

Prix Nobel de chimie 2022

La chimie *click* et la chimie bio-orthogonale

Alexandre Mourot

► Selon Sydney Brenner, lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine en 2002, « *les progrès de la science dépendent de nouvelles techniques, de nouvelles découvertes et de nouvelles idées, probablement dans cet ordre* ». Le prix Nobel de chimie 2022 a été décerné à Carolyn Ruth Bertozzi (université de Stanford, États-Unis), Morten Peter Meldal (université de Copenhague, Danemark), et Karl Barry Sharpless (institut de recherche Scripps, La Jolla, États-Unis) pour le développement de la chimie *click* et de la chimie bio-orthogonale. Ce prix Nobel récompense dans une large mesure un développement conceptuel dans les techniques de synthèse chimique et de marquages des cellules, mais également des nouvelles découvertes, notamment en cancérologie. Morten Meldal et Barry Sharpless (qui obtient maintenant son deuxième prix Nobel de chimie, après celui de 2001 pour ses travaux sur la catalyse chirale de réactions d'oxydation) ont développé la chimie *click*, qui permet d'assembler des briques moléculaires rapidement et efficacement. Carolyn Bertozzi, quant à elle, a porté la chimie *click* à un autre niveau, en permettant son utilisation biologique sur des cellules et même chez l'animal *in vivo*. ◀



Laboratoire Plasticité du cerveau, CNRS, ESPCI Paris, Université Paris Sciences & Lettres, Paris, France.
alexandre.mourot@inserm.fr

chimie *click*, qui a été développée de manière concomitante dans les laboratoires de Morten Meldal [1] et de Barry Sharpless [2]. L'idée était de développer des méthodes génériques afin de construire rapidement et efficacement de grandes bibliothèques combinatoires de composés chimiques complexes, à partir d'une collection de « briques » moléculaires sélectives et modulaires. Le concept de la chimie *click* est que les briques moléculaires puissent s'assembler rapidement, en un clic (d'où le nom), un peu à la manière d'une boucle de ceinture de sécurité (Figure 1). L'analogie s'arrête là. Car contrairement à la ceinture de sécurité, cette liaison doit être complètement irréversible, et la molécule finale stable. Meldal et Sharpless ont découvert, de manière simultanée mais indépendante, que le cuivre pouvait catalyser des réactions – dites de cycloaddition – entre un azide et un alcyne¹ (Figure 1) [1-3]. Cette chimie de cycloaddition a de nombreux atouts : elle est facile à mettre en œuvre, rapide, robuste (elle fonctionne même en présence d'air ou d'eau), et si sélective qu'elle ne forme quasiment aucun produit secondaire. Elle est donc devenue immensément populaire, que ce soit dans les laboratoires de chimie et pharmaceutiques, ou dans le développement industriel, pour produire des médicaments ou des matériaux aux propriétés nouvelles.

Cette réaction de cycloaddition fonctionne dans l'eau, ce qui ouvre la voie à de nombreuses applications en biologie. Seul problème, et non des moindres : le cuivre est toxique pour les cellules et les organismes vivants. Aussi fallait-il trouver des conditions pour s'affranchir de ce catalyseur. C'est là que Carolyn Bertozzi intervient. Elle travaillait

Fabriquer des molécules et des matériaux nouveaux est un processus complexe, qui nécessite d'assembler des « briques Lego® » nanométriques en les liant précisément dans l'espace. La nature possède une capacité fascinante à fabriquer de la complexité chimique. Les chimistes, quant à eux, ont élaboré une multitude de réactions pour construire efficacement des molécules et les purifier. Mais ces réactions sont souvent difficiles à mettre en œuvre, avec de nombreuses étapes, et elles forment des produits secondaires non désirés. Une des grandes révolutions est venue de la

¹ Les alcyènes sont les hydrocarbures linéaires de formule C_nH_{2n-2} , possédant une insaturation caractérisée par la présence d'une triple liaison carbone-carbone.

