

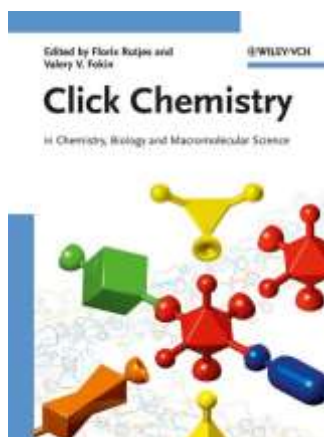
7. ottobre

## Premio Nobel alla “Click Chemistry “: ora sappiamo perché la colla incolla

*Senza un legame un aquilone non sarebbe libero di volare*

Nel corso dei secoli, i chimici hanno sviluppato una varietà di strumenti per creare molecole sempre più complicate. Ma “convincere” due molecole a unirsi attraverso una reazione chimica può spesso essere complicato e a volte ai limiti del possibile.

Il **Premio Nobel** per la chimica di quest’anno è stato assegnato ai ricercatori che hanno messo a punto una metodica rivoluzionaria e innovativa: la **chimica del “clic”**



un insieme di metodologie sofisticate che hanno consentito di assemblare macromolecole complesse, dai farmaci antitumorali ai materiali industriali, senza la contaminazione di sottoprodotti, potenzialmente nocivi inevitabili nei metodi tradizionali.

Ha inoltre consentito di mappare le biomolecole nelle cellule senza interrompere o interferire con la normale chimica delle cellule, consentendo ad esempio di inserire biomateriali capaci di condurre elettricità, catturare la luce solare o “combattere” batteri.

Il risultato è che oggi **Carolyn Bertozzi della Stanford University**, **Morten Meldal dell'Università di Copenaghen** e **Barry Sharpless dello Scripps Research** condivideranno equamente il premio di 10 milioni di corone svedesi (\$ 915.000).

NOBELPRISET I KEMI 2022  
THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2022

KUNGL. VETENSKAPS-  
AKADEMIEN  
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

**Carolyn R. Bertozzi**  
Stanford University  
USA

**Morten Meldal**  
University of Copenhagen  
Denmark

**K. Barry Sharpless**  
Scripps Research  
USA

*“för utveckling av klickkemi och bioortogonal kemi”*  
*“for the development of click chemistry and bioorthogonal chemistry”*

THE NOBEL PRIZE

## Barry Sharpless




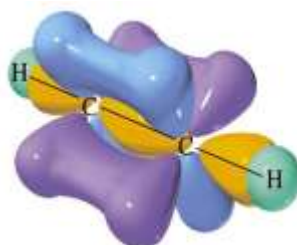
E' al suo "secondo" premio Nobel. Ha vinto il suo primo, insieme ad altri due ricercatori nel 2001 per aver ideato reazioni che creano molecole speculari e più o meno nello stesso periodo, si è avviato in un'altra direzione, alla ricerca di un metodo per incollare tra loro molecole in maniera pulita ed affidabile.

Ha realizzato il suo obiettivo definito come **chimica del clic** costruendo strutture complesse e saldandole tra loro utilizzando piccole molecole (linkers) e collegandole insieme usando ponti di atomi di azoto o ossigeno.

### Copper free Bioortogonal Click Reaction



Come nel  i *linkers* regolano la giunzione inter molecolare costruendo molto sempre più complesse. Il *linker* di che Sharpless era un *alchino*, una piccola molecola che ha due atomi di carbonio legati da un triplo legame, con un alogenuro acilico.

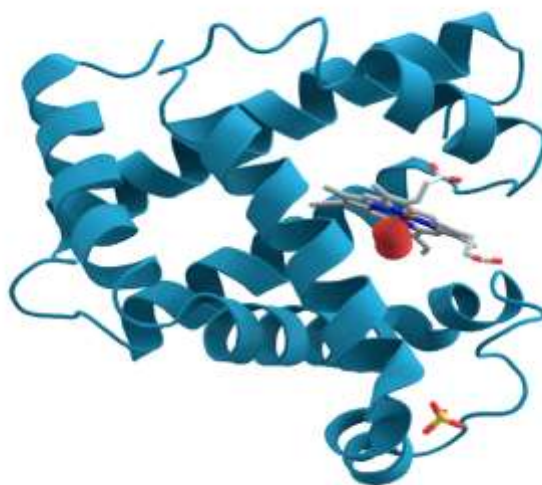


La reazione era efficiente e produceva poche reazioni collaterali indesiderate, ma richiedeva una grande quantità di calore che poteva danneggiare la struttura tridimensionale e quindi l'efficienza, delle molecole da legare

