Labeled human serum albumin with prolonged circulation by chelate-then-click approach: A Potential Blood Pool Imaging Agent, *Molecular Pharmaceutics* 16(4) (2019) 1586-1595.

[15]. V. Kumar, D.K. Boddeti, 68 Ga-radiopharmaceuticals for PET imaging of infection and inflammation, *Theranostics*, Gallium-68, and Other Radionuclides (2013) 189-219.

[16]. T. Nishimura, S. Hamada, K. Hayashida, T. Uehara, T. Katabuchi, M. Hayashi, Cardiac blood-pool scintigraphy using technetium-99m DTPA-HSA: comparison with in vivo technetium-99m RBC labeling, *Journal of Nuclear Medicine* 30(10) (1989) 1713-1717.

[17]. E. Grady, Gastrointestinal bleeding scintigraphy in the early 21st century, *Journal of Nuclear Medicine* 57(2) (2016) 252-259.

[18]. G. Niu, L. Lang, D.O. Kiesewetter, Y. Ma, Z. Sun, N. Guo, J. Guo, C. Wu, X. Chen, In vivo labeling of serum albumin for PET, *Journal of Nuclear Medicine* 55(7) (2014) 1150-1156.

[19]. Y. Takayama, K. Kusamori, M. Nishikawa, Click chemistry as a tool for cell engineering and drug delivery, *Molecules* 24(1) (2019) 172.

سیاسگزاری

بدینوسیله از دانشگاه تهران، صندوق حمایت از پژوهشگران کشور، شاخه شیمی فرهنگستان علوم، مؤسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی ایران (نیماد)، کرسی یونسکو در تحقیقات بین‌رشته‌ای در دیابت در دانشگاه تهران تشکر و قدردانی می‌شود.

وبگاه‌های بازدید شده

- (1). <https://www.nobelprize.org/alfred-nobel/alfred-nobels-will/>.
- (2). <https://www.nobelprize.org/prizes/economic-sciences/>
- (3). <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/popular-information/>
- (4). <https://en.chem-station.com/chemists/2014/02/karl-barry-sharpless.html>
- (5). <https://www.scripps.edu/faculty/sharpless/>.
- (6). <https://www.eurpepsoc.com/2022-nobel-prize-in-chemistry-awarded-to-morten-meldal/>
- (7). [https://chem.ku.dk/ansatte/alle/?pure=en%2Fpersons%2Fmorten-peter-meldal\(1e2eefb3-1cc1-4626-8565-a83631fc05fd\).html](https://chem.ku.dk/ansatte/alle/?pure=en%2Fpersons%2Fmorten-peter-meldal(1e2eefb3-1cc1-4626-8565-a83631fc05fd).html)
- (8). <https://www.britannica.com/biography/Carolyn-R-Bertozzi>
- (9) <https://www.albany.edu/news/97411.php>

منابع و مؤاخذ

- [1]. H.C. Kolb, M. Finn, K.B. Sharpless, Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions, *Angewandte Chemie International Edition* 40(11) (2001) 2004-2021.
- [2]. N.K. Devaraj, M. Finn, Introduction: click chemistry, *Chemical Review* 121(12) (2021) 6697-6698
- [3]. M. Meldal, C.W. Tornøe, Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition, *Chemical Review* 108(8) (2008) 2952-3015.
- [4]. J.M. Baskin, C.R. Bertozzi, Bioorthogonal click chemistry: Covalent labeling in living systems, *QSAR & Combinatorial Science* 26(11-12) (2007) 1211-1219.
- [5]. D.H. Dube, C.R. Bertozzi, Glycans in cancer and inflammation—potential for therapeutics and diagnostics, *Nature Reviews Drug Discovery* 4(6) (2005) 477-488.
- [6]. H. Xiao, E.C. Woods, P. Vukojicic, C.R. Bertozzi, Precision glycolyx editing as a strategy for cancer

Click Chemistry and Nobel Prize 2022

Ahmad Amiri¹, Sedigheh Abedanzadeh², Bagher Daveil¹, Seyed Mohsen Asghari¹, Ahmad Shaabani^{3,4,5}
Ali A. Moosavi-Movahedi^{*1,5}

Nobel Prize 2022 in Chemistry was jointly awarded to three scientists, Barry Sharpless, Morten Meldahl, and Carolyn Bertozzi. This award was given due to the efforts of these three scientists in the field of "click chemistry". Simply known as the simplification of difficult reactions, click chemistry was introduced to the world of science in 2001 by Sharpless. Click chemistry means small molecules can be put together in a simple way, and the word click is indicative of this issue. Sharpless and Meldal independently designed the alkyne-cycloalkyne coupling reaction with azide. This reaction takes place in the presence of a high-efficiency copper catalyst and selectively produces one hundred percent of a product. Bertozzi connected click reactions to the world of biological sciences and used these reactions for bio-orthogonal reactions. Click reactions can be used in biological reactions involving living cells without damaging them. According to the achievements of click chemistry, we can imagine a clear perspective in cancer recognition and treatment. In this article, an attempt has been made to provide a simple and efficient explanation about click chemistry and the winners of the Nobel Prize 2022 in Chemistry.

Keywords: Nobel Prize, Click Chemistry, Selectivity, Biological Sciences

* Corresponding Author, Professor, Tel: +982161113381, Fax: +982166404680, E-mail: moosavi@ut.ac.ir

¹ Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, Iran

² Faculty of Chemistry, Kharazmi University, Karaj, Iran

³ Faculty of Chemistry, Shahid Beheshti University

⁴ Iran Institute of Chemistry and Chemical Engineering, Tehran, Iran

⁵ Chemistry Branch, The Academy of Sciences, Islamic Republic of Iran