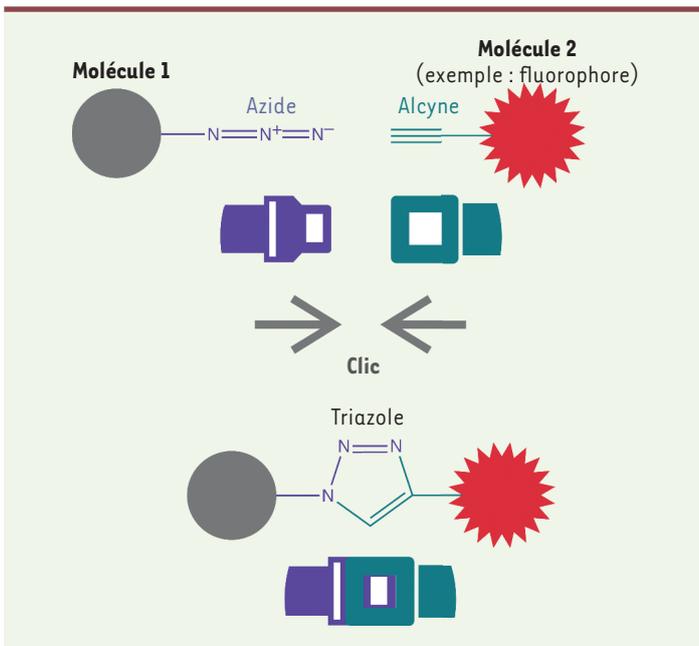


Figure 1. Principe de la chimie click. Les azides et les alcynes réagissent de manière très rapide et efficace, en présence d'ions cuivre comme catalyseur, pour former un groupement cyclique triazole. Cette réaction chimique, appelée cycloaddition, permet d'assembler deux molécules, par exemple une molécule 1 (en gris) et un fluorophore (en rouge), irréversiblement. Les triazoles formés sont en effet très stables : ils sont résistants à l'oxydation, à la réduction et à l'hydrolyse.

depuis plusieurs années sur le concept de chimie bio-orthogonale : pouvoir faire des réactions chimiques de ligation (assemblage de deux molécules) en conditions physiologiques sans interférer avec (ou être affecté par) les processus biologiques environnants [4-6]. Un véritable défi étant donné la richesse et la complexité des systèmes biologiques. Son équipe a découvert que la chimie *click* pouvait s'effectuer sur des cellules vivantes, en absence de cuivre, en remplaçant les alcynes linéaires classiques par des alcynes cycliques, qui ont une géométrie très tendue (Figure 2) [7]. Elle a ainsi ouvert la voie à la biochimie *click*, qu'elle a ensuite affinée pour améliorer la rapidité

et les rendements de réaction dans l'environnement cellulaire [8-10].

Depuis les années 1990, Bertozzi s'intéressait aux glycanes, ces polymères de monosaccharides (ou sucres) attachés à certains lipides (glycolipides) ou à certaines protéines (glycoprotéines), qui jouent un rôle fondamental dans la communication cellulaire. Cependant, les outils permettant de visualiser et manipuler ces macromolécules biologiques ont longtemps manqué. Bertozzi a développé dans un premier temps des méthodes pour que les cellules incorporent des sucres fonctionnalisés portant des « ancres chimiques », notamment de type azide (Figure 2) [4, 6]. Puis, grâce à la chimie bio-orthogonale, il est devenu possible d'attacher une molécule fluorescente spécifiquement à l'ancre présente sur les glycanes, et ainsi de marquer certains sucres spécifiques (par exemple l'acide sialique) et d'analyser leur distribution à la surface des cellules (Figure 2) [11]. Cette chimie est tellement spécifique (les azides et les alcynes ne réagissent pas avec les molécules des tissus biologiques) qu'elle est même réalisable chez l'animal vivant, sans toxicité apparente, comme cela a été montré chez le poisson zèbre [10, 12] ou chez la souris [13]. Bertozzi s'est principalement intéressée aux glycanes présents à la surface des cellules cancéreuses. En effet, on savait depuis des décennies que la structure de ces glycanes est modifiée par rapport à ceux des cellules normales

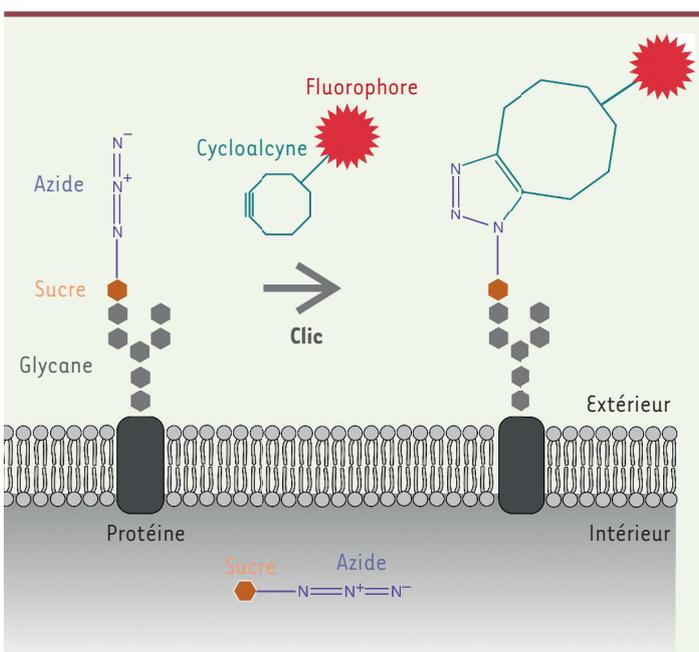


Figure 2. Chimie bio-orthogonale. Des sucres modifiés (en orange) portant un groupement azide sont apportés aux cellules, puis incorporés par la machinerie cellulaire dans des glycanes à la surface des cellules. Les alcynes cycliques (ou cycloalcynes) peuvent réagir avec les azides (chimie *click*) sans ajout de cuivre, donc sans toxicité pour les cellules. Cette méthode permet de marquer très spécifiquement, avec un fluorophore (en rouge), les glycanes présents à la surface des cellules et ayant intégré le sucre modifié. Cette chimie est dite « bio-orthogonale » : les groupements azides et alcynes n'existent pas dans la nature et ne réagissent pas avec les molécules naturellement présentes dans les tissus biologiques.