## Morten Meldal



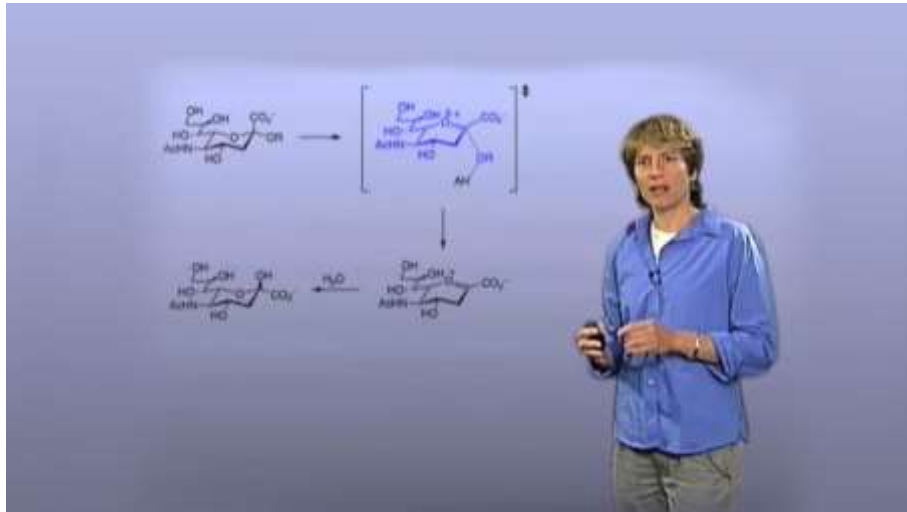
Contemporaneamente *Morten Meldal* inventava e montava **maniglie chimiche** che consentivano Ed assicuravano l'aggancio inter molecolare . Contemporaneamente, nel 2002, I team guidati da Sharpless e Meldal



scoprivano indipendentemente che il **rame** accelerava la reazione e riducendo la necessità di aggiungere ulteriore calore realizzando così perfetta **reazione "clic"**.

Attualmente i chimici possono collegare due molecole in modo affidabile; aggiungendo o un **alchino** a una **maniglia azidica** in presenza del **rame** scatta il **clic** che consente l'aggancio e la saldatura

L'approccio di **Carolyn Bertozzi** invece è stato completamente diverso



Negli anni '90 stava studiando i **glicani**, carboidrati complessi sulla superficie delle cellule che svolgevano un ruolo allora in gran parte sconosciuto quando i virus infettano le cellule o il sistema immunitario viene attivato.

La maggior parte degli strumenti della biologia molecolare dell'epoca non funzionava nella saldatura dei glicani, Carolyn stava cercando un modo alternativo. L'obiettivo era quello di "attaccare" (legare) una diversa maniglia molecolare ai glicani in modo da poter poi, ad esempio, inserire un **tag fluorescente** e vedere dove risiedeva in una cellula. Ma doveva essere una *maniglia* che non reagisse con nient'altro nella cellula una qualità che i chimici chiamano "bioortogonale".



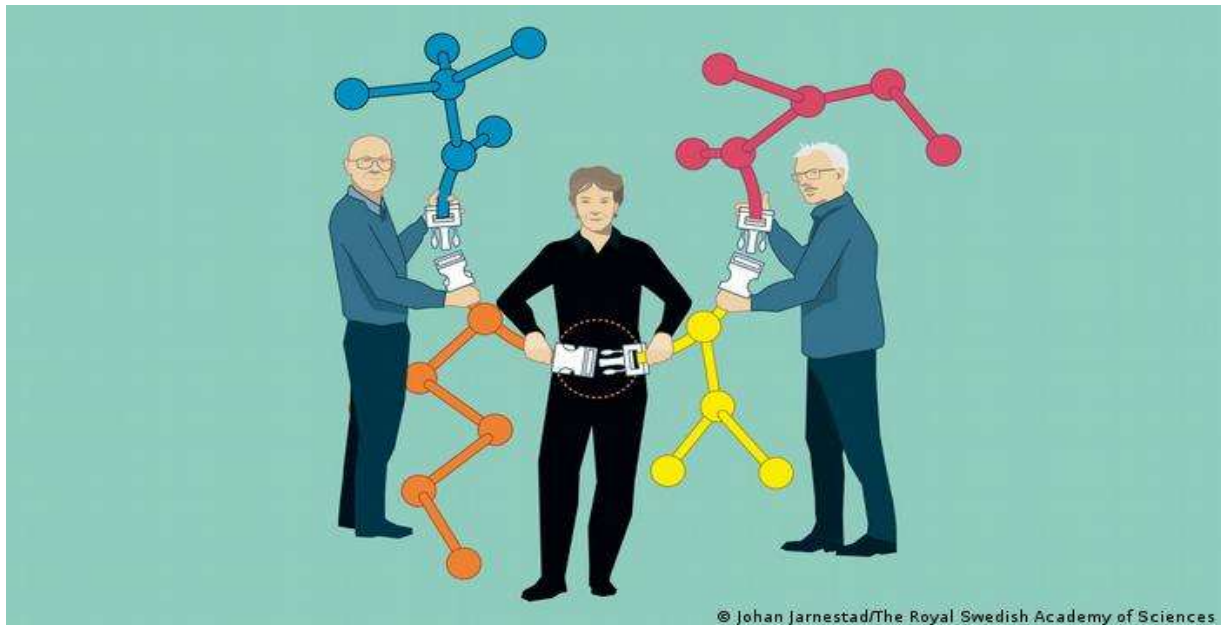
Nel 2000, Bertozzi ha esplorato l'utilizzo di **un'azide** come maniglia che veniva incorporata sulla superficie cellulare.

Era in definitiva una reazione simile a quella di Sharpless e Meldal, ma senza il catalizzatore di rame che sarebbe stato dannoso per le cellule.

Il team Bertozzi ha impiegato questa **reazione di clic** per attaccare una **molecola fluorescente** ai glicani in modo che potessero essere localizzati nella cellula. Questo l'ha portata a scoprire che alcuni glicani sulla superficie delle cellule tumorali proteggono le cellule disattivando le cellule immunitarie.

Per bloccare questo meccanismo, Bertozzi e il suo team stanno sviluppando un farmaco antitumorale, unendo un anticorpo specifico per glicani agli enzimi che scompongono i glicani sulle

cellule tumorali e che attualmente è in fase di sperimentazione nell'uomo con risultati molto sorprendenti. Dobbiamo augurarci un terzo Nobel ?



### Un anno fa... Baedeker/Replay del 7 ottobre

#### *La ricerca sui modelli climatici e sui sistemi complessi vince il premio Nobel per la fisica*

Il lavoro per capire come l'anidride carbonica ( $CO_2$ ) modellerebbe il clima in modi prevedibili e la ricerca sul comportamento apparentemente caotico degli atomi nei reticoli metallici è stata insignita del Premio Nobel per la fisica di quest'anno. Metà del premio è stato assegnato a Syukuro Manabe dell'Università di Princeton e Klaus Hasselmann del Max Planck Institute for Meteorology, per aver mostrato come, nonostante la variabilità del tempo, i modelli possano fare previsioni concrete sul clima terrestre e dimostrare come l'attività umana sta causando riscaldamento globale.

**L'altra metà del premio va a Giorgio Parisi dell'Università La Sapienza di Roma, per aver trovato ordine in materiali disordinati come il vetro e le leghe metalliche. Nonostante l'apparente casualità degli atomi nei materiali, Parisi ha mostrato che era possibile identificare i modelli sottostanti. Il suo lavoro avrebbe un impatto su matematica, biologia, neuroscienze, apprendimento automatico e potrebbe persino essere usato per capire come un mormorio di migliaia di storni sembra muoversi di concerto.** L'attenzione alla scienza del clima era intesa come un messaggio per "i leader mondiali che non hanno ancora ricevuto il messaggio", ha detto all'annuncio di questa mattina Thors Hans Hansson, fisico dell'Università di Stoccolma e presidente del Comitato Nobel per la fisica. "Quello che stiamo dicendo è che la modellizzazione del clima è solidamente basata sulla teoria fisica e sulla fisica ben nota". **Raggiunto per telefono dal comitato del premio, Parisi ha esortato le nazioni ad agire sul riscaldamento globale al prossimo vertice sul clima di novembre a Glasgow, nel Regno Unito: "È chiaro che per la generazione futura, dobbiamo agire ora, in modo molto rapido".** Gli scienziati hanno capito da 200 anni che la Terra viene riscaldata dai raggi del Sole che colpiscono la superficie e vengono convertiti in luce infrarossa. Quella luce sfuggirebbe allo spazio se non fosse per l'effetto serra di gas come il vapore acqueo e la  $CO_2$ , che assorbono l'infrarosso e lo convertono in calore.

Negli anni '60, gli scienziati avevano appena iniziato a notare un modello in aumento nelle misurazioni giornaliere di  $CO_2$  e **Syukuro Manabe**, che aveva lasciato il Giappone dopo la seconda guerra mondiale per lavorare al Laboratorio di dinamica dei fluidi geofisici di Princeton, stava appena iniziando a capire come i piccoli cambiamenti nella  $CO_2$  livelli potrebbero causare un effetto serra fuori misura. In un monumentale studio del 1967, Manabe ridusse la complessità dell'atmosfera a un semplice modello 1D,

una colonna d'aria alta 40 chilometri, che fece funzionare per centinaia di ore sui rudimentali computer dell'epoca. Ha dimostrato che l'ossigeno e l'azoto, i principali costituenti dell'aria, hanno un impatto minimo sulla temperatura superficiale mentre la CO<sub>2</sub>, a livelli di appena centinaia di parti per milione, ha un impatto profondo. Il modello ha mostrato che se i livelli di CO<sub>2</sub> raddoppiassero, le temperature globali aumenterebbero di 2,3, una scoperta notevolmente simile alle scoperte fornite oggi dai modelli di computer ad alta frequenza. Nel 1975, Manabe pubblicò il primo modello climatico 3D che collegava l'atmosfera e gli oceani. Gli oceani assorbono calore e CO<sub>2</sub> dall'atmosfera e possono immagazzinarli per secoli, quindi l'interscambio è fondamentale per qualsiasi modellazione del clima a lungo termine.

Alla fine degli anni '70, **Hasselmann** stava chiarendo i legami tra i modelli meteorologici in rapido cambiamento e le tendenze più maestose del clima. Molte variabili influenzano il tempo, tra cui diverse quantità di radiazione solare a diverse latitudini, masse d'aria in movimento e correnti oceaniche, che cambiano tutte su scale temporali molto diverse. Hasselmann sviluppò un modello climatico stocastico in cui era incorporato il caso e trattava i modelli meteorologici in rapida evoluzione come rumore. Nel 1979, utilizzando quel modello, Hasselmann è stato tra i primi a identificare le impronte digitali umane del riscaldamento globale, separando i fattori climatici naturali come le emissioni vulcaniche da quelle umane in rapida crescita: i gas serra dalla combustione di combustibili fossili. Il suo modello ha mostrato un effetto serra in accelerazione negli ultimi 150 anni, poiché i livelli di CO<sub>2</sub> nell'atmosfera sono aumentati del 40%. Il lavoro di Parisi ricercava le regole nascoste che governano le proprietà di materiali solidi disordinati come il vetro. Il suo obiettivo era una lega metallica nota come "vetro di rotazione", in cui gli atomi di ferro vengono spruzzati casualmente in una griglia di atomi di rame. Gli spin degli atomi di ferro agiscono come minuscoli magneti e nei normali reticoli metallici di ferro, gli spin magnetici si allineano nella stessa direzione. Nel vetro rotante, gli sforzi del ferro per allinearsi con i suoi vicini sono frustrati, portando a un campo magnetico collettivo casuale. **I teorici avevano cercato di capire l'apparente casualità dello spin glass, ma i calcoli si erano rivelati irrealizzabili. Parisi ha identificato un modello ai comportamenti atomici. La sua complessa soluzione ha impiegato molti anni per essere dimostrata corretta, ma da allora è stata applicata a molti altri materiali "frustrati". Le teorie sono anche una pietra angolare per comprendere come i comportamenti semplici diano origine a complessi collettivi, dalle ere glaciali ricorrenti ai modelli di volo degli storni. "Giorgio Parisi ha scrutato lo spazio interno con la matematica e ha posto domande su materiali apparentemente banali come il vetro che erano profondi e hanno avuto un impatto su molte aree della fisica", ha detto all'annuncio il fisico della Yale University John Wettlaufer, membro del Comitato Nobel per la fisica. I due mondi apparentemente disparati della modellazione del clima di Manabe e del lavoro di Parisi sul comportamento atomico dei solidi condividono una connessione attraverso il lavoro di Hasselmann, afferma Wettlaufer: "Non comprendiamo la prevedibilità se non comprendiamo la variabilità**