

Morten Meldals Nobelpris i perspektiv

Tre vinkler på Morten Meldals Nobelpris.

Af Knud J. Jensen, professor, Kemisk Institut, Københavns Universitet

Jeg var så heldig at få Morten Meldal som min specialevejleder på Københavns Universitet (KU). Her følger min personlige beretning om samarbejdet med Morten, tiden i Carlsberg Laboratorium og dens betydning, hvordan jeg har anvendt klikkemien samt nogle videnskabsteoretiske betragtninger.

Forskerspire hos Morten

Da jeg vendte tilbage til kemi og startede på mit speciale, var jeg så heldig at få Morten Meldal som min specialevejleder på KU. Morten var kort tid forinden vendt tilbage fra et ophold som postdoc hos Robert (Bob) C. Sheppard (1932-2019) på *MRC Laboratory of Molecular Biology* i England. På KU etablerede Morten en forskningsgruppe i peptidkemi i samarbejde med lektor Arne Holm. Mortens forskning var i denne fase stadig meget inspireret af emner, som han havde arbejdet med hos Sheppard. Centralt var Fmoc-baseret fastfase-syntese af peptider, herunder ny kemi til peptidkoblinger, dvs. dannelse af amider. Som kandidatstuderende fulgte jeg et kursus i NMR-spektroskopi, hvor Morten var med til at undervise. Kurset var meget krævende! Morten underviste sikkert ud fra devisen, at det kunne vi da sagtens lære og det passede mig fint. Imidlertid var Morten måske ikke altid den mest tålmodige pædagog, når han senere i laboratoriet for eksempel skulle forklare fortolkningen af 2D NMR-spektre.

Da Mortens ph.d.-vejleder på DTU, Klaus Bock, blev leder af Kemisk Afdeling på Carlsberg Laboratoriet, tilbød han Morten

at etablere sin forskningsgruppe der. Nogle måneder efter at Morten var flyttet til Carlsberg Laboratoriet, fulgte jeg i 1988 efter som studerende.

I starten var Mortens gruppe under opbygning og vi var ikke særligt mange. Det havde den positive effekt, at jeg tit var i laboratoriet med Morten og lærte meget af ham. Morten er en meget dygtig eksperimentel kemiker. Derudover havde han evnerne til at bygge instrumenter. Det er en evne, som jeg ikke selv har. Men det var en inspiration, da jeg siden startede et samarbejde med en virksomhed omkring udviklingen af instrumenter til peptidsyntese.

Efter specialet fortsatte jeg som ph.d.-studerende hos Morten. Forventningerne var nok, at man var selvdreven, hvilket passede mig godt. På det tidspunkt var Mortens forskningsinteresser stadig i nogen grad præget af inspirationen fra Sheppard, men nu definerede Morten også nye projekter som syntesen af glykopeptider, konstruktionen af instrumenter til peptidsyntese samt senere udviklingen af PEGA resinene til peptidsyntese. Gradvist voksede Mortens gruppe og han opbyggede flere internationale samarbejder. Morten havde også stor gavn af interaktionen med kollegaer på Carlsberg Laboratoriet, hvilket blandt andet førte til udviklingen af nye assays for proteaser. Om forskningen på Carlsberg Laboratoriet herfter skriver Christian W. Tornøe andet steds i denne udgave.

Carlsberg Laboratorium var dengang et meget spændende sted, hvor der foregik interdisciplinær forskning på højt niveau på grænsefladerne mellem kemi og biologi. Morten havde ingen formelle undervisningsforpligtigelser. Klaus Bock, som først var leder af Kemisk Afdeling og siden hele Carlsberg Laboratorium var administrativt meget kompetent, sørgede for meget gode rammer for Mortens forskning og etablerede avancerede NMR-faciliteter. En vittig sjæl omtalte engang - med henvisning til Boc beskyttelsesgruppen - Klaus Bock som Mortens Boc(k) beskyttelsesgruppe. Klaus fortjener anerkendelse for dels at have set, at Morten var værd at satse på, dels for at have skabt gode og stabile rammer for Mortens forskning.

Carlsberg Laboratorium, som dengang havde stor fokus på grundforskning, har ændret karakter og er nu snævert fokuseret på industriel forskning i relation til bryggeri. I 2011 flyttede Morten, på opfordring af daværende institutleder Mikael Bols, fra Carlsberg Laboratoriet tilbage til Kemisk Institut på Københavns Universitet. Da jeg selv kom til Kemisk Institut i 2012, oprettede vi en sektion for kemisk biologi, som jeg blev sektionsleder for og Morten blev en del af. Så både før og efter at Morten var på Carlsberg Laboratoriet, var han på Københavns Universitet.

Hvordan vi har brugt klikkemi i min forskningsgruppe

Som Christian W. Tornøe beskriver andetsteds, så opdagede han og Morten, at Cu(I) katalyserer reaktionen mellem terminale alkyner og azider og kun giver en regioisomer, 1,4-triazolen (CuAAC-reaktionen) [1].

Selve begrebet "click" kemi (på dansk klikkemi) går tilbage ▶



Foto: Gaehin G. Doherty

To storsmilende kolleger: Prof. Knud J. Jensen og Nobelprisvinder Morten Meldal.

Det er svært at finde en egnet metafor for klickemi, men det kan sammenlignes med låsen på en halskæde, der meget selektivt og effektivt klikkes sammen et bestemt sted, nemlig ved låsen.

Foto: Wikimedia.

til et review af K. Barry Sharpless, som delte Nobelprisen med Morten og Carolyn R. Bertozzi. Begrebet - eller måske snarere ønsket - om klickemi blev fremsat, inden CuAAC blev opdaget. Klickemi betegner reaktioner som er meget effektive, atom-økonomiske, "one-pot", kan tåle tilstedeværelse af vand og oxygen, har få eller ingen biprodukter i reaktionen, og kobler to molekyler sammen.

Hvilken metafor skal man bruge for at forklare klickemi? Legoklodser er blevet nævnt en del gange og leg med lego er selvfølgelig altid en kær metafor. Men dels kan hver legoklod sættes sammen på mange forskellige måder, dels sættes den sammen med en bred overflade. I modsætning til det er klickemi netop mere selektivt. Så måske er det bedre med en analogi, hvor klickemi svarer til låsen på en halskæde, der meget selektivt og effektivt klikkes sammen et bestemt sted, nemlig ved låsen.

I min egen forskningsgruppe har vi anvendt meget selektive koblingsreaktioner i over 15 år. Et af vores fokusområder er biokonjugater, dvs. store molekyler hvor mindst en komponent er et biomolekyle, som peptider, proteiner, kulhydrater eller RNA/DNA. Vi har været interesseret i dels, hvordan disse komplekse molekyler kan syntetiseres, dels hvilke nye egenskaber der kan skabes.

Dannelsen af oximer og hydrazoner ud fra aldehyder eller ketoner samt aminoxy-grupper eller hydrazider er meget selektive reaktioner, som kun har vand som biprodukt. Vi har anvendt denne klassiske reaktion til syntesen af kulhydratkonjugater (glykokonjugater), specielt kulhydrat oximer, og har undersøgt reaktionen i detaljer. Et vigtigt element heri var opdagelsen, at anilin kan katalysere dannelsen af kulhydrat oximer. Forståelsen af denne reaktion og anvendelsen af anilin-katalysen tillod fremstillingen af komplekse glykokonjugater, som var vigtige for vores samarbejde med Jens Stougaards forskningsgruppe (AU) og indgik i publikationer i *Nature* og *Science* [2,3]. I den katalytiske udgave er oxim-dannelse en meget nyttig reaktion, selvom den som regel er langsommere end CuAAC.

Et andet eksempel er syntesen og studiet af peptid-oligonukleotid konjugater

i samarbejde med Jesper Wengel og Chenguang Lou (SDU). Vi var interesseret i at designe og syntetisere biokonjugater, som kombinerede

to ortogonale selvansamlingsmåder fra peptider og oligonukleotider. Her benyttede vi os af den meget selektive reaktion mellem et azid og en cyclooctyn, som på grund af ringspændingen reagerer med azidet uden behov for katalyse af Cu(I). Princippet i denne reaktion blev udviklet af Carolyn Bertozzi, hvilket var en vigtig grund til, at hun fik en velfortjent del af nobelprisen. Det er en fantastisk reaktion, som imidlertid har den ulempe, at den danner en hydrofob linker, som kan påvirke konjugatets egenskaber. Det så vi netop i den første generation af vores peptid-oligonukleotid konjugater, som, udover at have den ønskede selvansamlende struktur, også havde en tilbøjelighed til at dimerisere [4].

Et tredje eksempel er udviklingen af autokatalytiske peptidsegmenter, som katalyserer deres egen selektive *N*-acylering. Baseret på en kendt og irriterende sidereaktion i fremstillingen af proteiner med et såkaldt His-tag, udviklede vi autokatalytiske peptidsegmenter og dertil hørende reagenser, som meget selektivt reagerer med dette peptidsegment. Dette tillader den meget selektive kemiske modifikation af proteiner til brug i for eksempel udviklingen af nye terapeutiske proteiner [5]. Dette er ikke klickemi i en snæver forstand, men udviklingen af meget selektive reaktioner på en anden måde.

Videnskabsteoretiske betragtninger

Morten Meldals Nobelpris i kemi 2022 er en fantastisk anerkendelse af Morten som forsker. Den nye kemi, som de har udviklet, har utroligt mange anvendelser og bliver anvendt i biologisk grundforskning, udviklingen af lægemidler, nye materialer og til meget mere. Men det er også en anerkendelse for kemisk forskning i Danmark og i særdeleshed bioorganisk forskning.

Der kan gå mode i forskning og også "hype". Der er forskningsemner, som dyrkes meget i perioder og mindre intensivt i efterfølgende perioder. Det kan for eksempel være fordi, alle udfordringer er klaret, fordi de ikke er så videnskabeligt givtige mere, eller fordi forskningsfeltet tager en drejning i en anden retning [6]. Men CuAAC og de reaktioner som fulgte efter, bliver brugt i mange videnskabelige discipli-

ner, ikke kun kemi, men også biokemi, biologi, biomedicin, materialevidenskab og meget mere. Jeg tror, at tildelingen af Nobelprisen i 2022 også i fremtiden vil finde anerkendelse inden for kemi.

Men tidens tand har også en anden side. Hvor mange kan mon på stående fod huske, at Niels Kai Jerne fik Nobelprisen i medicin i 1984? Den dansksvenske videnskabshistoriker Thomas Söderqvist har skrevet en meget fornem og meget læseværdig bog om Niels Kai Jerne [7]. Jeg håber, at der vil være forskere inden for videnskabshistorie, også danske, som om nogen tid vil beskæftige sig med opdagelsen af CuAAC og Mortens liv som forsker ud fra et videnskabshistorisk perspektiv.

Nu hvor Morten er Nobelpristager, så har hans ord en anden vægt. Nobelpristageren Rutherford bliver også stadig citeret for mange kommentarer. Når Meldal siger:

"Fysik og kemi er de to fundamentale videnskaber, som tilsammen beskriver hele virkeligheden. Der er ikke noget omkring os, som ikke er kemi og som ikke kan forstås kemisk", så det er kun rimeligt, at det gennemgår en videnskabsteoretisk granskning [8]. Taler Morten her for en reduktionisme i stil med den gamle, positivistiske skole?

Stort tillykke med prisen, Morten! Det har været en spændende rejse at følge og det bliver også interessant at følge med i dit nye liv som nobelpristager.

En stor tak til forskningsstøtten fra Novo Nordisk Fonden og Villum Fonden.

E-mail:

Knud J. Jensen: kjj@chem.ku.dk

Referencer

1. C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 3057-3064.
2. Y. Kawaharada et al., 2015, *Nature*, 523 (7560), 308-12.
3. Z. Bozsoki, et al., *Science*, 2020, 369, 663-670.
4. C. Lou, M.C. Martos-Maldonado, C.S. Madsen, R.P. Thomsen, S.R. Midtgaard, N.J. Christensen, J. Kjems, P.W. Thulstrup, J. Wengel, K.J. Jensen, *Nature Communications*, 2016, 7:12294.
5. M.C. Martos-Maldonado, C.T. Hjuler, K.K. Sørensen, J.E. Rasmussen, M.B. Thygesen, K. Villadsen, S.R. Midtgaard, S. Kol, S. Schöffelen, K.J. Jensen, *Nature Communications*, 2018, 9, 3307.
6. H. Chang, *Reductionism and the Relation Between Chemistry and Physics*, Chap 13 in T. Arabatzis et al. (eds.), *Relocating the History of Science, Boston Studies in the Philosophy and History of Science* 312, DOI 10.1007/978-3-319-14553-2_13.
7. T. Söderqvist, *Hvilken kamp for at undslippe. En biografi om immunologen og nobelpristageren Niels Kai Jerne*. Valby: Borgens forlag, 1998.
8. M. Giessing, *Weekendavisen*. 31. marts 2023.