[14]. Mais les détails moléculaires qui sous-tendent ces transformations n'étaient pas connus. Grâce à la chimie bio-orthogonale, Bertozzi a, par exemple, montré que certains glycanes semblent protéger les tumeurs du système immunitaire, car ils provoquent la suppression des cellules immunocompétentes [15]. Détruire spécifiquement ces glycanes à la surface des cellules tumorales en utilisant un anticorps couplé à une enzyme est d'ailleurs une piste thérapeutique actuellement à l'étude (essai clinique en cours) [16].

La possibilité de réaliser des réactions chimiques sélectives dans des environnements moléculaires complexes, tels que ceux des organismes vivants, offre de nombreuses opportunités en recherche biologique et médicale. En raison de leur inertie biologique, les molécules utilisées dans la chimie bio-orthogonale peuvent servir à la détection et au traçage de biomolécules, ce qui est particulièrement utile pour étudier des tissus difficiles à observer ou à manipuler, comme les tissus profonds dans le corps ou les tissus en cours de développement. Cette chimie peut également être utilisée pour développer de nouvelles méthodes de diagnostic ou encore des thérapies ciblées, en permettant aux molécules chimiques d'atteindre et d'interagir avec des cibles précises dans le corps sans perturber les tissus environnants. En effet, la chimie bio-orthogonale ne se limite pas aux sucres. Les groupements azides peuvent être incorporés dans tous types de biomolécules : protéines, nucléotides, lipides ou métabolites. De nombreux défis restent cependant à relever, notamment pour pouvoir utiliser ce type de chimie dans l'espèce humaine, mais le champ des applications devrait rapidement s'élargir. ♦

The Nobel Prize in Chemistry 2022 - Click chemistry and bioorthogonal chemistry

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

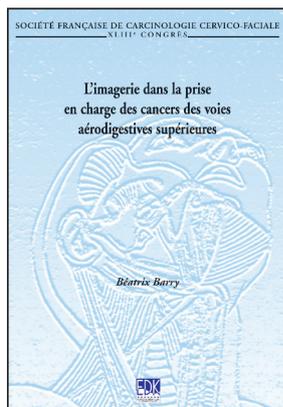
RÉFÉRENCES

1. Tornøe CW, Christensen C, Meldal M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(i)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J Org Chem* 2002; 67 : 3057-64.
2. Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angew Chem Int Ed* 2001; 40 : 2004-21.
3. Rostovtsev VV, Green LG, Fokin VV, Sharpless KB. A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angew Chem Int Ed* 2002; 41 : 2596-9.
4. Mahal LK, Yarema KJ, Bertozzi CR. Engineering chemical reactivity on cell surfaces through oligosaccharide biosynthesis. *Science* 1997; 276 : 1125-8.
5. Dube DH, Bertozzi CR. Metabolic oligosaccharide engineering as a tool for glycobiology. *Curr Opin Chem Biol* 2003; 7 : 616-25.
6. Saxon E, Bertozzi CR. Cell surface engineering by a modified Staudinger reaction. *Science* 2000; 287 : 2007-10.
7. Agard NJ, Prescher JA, Bertozzi CR. A strain-promoted [3 + 2] azide-alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems. *J Am Chem Soc* 2004; 126 : 15046-7.
8. Jewett JC, Sletten EM, Bertozzi CR. Rapid Cu-free click chemistry with readily synthesized biarylazacyclooctynones. *J Am Chem Soc* 2010; 132 : 3688-90.
9. Codelli JA, Baskin JM, Agard NJ, Bertozzi CR. Second-generation difluorinated cyclooctynes for copper-free click chemistry. *J Am Chem Soc* 2008; 130 : 11486-93.
10. Laughlin ST, Baskin JM, Amacher SL, Bertozzi CR. In vivo imaging of membrane-associated glycans in developing zebrafish. *Science* 2008; 320 : 664-7.
11. Baskin JM, Prescher JA, Laughlin ST, et al. Copper-free click chemistry for dynamic in vivo imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 : 16793-7.
12. Chang PV, Prescher JA, Sletten EM, et al. Copper-free click chemistry in living animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 : 1821-6.
13. Prescher JA, Dube DH, Bertozzi CR. Chemical remodelling of cell surfaces in living animals. *Nature* 2004; 430 : 873-7.
14. Dube DH, Bertozzi CR. Glycans in cancer and inflammation: potential for therapeutics and diagnostics. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4 : 477-88.
15. Hudak JE, Canham SM, Bertozzi CR. Glycocalyx engineering reveals a Siglec-based mechanism for NK cell immunoevasion. *Nat Chem Biol* 2014; 10 : 69-75.
16. Gray MA, Stanczak MA, Mantuano NR, et al. Targeted glycan degradation potentiates the anticancer immune response in vivo. *Nat Chem Biol* 2020; 16 : 1376-84.

TIRÉS À PART

A. Mourot

Bon de commande



À retourner à EDP Sciences, 17 avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex

Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **L'imagerie dans la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |