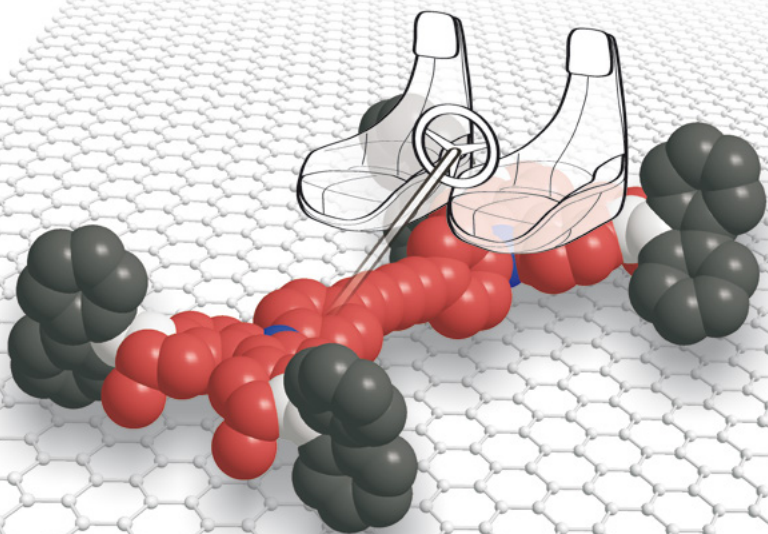


ALBERTO CREDI  
VINCENZO BALZANI



**LE MACCHINE  
MOLECOLARI**

io88press



**1088 press - bits**

ALBERTO CREDI  
VINCENZO BALZANI

# LE MACCHINE MOLECOLARI



IO88press



**1088press**

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna  
Via Zamboni 33, 40126 Bologna (Italy)

[www.1088press.it](http://www.1088press.it)  
[www.1088press.unibo.it](http://www.1088press.unibo.it)

ISBN: 978-88-31926-02-7  
DOI: 10.12878/1088PRESSBIT2018\_1

Testi e immagini sono rilasciati sotto Licenza Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 degli Autori e di 1088press, se non diversamente indicato .


Text and images are under the License Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 of the Authors and 1088press, if not credited otherwise .

Immagine di copertina: Alberto Credi

Progetto grafico di copertina: onde comunicazione

Impaginazione: Design People

Coordinamento redazionale: Mattia Righi (Bononia University Press)

Composto per i tipi di  
Bononia University Press  
Via Ugo Foscolo, 7 – 40123 Bologna  
tel.: (+39) 051 232 882  
fax: (+39) 051 221 019  
[www.buonline.com](http://www.buonline.com)

Prima edizione: aprile 2018

# INDICE

## CAPITOLO I

### IL MONDO DEGLI ATOMI E DELLE MOLECOLE 7

**La chimica, attorno a noi e in noi 7**

**Atomi 7**

**Molecole 8**

Nomi, formule, modelli 8

Invisibili, ma ben conosciute 12

Le molecole in azione 14

Molecole su ordinazione 16

**Sistemi supramolecolari 17**

**La miniaturizzazione 19**

**Il chimico ingegnere 21**

---

## CAPITOLO II

### MACCHINE MOLECOLARI NATURALI 25

**Il movimento: dalle cellule agli organismi viventi 25**

**Movimenti lineari 27**

**Movimenti rotatori 30**

**Cambiamenti di forma 33**

---

<b>CAPITOLO III</b>	
<b>MACCHINE MOLECOLARI ARTIFICIALI</b>	37
<b>Dallo scherzo di Feynman al Premio Nobel per la Chimica</b>	37
<b>Alcune cose da sapere sul mondo nanometrico</b>	40
<b>Il problema energetico</b>	43
<b>Cambiamenti di forma</b>	44
<b>Movimenti lineari</b>	45
Navette molecolari	46
Il nanoascensore	50
Muscoli molecolari	53
<b>Movimenti rotatori</b>	54
Catenani	54
Nanomotori rotativi azionati dalla luce	57
<b>Altre nanomacchine</b>	58

<b>CAPITOLO IV</b>	
<b>UNO SGUARDO AL FUTURO</b>	61
<b>Nanomacchine: per fare cosa?</b>	61
<b>Macchine molecolari per fare le molecole</b>	62
<b>Memorie binarie ultraminiaturizzate</b>	64
<b>Nanovalvole: i farmaci diventano intelligenti</b>	65
<b>Macchine molecolari per convertire l'energia (solare)</b>	68
<b>Un nanoveicolo 4x4</b>	70
<b>Muscoli artificiali</b>	72
<b>CONCLUSIONE</b>	77
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	83

# IL MONDO DEGLI ATOMI E DELLE MOLECOLE

## La chimica, attorno a noi e in noi

È difficile immaginare una qualsiasi manifestazione della nostra vita quotidiana in cui la chimica non sia in qualche modo coinvolta (Balzani 2012). Tutto, infatti, attorno a noi ed in noi, è chimica: è attorno a noi nei fenomeni naturali indispensabili per la vita, come la fotosintesi, e nei prodotti artificiali di primaria importanza per la civiltà, come i farmaci, i fertilizzanti, le materie plastiche, i semiconduttori ed i detergenti; è in noi perché il funzionamento (o il malfunzionamento) del corpo umano è regolato da reazioni chimiche. La vita è chimica in azione. Senza fare del riduzionismo, si può dire che tutte le manifestazioni della vita, comprese quelle che chiamiamo categorie mentali – l'apprendimento, la memoria, il pensiero, l'esperienza, i sogni – sono, in ultima analisi, il risultato di reazioni chimiche, sia pure così complesse da non poter essere, almeno per ora, interpretate.

## Atomi

In Natura esistono circa un centinaio di *specie atomiche elementari*, ciascuna rappresentata con una o due lettere dell'alfabeto: H per l'idrogeno, C per il carbonio, N per l'azoto, O per l'ossigeno, P per il fosforo, S per lo zolfo,



Cl per il cloro, Co per il cobalto, ecc. Queste specie elementari, in base alla ripetitività delle loro caratteristiche chimiche e fisiche, sono ordinate nella Tavola Periodica o Sistema Periodico, come l'ha chiamata Primo Levi, chimico e celebre scrittore, in suo famoso libro. La Tavola Periodica (Fig. 1) è nata nel 1869 ad opera di Mendeleev, un chimico russo che per primo mise in evidenza, pur senza capirne i motivi, le similitudini esistenti fra le proprietà degli elementi; secondo molti scienziati, quella di Mendeleev è stata l'idea più brillante degli ultimi dieci secoli. Per parecchi anni la Tavola Periodica è stata guardata come un qualcosa di magico ed è stata circondata da un alone quasi mistico. Anche se oggi i motivi delle similitudini fra i vari elementi sono noti, la Tavola Periodica conserva inalterato tutto il suo fascino, dal momento che nell'ordine palese degli elementi si può intravedere l'ordine intrinseco e profondo della Natura. La Tavola Periodica racchiude in sé, in maniera concisa e unitaria, buona parte della chimica: nessuna altra disciplina scientifica può vantare una simile tavola iconografica.

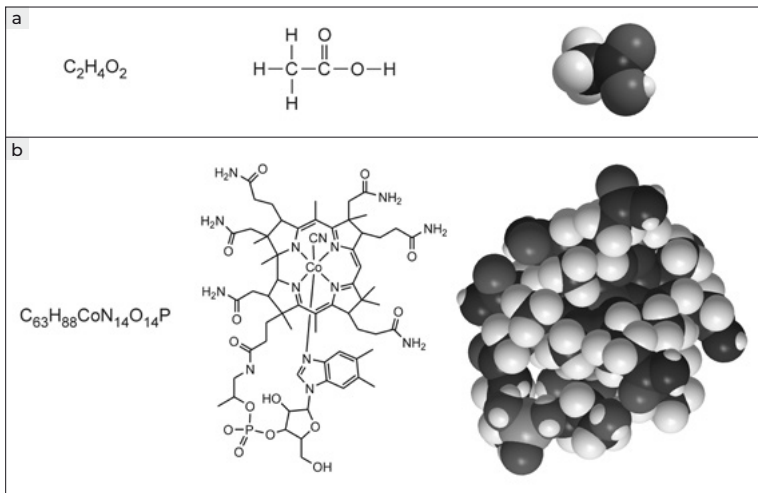
Gli atomi hanno forma sferica, hanno dimensione diversa per i vari elementi, ma sono tutti molto piccoli: il più grande, l'atomo di cesio (Cs) ha un raggio di 0,24 nm (nm è l'abbreviazione usata per *nanometro*, il miliardesimo di metro). In generale, gli atomi non stanno isolati; tendono spontaneamente a combinarsi (cioè a dare legami) con altri atomi secondo leggi ben precise per formare le *molecole*.

## Molecole

### Nomi, formule, modelli

Nelle formule chimiche utilizzate per indicare le molecole, il numero di atomi dello stesso tipo che fanno parte di una molecola si indica con un numero a pedice: quindi, la molecola dell'ossigeno, che è formata da due atomi di ossigeno, si rappresenta con la formula  $O_2$ ; la molecola dell'acqua, che è formata da due atomi di idrogeno e un atomo di ossigeno, si rappresenta con la formula  $H_2O$ . Molte molecole sono costituite da un





**Fig. 2.** La molecola dell'acido acetico (a) e della vitamina B12 (b). A sinistra, la *formula bruta* che indica la composizione della molecola. Al centro, la *formula di struttura* che mostra come sono legati fra loro i vari atomi. A destra, il *modello tridimensionale* della molecola, ingrandito milioni di volte rispetto alla dimensione reale, ottenuto al computer.

numero maggiore di atomi. Ad esempio, la molecola dell'acido acetico (Fig. 2a, a sinistra) è formata da 8 atomi, due di carbonio, quattro di idrogeno e due di ossigeno:  $C_2H_4O_2$ . Ma ci sono molecole molto più complesse, come quella della vitamina B12, composta da 181 atomi:  $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$  (Fig. 2b, a sinistra).

Come gli animali e le piante, le molecole hanno nomi comuni (acqua, acido acetico, vitamina B12) e nomi scientifici (nel caso dell'acqua, *monossido di diidrogeno*). I nomi scientifici delle molecole grandi sono estremamente complessi e quindi non sono quasi mai usati. Poiché i nomi non bastano per orientarsi nell'enorme e variegato mondo delle molecole, è necessario ricorrere ad un altro tipo di rappresentazione, che è quello delle formule. Quelle viste sopra,  $H_2O$ ,  $C_2H_4O_2$  e  $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ , sono chiamate *formule brute* e indicano soltanto da quali e quanti atomi è composta la

molecola. Queste formule non sono molto utili perché non specificano, dei vari atomi che compongono la molecola, chi-è-legato-a-chi e, tanto meno, la loro disposizione spaziale. Per esempio, 6 atomi di carbonio e 6 atomi di idrogeno possono combinarsi in 217 modi diversi e ciò significa che all'unica formula  $C_6H_6$  corrispondono ben 217 molecole differenti, la più nota delle quali è il benzene. Questo esempio fa anche capire che, col centinaio di specie atomiche a disposizione, è possibile ottenere un numero enorme di molecole. Spesso si ricorre allora alle *formule di struttura* che evidenziano come sono legati fra loro i vari atomi.

In queste formule i legami, la “colla” che tiene assieme gli atomi, vengono rappresentati con trattini che uniscono i simboli degli atomi collegati. Per le molecole piccole le formule di struttura sono semplici e, oltre ad indicare chiaramente come sono legati gli atomi, riescono anche a dare un'idea della forma della molecola (Fig. 2a, al centro). Per le molecole grandi la situazione diviene via via più complessa e le formule di struttura finiscono per sembrare un'intricata ragnatela di segni. Si cerca, allora, di rappresentare la molecola con formule di struttura semplificate (Fig. 2b, al centro): ad esempio, gli atomi di carbonio, C, che sono molto comuni specialmente nelle molecole degli organismi viventi, non vengono più indicati esplicitamente nella formula di struttura, ma si sottintende che occupino le posizioni di intersezione dei trattini che indicano i legami. Anche gli atomi di idrogeno, H, legati agli atomi di carbonio non vengono indicati, così come il trattino che rappresenta il loro legame.

Le formule di struttura sono molto utili agli scienziati, ma non si può certo dire che siano attraenti. Il modo più realistico e anche più significativo per rappresentare le molecole è quello basato sull'uso di modelli tridimensionali, enormemente ingranditi rispetto alla realtà. Questi modelli si costruiscono col meccanismo dell'incastro usato nel ben noto gioco del Lego, partendo da sferette di plastica rigida che rappresentano i vari tipi di atomi, dotate di piccole cavità nelle quali si possono inserire giunzioni che rappresentano i legami chimici. Ogni sferetta rappresentante un atomo è cento milioni di volte più grande della dimensione reale dell'atomo corrispondente, così che

il modello è in scala e rappresenta quindi fedelmente le *dimensioni relative* delle varie molecole e delle parti che le costituiscono. Per distinguere i vari tipi di atomi, o meglio quelli più ricorrenti nelle molecole importanti, si usano colori convenzionali: bianco per l'idrogeno (H), nero per il carbonio (C), rosso per l'ossigeno (O), azzurro per l'azoto (N), giallo per lo zolfo (S), arancione per il fosforo (P), verde per il cloro (Cl).

Rappresentate con i modelli tridimensionali (Fig. 2, a e b, a destra), le molecole appaiono come oggetti macroscopici e acquistano parte del fascino che avrebbero se potessimo vederle nella loro realtà. Ma nel caso di molecole molto grandi, anche i modelli molecolari sono difficili da decifrare. Come vedremo più avanti, un ultimo modo per rappresentare le molecole più complesse e gli aggregati di molecole che costituiscono i congegni e le macchine molecolari è quello di utilizzare schemi di vario tipo capaci di far capire la forma, le proprietà e le funzioni del sistema in oggetto.

### **Invisibili, ma ben conosciute**

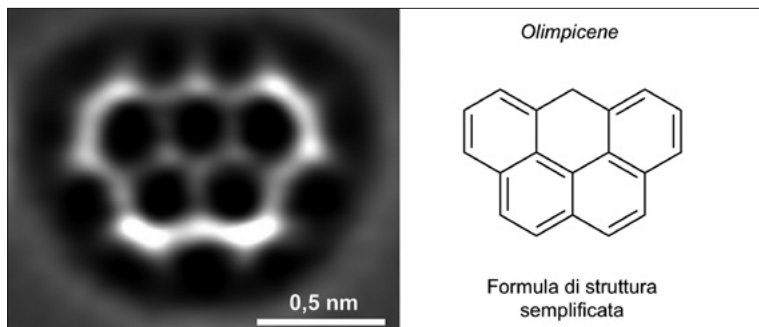
Per capire la chimica, bisogna avere ben presenti questi due concetti: le molecole sono piccole, molto piccole (dimensioni nanometriche), ma sono *oggetti* tridimensionali che hanno una loro specifica dimensione, composizione, struttura, forma; da queste caratteristiche derivano le loro specifiche proprietà, come ad esempio l'effetto sugli organismi.

Per farsi un'idea di quanto siano piccole le molecole, basti pensare che in una goccia d'acqua ce ne sono tante che, se le potessimo distribuire fra tutti gli abitanti della Terra, ciascuno ne riceverebbe circa duecento miliardi. Oggetti di così piccole dimensioni sfuggono alla nostra quotidiana esperienza e alle comuni indagini sperimentali, tanto che è difficile non solo accettarne l'utilità, ma anche, addirittura, credere nella loro reale esistenza. Goethe diceva che la scienza deve essere a scala umana e si opponeva all'uso del microscopio affermando che ciò che non si può vedere a occhio nudo non deve essere cercato, perché evidentemente è nascosto all'occhio umano per qualche buona ragione. Questa affermazione è contraria alla logica della scienza che, particolarmente negli anni più recenti, ha spinto le sue

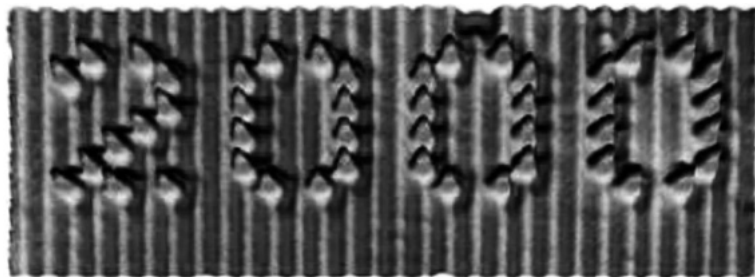
indagini sempre più verso il mondo microscopico, non solo per conoscere meglio la Natura, ma anche per sfruttare, da un punto di vista tecnologico, i vantaggi che ne possono derivare.

Prese singolarmente, le molecole non possono essere né viste, né pesate, né misurate. Nonostante queste limitazioni, le molecole non hanno segreti per i chimici che da oltre cento anni hanno imparato a distinguerle, a costruirle e ad usarle sfruttando le loro proprietà collettive. Questo concetto è espresso in maniera mirabile da Primo Levi quando nel suo libro *La chiave a stella* dà la definizione del mestiere del chimico paragonandolo a quello di un ingegnere:

[...] Noi chimici montiamo e smontiamo delle costruzioni molto piccole. Ci dividiamo in due rami principali, quelli che montano e quelli che smontano, e gli uni e gli altri siamo come dei ciechi con dita sensibili. Dico come dei ciechi, perché appunto, le cose che noi manipoliamo sono troppo piccole per essere viste, anche coi microscopi più potenti; e allora abbiamo inventato diversi trucchi intelligenti per riconoscerle senza vederle (Levi 1978).



**Fig. 3.** Immagine di una molecola complessa, il 6H-benzo[cd]pirene, ottenuta con la tecnica della microscopia a forza atomica (AFM). Questa molecola, concepita e costruita per celebrare le Olimpiadi di Londra del 2012, è nota come *olimpicene*. Crediti: IBM Research - Zurich, University of Warwick, Royal Society of Chemistry.



**Fig. 4.** La data del nuovo millennio, ottenuta posizionando 47 molecole di monoossido di carbonio (CO) su una superficie di rame. La struttura è stata ottenuta e visualizzata con tecniche di microscopia a scansione di sonda. La lunghezza reale di questa scritta è di 16,3 miliardesimi di metro. Figura riprodotta per gentile concessione Copyright © 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

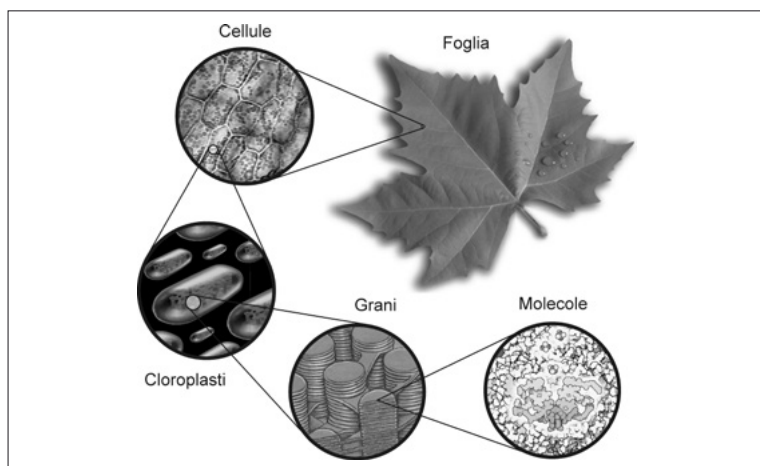
Anche se oggi, con i più recenti progressi della scienza è possibile “vedere” (tramite immagini ottenute con opportuni strumenti chiamati microscopi a scansione di sonda, Fig. 3) e persino “toccare” (con punte ultrasottili) singole molecole, tanto da riuscire ad utilizzarle come mezzo per una “nanoscrittura” (Fig. 4), il mondo delle molecole è essenzialmente una rappresentazione mentale. Ma è una rappresentazione molto oggettiva e razionale, in quanto i chimici conoscono tutto delle molecole, o almeno di molte di esse: composizione, peso, dimensioni, forma, reattività, capacità di interagire con la luce e con l’elettricità, tendenza a rimanere rigidamente associate fra loro (stato solido), a scivolare le une sulle altre (stato liquido) o ad andarsene a spasso ciascuna per proprio conto (stato gassoso).

### Le molecole in azione

Le molecole rappresentano il punto di partenza per interpretare le proprietà della materia e per comprendere l’intima essenza dei fenomeni che avvengono attorno a noi ed in noi. Ad esempio, per capire come realmente avviene il processo fotosintetico naturale (Fig. 5), cioè il fenomeno che permette ad un albero di utilizzare la luce solare per produrre fiori e frutti, bisogna scendere giù nel piccolo, come in una *zoomata*, dall’albe-

ro (dimensioni dell'ordine del metro) alle foglie (centimetri), alle cellule (centesimi di millimetro), ai cloroplasti (millesimi di millimetro), ai grani (decimillesimi di millimetro), fino ad arrivare alle molecole che, come abbiamo visto, hanno dimensioni dell'ordine del milionesimo di millimetro, cioè del nanometro.

Nelle piante ci sono aggregati formati da un certo numero di molecole, opportunamente assemblate ed integrate tanto da costituire dei veri e propri congegni di dimensioni nanometriche. Il processo di conversione dell'energia solare in energia chimica viene compiuto da questi congegni (chiamati *centri di reazione*) che sono capaci di utilizzare l'energia della luce solare per provocare una reazione chimica chiamata *trasferimento di carica*. A questa reazione ne fanno seguito molte altre che coinvolgono



**Fig. 5.** Per capire come avviene la fotosintesi bisogna entrare con una *zoomata* nel mondo dell'infinitamente piccolo. Una foglia (dimensioni di alcuni centimetri) è fatta di cellule (50 micrometri) dentro le quali si trovano i cloroplasti (5 micrometri), a loro volta costituiti da grani (strutture discoidali di 200 nm di diametro). I grani contengono molecole (dimensioni di qualche nanometro) che sono capaci di assorbire la luce solare e di dare così inizio al processo fotosintetico.



altri congegni e altre macchine molecolari e che, alla fine, producono le molecole profumate e nutrienti che costituiscono i fiori ed i frutti.

L'invisibile mondo delle molecole riempie anche il nostro corpo. Nelle nostre mani e nelle nostre braccia legioni di piccoli motori molecolari ci permettono di afferrare gli oggetti, di voltare le pagine di un libro e di compiere una miriade di altri movimenti. Nei nostri occhi, la luce causa modificazioni strutturali in certe molecole che così lanciano segnali al cervello; l'elaborazione di questi segnali, compiuta da eserciti di messaggeri ed interruttori molecolari, ci permette di riconoscere le parole che stiamo leggendo e di coglierne il significato. Nel frattempo, senza che neppure ce ne accorgiamo, le invisibili molecole di ossigeno che sono contenute nell'aria vengono catturate una ad una nei polmoni e trasportate, in tutte le parti del corpo che ne hanno bisogno, da altre molecole più grandi, capaci di ospitarle, che sono nel sangue degli alveoli. Tutto quello che siamo e che facciamo, insomma, è dovuto all'azione di un numero sterminato di molecole, organizzate in congegni e macchine molecolari che non riusciamo a vedere singolarmente in azione, ma che lavorano con grande efficienza, alta velocità e incredibile precisione (Goodsell 2009).

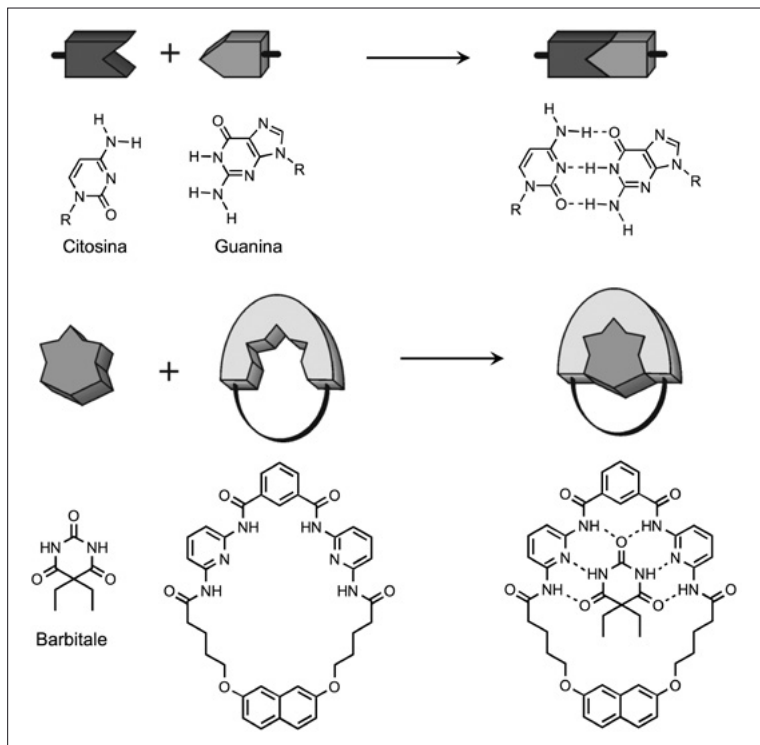
## Molecole su ordinazione

Come già accennato, con il centinaio di specie atomiche a disposizione si può formare un numero enorme di molecole. Il chimico, *esploratore* della Natura, ne ha scoperte ad oggi decine di milioni. Con il passare degli anni, il chimico è diventato anche *inventore* e ha cominciato a creare molecole artificiali, comportandosi esattamente come dice Leonardo: «[...] dove la Natura finisce il produrre le sue spezie, l'omo quivi comincia colle cose naturali a fare coll'aiutorio d'essa Natura infinite spezie [...]». Le molecole sintetizzate dai chimici nei loro laboratori sono molte di più di quelle naturali scoperte finora. La chimica, quindi, è un "libro" non soltanto da "leggere" (esplorazione di molecole e processi naturali), ma anche da "scrivere" (sviluppo di molecole e processi artificiali) e se la parte non ancora letta è molto vasta e complicata, quella ancora da scrivere è praticamente infinita come estensione e come complessità.

Gran parte dell'attività creativa dei chimici ha portato enormi benefici all'umanità: hanno inventato molecole capaci di guarire malattie e di non farci sentire il dolore; molecole che ci riparano dal freddo e dal caldo; molecole per colorare i tessuti e per rendere più piacevoli i cibi; molecole che proteggono gli occhi dalla luce troppo intensa e la pelle quando ci si espone al sole; molecole che respingono gli insetti e molecole profumate; molecole *intelligenti*, capaci di elaborare segnali elettrici o luminosi e anche di segnalare la presenza di altre molecole. I chimici hanno anche creato molecole che, a giudicare dai modelli ingranditi cento milioni di volte, hanno forme peculiari, a volte esteticamente pregevoli (molecole a forma di albero, nodo, catena, ponte e cupola), dimostrando che creatività e bellezza si possono coniugare anche nel mondo dell'infinitamente piccolo. Purtroppo, come spesso accade nell'attività umana, i chimici hanno anche creato molecole senza preoccuparsi della loro pericolosità e degli effetti collaterali che possono avere sugli organismi e per l'ambiente; peggio ancora, a volte hanno volutamente programmato e sintetizzato nuove molecole capaci di distruggere, incendiare, avvelenare, uccidere.

## **Sistemi supramolecolari**

La capacità della chimica di fornire molecole “su ordinazione” apre nuove prospettive in vari campi della scienza e della tecnologia. Ogni molecola ha proprietà intrinseche che possono essere viste come un corredo di informazioni utilizzabile nell'interazione con altre molecole o con stimoli esterni elettrici o luminosi. Quando le molecole si incontrano, ciascuna “legge” gli elementi di informazione contenuti nelle altre e, a seconda delle caratteristiche di tali elementi, le molecole possono o ignorarsi, o reagire con formazione di nuove specie, oppure aggregarsi dando origine ai *sistemi supramolecolari* (Lehn 1995). Un sistema supramolecolare è dunque ottenuto dall'associazione di due o più molecole, che avviene sfruttando il cosiddetto riconoscimento molecolare, basato su interazioni specifiche (il concetto della chiave-serratura) come, ad esempio, il legame a idrogeno (Fig. 6).



**Fig. 6.** Due esempi di molecole che sono capaci di riconoscersi e associarsi. In entrambi i casi l'interazione responsabile del riconoscimento è basata sulla formazione di legami a idrogeno N-H...O e N-H...N. Per ciascun esempio sono mostrate sia le formule chimiche che le loro rappresentazioni simboliche dalle quali si evince meglio la complementarità spaziale (principio della chiave-serratura).

È anche possibile legare fra loro, con metodi di sintesi, molecole che non hanno elementi di spontaneo riconoscimento, ma che può essere interessante associare per scopi specifici. Si possono quindi formare sistemi supramolecolari in vari modi. Se si vuole che questi sistemi compiano funzioni interessanti, è necessario che i componenti molecolari abbiano

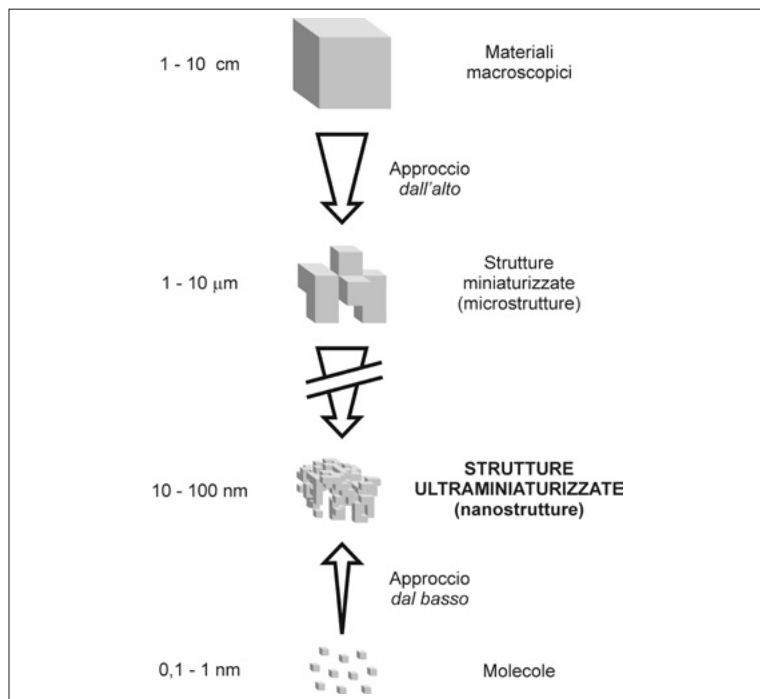
proprietà chimiche e fisiche ben precise in modo che nel sistema supramolecolare, grazie all'interazione fra i singoli componenti molecolari, emergano nuove proprietà. In questo modo la chimica supramolecolare diventa *ingegneria a livello molecolare* e può contribuire allo sviluppo della nanotecnologia (Balzani 2008; Pacchioni 2007).

## La miniaturizzazione

Fin dagli albori della civiltà la tecnologia ha operato su materiali di vario tipo lavorandoli, trasformandoli e forgiandoli con arnesi sempre più sofisticati fino a trasformarli in oggetti utili. La possibilità di disporre di molecole aventi le caratteristiche desiderate permette ora di pensare ad una tecnologia che opera a livello molecolare, cioè nanometrico: è la nanotecnologia. Per meglio comprendere i termini essenziali dell'argomento, consideriamo il problema della miniaturizzazione.

Il primo computer elettronico venne costruito nel 1946 dall'Università della Pennsylvania su richiesta dell'esercito degli Stati Uniti d'America. Si chiamava ENIAC, occupava lo spazio di un appartamento (180 m<sup>2</sup>), pesava 30 t, consumava 200 kW, conteneva 18.000 valvole termoioniche, 1.500 relé, fili, giunzioni e si rompeva molto frequentemente. La sua potenza di calcolo era irrisoria se confrontata con quella di un odierno smartphone. Come è avvenuta la rivoluzione che ha portato agli attuali computer? Con una sempre più spinta miniaturizzazione che ha portato a ridurre le dimensioni dei vari componenti e, più frequentemente, alla loro sostituzione. Nella corsa verso la miniaturizzazione (Fig. 7) si è seguito l'approccio *dall'alto* (in inglese, *top down*) lavorando, con tecniche speciali, pezzi macroscopici di materiali. Questo approccio, però, ha limitazioni intrinseche; in pratica non si può scendere al di sotto di qualche decina di nanometri. Si tratta già di dimensioni molto piccole (circa un millesimo dello spessore di un capello), ma, come ha osservato il fisico Richard Feynman in una famosa conferenza (della quale parleremo più estesamente nel cap. III) alludendo alle dimensioni degli atomi e delle molecole, «c'è un

sacco di spazio laggiù in fondo» (Feynman 1960). Per proseguire nel processo di miniaturizzazione occorre trovare strade alternative a quelle usate finora. Fra queste, particolarmente promettente è il cosiddetto approccio *dal basso* (*bottom up*), in base al quale i sistemi ultraminiaturizzati vengono ottenuti da componenti molecolari che sono *programmati* per integrarsi



**Fig. 7.** Per costruire strutture miniaturizzate, ovvero nella scala dei micrometri, si può utilizzare un approccio *dall'alto*. Si parte da pezzi macroscopici del materiale prescelto e lo si lavora con tecniche speciali per trasformarlo in un insieme di unità miniaturizzate. Per ottenere strutture ultraminiaturizzate, cioè nella scala dei nanometri, non è però possibile seguire l'approccio dall'alto. È necessario utilizzare un approccio *dal basso* partendo da molecole, ovvero oggetti di dimensioni nanometriche, opportunamente programmate per formare la struttura richiesta.

dal punto di vista strutturale e interagire dal punto di vista funzionale, secondo i principi della chimica supramolecolare.

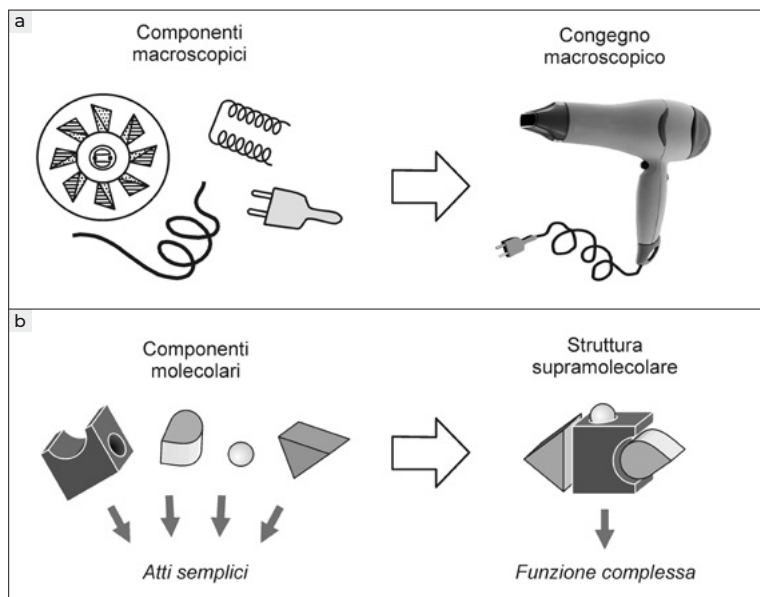
La Natura è maestra insuperabile in questa operazione di costruzione *dal basso*: ha preparato dapprima un numero grandissimo di molecole perfettamente programmate che nel corso della evoluzione hanno poi dato origine a tutti i congegni e le macchine molecolari che ci permettono di camminare, mangiare, parlare, vedere, pensare: insomma, di vivere. Tutti i congegni e le macchine biologiche e, salendo nella scala della complessità, anche le cellule, i tessuti, gli organi, gli apparati e, infine, gli individui, si formano in Natura per autoassemblaggio (cioè per assemblaggio spontaneo) di componenti più semplici, misteriosamente e appositamente programmati. Salendo passo dopo passo la scala della complessità, la Natura è così giunta a quella estrema meraviglia che è l'uomo.

Nei loro laboratori gli scienziati non sono capaci di salire la scala della complessità dall'atomo all'uomo. Sono capaci di manipolare, anche pesantemente, la vita, ma non sono capaci di costruirla, neppure nella sua forma più elementare, quella della cellula di un batterio. Gli scienziati hanno però imparato a sintetizzare molecole programmate per costruire dal basso nanostrutture capaci di compiere funzioni in seguito a stimoli elettrici, chimici o luminosi. Hanno creato, cioè, congegni e macchine a livello molecolare che, pur essendo molto più semplici di quelle che si trovano negli organismi viventi, sono ugualmente interessanti dal punto di vista scientifico e utili per molte applicazioni.

## **Il chimico ingegnere**

La logica seguita dai chimici per costruire dal basso congegni e macchine di dimensioni nanometriche è molto semplice e può essere illustrata nel modo seguente (Fig. 8). Per ottenere un'apparecchiatura del mondo macroscopico (per esempio, un asciugacapelli), l'ingegnere costruisce dei componenti (un interruttore, un ventilatore, una resistenza), ciascuno dei quali è in grado di svolgere un'azione specifica, e poi li assembla in modo

opportuno, ottenendo così un'apparecchiatura che, alimentata da energia, compie una funzione utile. Il chimico procede allo stesso modo, con la differenza però che il suo lavoro ingegneristico avviene a livello molecolare. Stabilita la funzione che il dispositivo deve compiere, inizia con la costruzione dei componenti necessari, che sono molecole capaci di svolgere compiti specifici (molecole programmate); poi assembla i vari componenti molecolari in strutture supramolecolari organizzate, in modo che l'insieme coordinato delle azioni dei componenti possa dar luogo alla funzione richiesta (Balzani 2008).



**Fig. 8.** Un congegno macroscopico (a) è un insieme ordinato di componenti costruito allo scopo di svolgere una funzione. Questo concetto si può applicare anche per la costruzione di congegni ultraminiaturizzati, cioè di scala nanometrica (b). Assemblando in maniera opportuna un certo numero di molecole prescelte si può ottenere una struttura supramolecolare capace di svolgere una funzione più complessa di quelle svolte dai singoli componenti.

La ricerca in questo campo ha già permesso di ottenere tutta una serie di dispositivi a livello molecolare in grado di imitare le funzioni compiute dai componenti delle odierne apparecchiature elettroniche: fili capaci di condurre elettroni o energia, interruttori capaci di permettere o proibire il passaggio di questi flussi, sistemi presa/spina e prolunga, rettificatori di corrente, antenne per la raccolta dell'energia luminosa, elementi di memoria, porte logiche, ecc. In questo libro descriveremo gli esempi più significativi di macchine molecolari artificiali; prima, però, è utile illustrare brevemente il funzionamento di alcune macchine molecolari naturali.





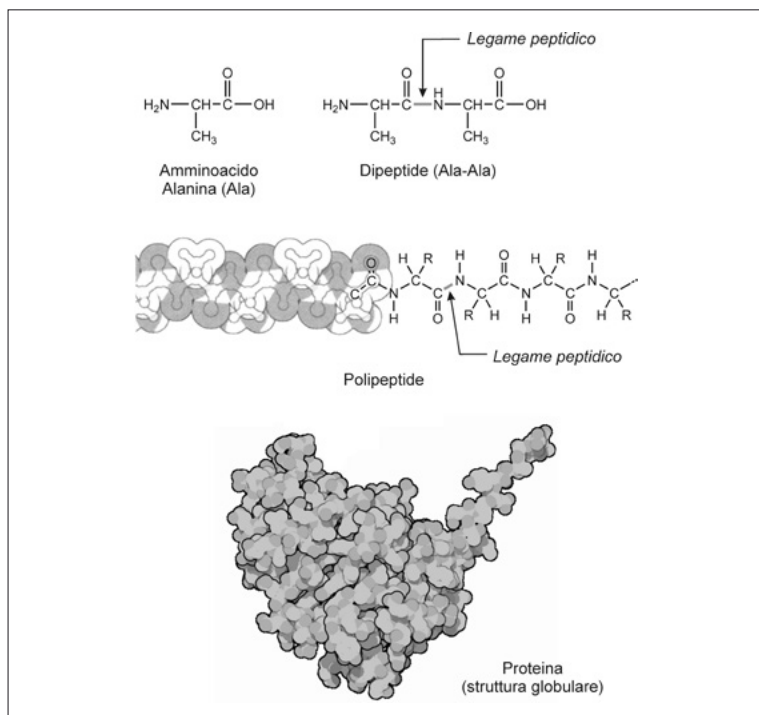
# MACCHINE MOLECOLARI NATURALI

### **Il movimento: dalle cellule agli organismi viventi**

Il movimento è uno degli attributi principali della vita. La Natura ha dotato gli organismi viventi di aggregati supramolecolari molto complessi che lavorano all'interno delle cellule come congegni e dispositivi (per semplicità, li chiameremo *macchine*) atti a soddisfare i bisogni delle cellule stesse: promuovono reazioni chimiche che trasformano certe molecole in altre necessarie per la vita della cellula, trasportano materiale molecolare, copiano e trasducono il codice genetico nelle proteine, scambiano informazioni con altre cellule, ecc. Anche tutti i movimenti macroscopici degli organismi viventi, dai batteri alle balene, e le funzioni più nobili dell'uomo, dal parlare al pensare, sono conseguenze di miriadi di azioni e di movimenti a livello molecolare. Si stima che nel corpo umano siano all'opera circa diecimila diverse tipologie di macchine molecolari (Goodsell 2009).

L'esistenza delle macchine molecolari naturali è nota da molto tempo, ma solo negli anni più recenti si è iniziato a studiare in dettaglio i meccanismi del loro funzionamento (Schliwa 2003). Si è visto che questi sistemi operano, nella dimensione dei nanometri, mediante movimenti di tipo meccanico, spesso complessi, ma a volte anche semplici, come rotazioni e spostamenti lineari di componenti del sistema supramolecolare. La cosa

sorprendente è che in molti casi si tratta di movimenti apparentemente simili a quelli svolti da macchine del mondo macroscopico, anche se negli organismi tutto avviene in seguito ad interazioni di tipo chimico: in particolare mediante legami intermolecolari che si rompono o si formano. La somiglianza formale con i movimenti che avvengono nel mondo delle macchine macroscopiche permette di rappresentare schematicamente in



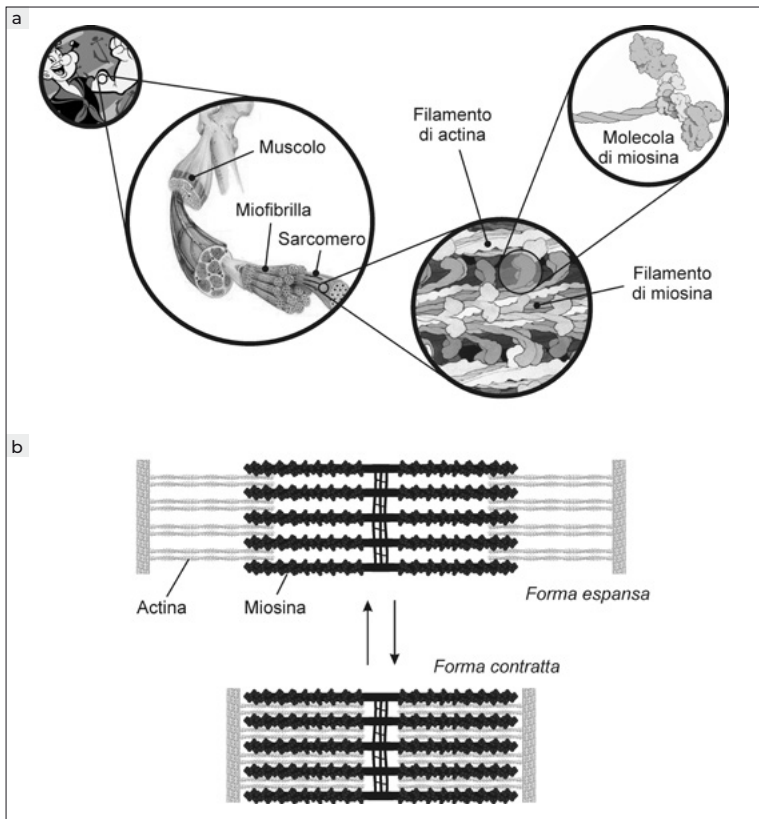
**Fig. 9.** Gran parte delle macchine molecolari naturali è formata da proteine, lunghe molecole costituite da catene di amminoacidi uniti fra loro mediante legami peptidici. Le catene di amminoacidi delle proteine tendono ad avvolgersi per dare strutture globulari capaci di svolgere ben precise funzioni. Crediti: RCSC PDB e David S. Goodsell, The Scripps Research Institute, La Jolla, USA.

forma grafica i movimenti delle macchine molecolari. In queste rappresentazioni grafiche spesso non è possibile riportare le formule o i modelli delle molecole coinvolte. Spesso si ricorre, come vedremo, a schemi di vario tipo capaci di far capire le forme delle grandi molecole coinvolte, le loro reciproche interazioni e la funzione che il sistema supramolecolare svolge. Nella realtà, le nanomacchine naturali hanno forme molto diverse da quelle delle macchine e degli oggetti del mondo macroscopico. Sembrano grossi agglomerati di atomi, ammonticchiati senza alcuna apparente pianificazione. La grande maggioranza delle macchine molecolari naturali, infatti, è formata da proteine, molecole costituite da catene modulari di amminoacidi (Fig. 9) che tendono ad avvolgersi per dare strutture globulari. Queste catene possono contenere da una dozzina fino a migliaia di amminoacidi, a seconda della funzione che debbono svolgere.

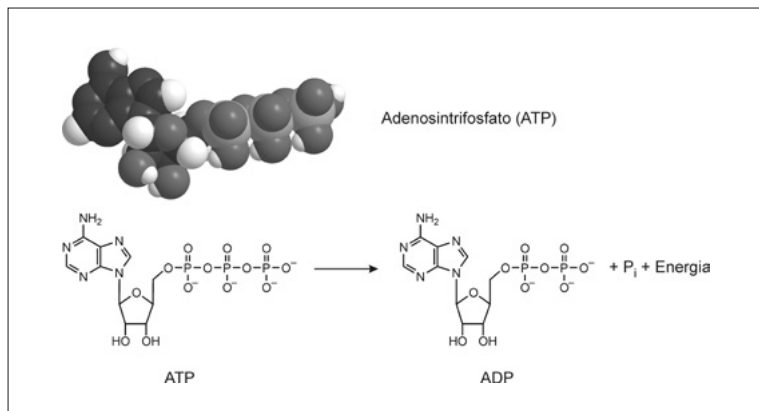
## Movimenti lineari

Tutti i movimenti muscolari volontari ed involontari del nostro corpo derivano da nanomotori naturali che sviluppano movimenti di tipo lineare. Sono responsabili di questi movimenti molecole proteiche molto complesse indicate col nome di *miosina*. Molto schematicamente, queste molecole sono costituite da una lunga coda a cui sono collegate due grosse teste (Fig. 10a, in alto a destra). Nelle cellule dei muscoli (Fig. 10a) moltissime molecole di miosina sono assemblate tramite le code per dare un filamento dal quale si protendono le teste; queste si attaccano ad altri filamenti, paralleli a quelli della miosina, che prendono il nome di *actina* e che funzionano come una guida. Una reazione chimica che coinvolge la specie adenosintrifosfato (ATP, Fig. 11) fornisce al sistema energia che viene utilizzata per far cambiare radicalmente la forma delle teste della miosina e per costringerla, come conseguenza di questo cambio di forma, a spostarsi lungo il filamento di actina (Fig. 10b).

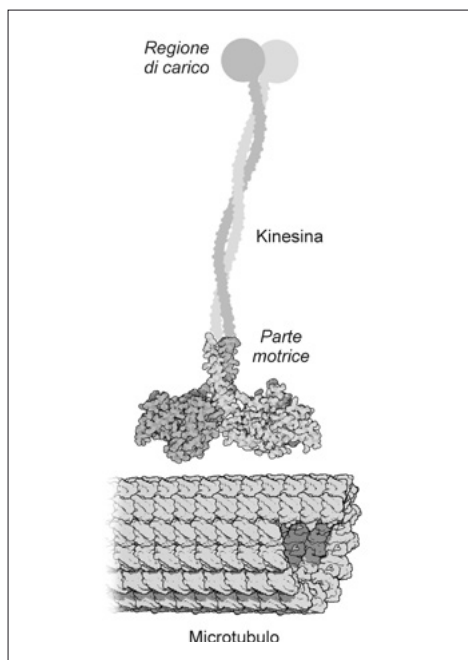
In un muscolo che si contrae rapidamente, ciascuna unità di miosina si muove cinque volte al secondo, percorrendo una distanza di circa 10 nm ad ogni



**Fig. 10.** Funzionamento dei muscoli. (a) Rappresentazione schematica della molecola di miosina che ha una lunga coda alla quale sono attaccate due grosse teste. Nelle cellule dei muscoli molte molecole di miosina sono intrecciate mediante le code per dare un filamento dal quale si protendono le teste. Queste si attaccano ad altri filamenti paralleli costituiti da molecole di un'altra proteina, l'actina. Questi filamenti, che sono in grado di scorrere uno sull'altro, sono contenuti nei sarcomeri. (b) La contrazione muscolare è generata dalla reazione chimica descritta nella Fig. 11 che modifica la forma delle teste delle molecole di miosina costringendole a scorrere sui filamenti di actina. Il sarcomero passa così da una forma espansa ad una contratta. Crediti: RCSC PDB e David S. Goodsell, The Scripps Research Institute, La Jolla, USA.



**Fig. 11.** La molecola dell'adenosinotriphosphato (ATP) è la *moneta energetica* delle cellule. Dalla rottura della molecola di ATP per dare adenosindifosfato (ADP) e fosfato ( $P_i$ ) si ottiene energia, utilizzata per alimentare le funzioni cellulari.



**Fig. 12.** La kinesina è un motore molecolare lineare in grado di trasportare un carico lungo un binario costituito da un microtubulo. Anche in questo caso l'energia necessaria per azionare la parte motrice della kinesina proviene dalla rottura di molecole di ATP in particolari siti localizzati nelle teste. Occorre notare che le varie parti della figura non sono in scala: il microtubulo ha dimensioni molto maggiori rispetto alla kinesina. Crediti: RCSC PDB e David S. Goodsell, The Scripps Research Institute, La Jolla, USA.

movimento. Si stima che per generare la forza necessaria ad afferrare una palla da baseball ci vogliono due miliardi di questi movimenti nanometrici. Il compito dei motori molecolari lineari non si limita alla contrazione muscolare. All'interno delle cellule opera una vera e propria rete ferroviaria per trasportare sostanze da una parte all'altra della cellula. Questi nanometrici "treni merci" sono azionati da motori molecolari lineari come la *kinesina* e la *dineina*.

La kinesina, ad esempio, consiste di una parte motrice, costituita da due teste e di una zona destinata alla cattura e al rilascio del carico da trasportare (Fig. 12). Le due teste della parte motrice, in seguito a reazioni chimiche coinvolgenti l'ATP che possono ospitare, si legano e si separano a turno da un microtubulo (un filamento fatto di proteine largo 30 nm e lungo 50.000 nm), in pratica *camminando* sopra di esso con passi di 72 nm, alla velocità di 1.000 nm al secondo.

## Movimenti rotatori

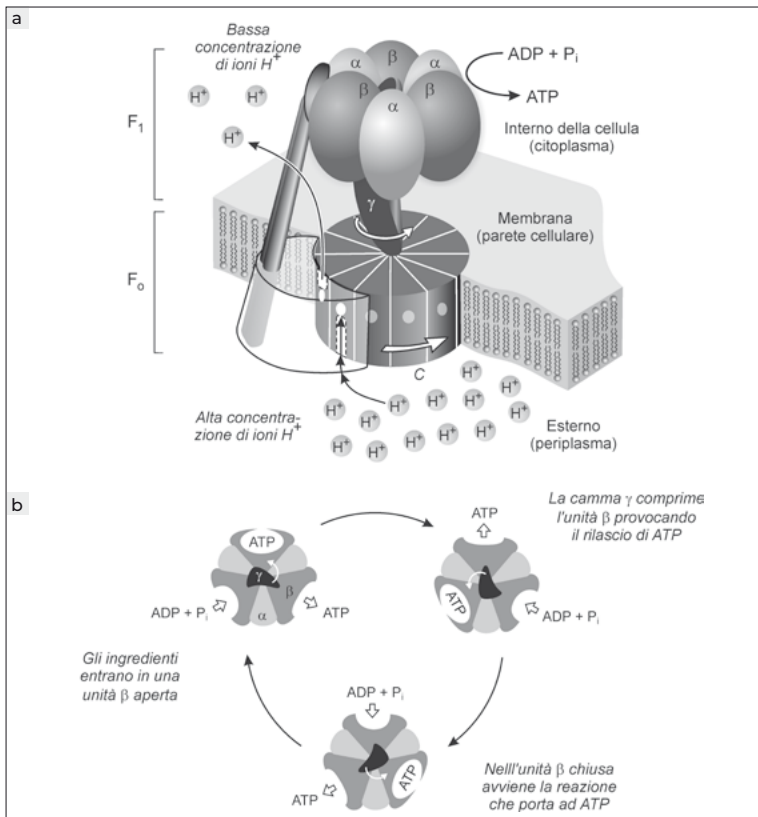
Una delle nanomacchine naturali più studiate è certamente quella preposta alla sintesi dell'adenosintrifosfato (ATP), specie chimica che, come abbiamo visto (Fig. 11), fornisce l'energia per tutti i movimenti dei muscoli e che quindi presiede anche alle funzioni vitali. Questa macchina ha dimensioni dell'ordine di 10 nm ed è molto complessa (Fig. 13). Schematicamente, è costituita da un'unità cilindrica *C*, formata da lunghe molecole di proteine avvolte ad elica, che attraversa la membrana (parete) cellulare, e da una unità  $\gamma$  solidale a *C*. Quando la concentrazione degli ioni idrogeno ( $H^+$ ) all'esterno della membrana è superiore alla concentrazione che c'è all'interno, si genera un flusso di ioni idrogeno attraverso l'unità *C* che così inizia a ruotare come se fosse un mulino; con essa ruota anche  $\gamma$  che è solidale a *C* (Fig. 13a). L'unità  $\gamma$ , ruotando, agisce come una camma meccanica che deforma in successione tre siti nelle molecole di proteine  $\alpha$  e  $\beta$  che la circondano, causando in ognuno di essi la trasformazione di ADP (adenosindifosfato) in ATP (Fig. 13b).

Questa macchina molecolare naturale è insomma un vero motore rotativo che, alimentato da un flusso di ioni idrogeno, produce un lavoro meccanico che a sua volta permette di convertire una sostanza a basso contenuto energetico (ADP) in una sostanza a contenuto energetico più elevato (ATP). Negli organismi, dunque, il combustibile cellulare (ATP) viene totalmente rigenerato dai propri scarti grazie ad una macchina molecolare. Per avere un'idea del lavoro stupefacente svolto da queste nanomacchine, basti pensare che in un giorno un individuo consuma suppergiù 70 kg di ATP e che ogni molecola di ATP viene riciclata in media 700 volte.

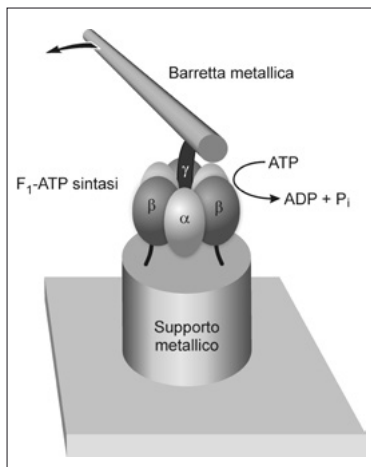
Ma il funzionamento di questa nanomacchina è ancor più complesso e sbalorditivo. Infatti, essa combina due motori molecolari, indicati nella Fig. 13a con  $F_1$  e  $F_0$ , uniti alla stessa camma  $\gamma$ . Questi due motori tendono entrambi a ruotare, ma in direzione opposta. Il motore  $F_0$ , come sopra accennato, sfrutta il flusso di ioni idrogeno per girare in una direzione, mentre il motore  $F_1$ , usando l'energia prodotta dalla conversione di ATP in ADP (cioè della reazione opposta a quella sopra menzionata) ruota in direzione opposta. Poiché i due motori sono solidali, la direzione di rotazione è imposta dal più forte. Così, quando all'interno della membrana c'è una concentrazione di ioni idrogeno più bassa che all'esterno, come accade ad esempio nei batteri a causa di un processo fotosintetico,  $F_0$  è il motore più potente e  $F_1$  è costretto a girare a rovescio. In termini chimici questo significa che si "consuma" una corrente di ioni idrogeno e si produce il prezioso ATP che fornisce energia agli organismi. Quando invece all'interno della membrana gli ioni idrogeno abbondano, prevale il motore  $F_1$  che impone a  $F_0$  di girare a rovescio. In termini chimici questo significa che l'organismo può usare l'energia dell'ATP per pompare gli ioni idrogeno dove è necessario immetterli.

I motori costituiti dalle proteine naturali possono essere utilizzati per far funzionare dispositivi meccanici artificiali. Un esempio di questo tipo è mostrato nella Fig. 14 (Soong 2000). Unità di  $F_1$ -ATP sintasi, prelevate da un batterio, sono state fissate chimicamente su supporti metallici aventi diametro di circa 100 nm ed una altezza di circa 200 nm, fabbricati mediante litografia a fascio elettronico. Alla camma  $\gamma$  di ciascuna unità  $F_1$  è





**Fig. 13.** Illustrazione schematica dell'enzima ATP sintasi che presiede alla sintesi dell'adenosintrifosfato (ATP) a partire da adenosindifosfato, ADP, e fosfato inorganico ( $P_i$ ). Questo enzima, di dimensioni intorno a 10 nm, è costituito da due motori molecolari rotanti,  $F_0$  e  $F_1$ , accoppiati fra loro (a). Nel funzionamento normale dell'enzima, una diversa concentrazione di ioni idrogeno ai due lati della membrana cellulare provoca un flusso degli stessi ioni attraverso l'unità C. Tale flusso mette in moto di rotazione l'unità C come se fosse un mulino. La camma  $\gamma$ , solidale con C, preme in successione sulle unità catalitiche  $\alpha$  e  $\beta$  di  $F_1$ , provocando la formazione dell'ATP a partire dagli *ingredienti* ADP e fosfato. La vista da sopra dell'enzima (b) evidenzia come la camma  $\gamma$ , ruotando, deforma in sequenza i tre siti in cui avviene la sintesi dell'ATP.

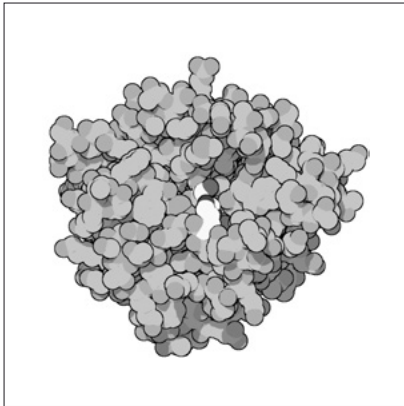


**Fig. 14.** La parte  $F_1$  dell'enzima ATP sintasi è stata utilizzata come motore di un nanocongegno artificiale. Le unità catalitiche  $\alpha$  e  $\beta$  dell'enzima (vedi anche Fig. 13) vengono fissate su un supporto metallico del diametro di circa 100 nanometri (vedi testo), mentre alla camma  $\gamma$  è legata una barretta metallica della lunghezza di circa un micrometro. Somministrando ATP al sistema, il motore molecolare mette in moto la camma, che a sua volta fa ruotare la barretta metallica; quest'ultima è sufficientemente grande da poter essere osservata al microscopio ottico. Occorre sottolineare che le diverse parti dell'illustrazione non sono in scala: la barretta metallica è infatti circa cento volte più grande del motore molecolare a cui è collegata.

stata attaccata una barretta di nickel di diametro pari a 150 nm e lunga circa 1.000 nm. Quando si fornisce energia al sistema sotto forma di ATP, i nanomotori  $F_1$  si mettono a ruotare, trascinando nel loro movimento le barrette metalliche. Poiché queste ultime sono abbastanza grandi da poter essere osservate con un normale microscopio ottico, e i supporti metallici sono sufficientemente distanti fra loro, questo esperimento ha consentito di “filmare” il funzionamento di singoli motori biomolecolari.

## Cambiamenti di forma

Gli enzimi sono strutture globulari costituite da catene di proteine avvolte. Nell'aggregato ammasso di catene di molecole proteiche che li costituiscono, gli enzimi dispongono di siti specifici (Fig. 15), che sono fessure o cavità di dimensioni e forme molto particolari, capaci di selezionare in modo rigoroso, con un meccanismo di tipo chiave-serratura, l'accesso di molecole esterne. In questi siti avvengono le reazioni chimiche alle quali l'enzima è preposto.

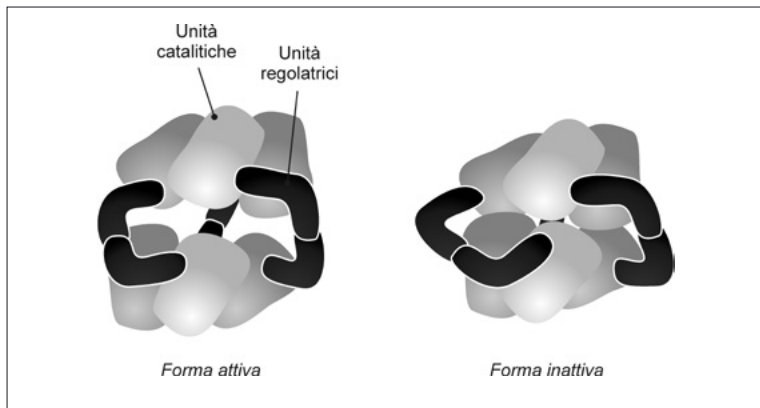


**Fig. 15.** La *chymotripsina* è un enzima molto importante per il funzionamento del nostro organismo. In questa rappresentazione tridimensionale si può notare il sito attivo dell'enzima (in colore chiaro) al centro dell'ammasso delle catene proteiche (in grigio). Crediti: RCSC PDB e David S. Goodsell, The Scripps Research Institute, La Jolla, USA.

L'accessibilità a questi siti attivi può essere regolata da modifiche strutturali dell'enzima causate da interazioni con molecole esterne. È così che le migliaia di enzimi del nostro corpo possono venire attivati o disattivati dall'organismo stesso, a seconda delle necessità.

Tipico esempio di enzima che dispone di un sito attivo attivabile/disattivabile è l'*aspartato transcarbammilasi*, conosciuto anche come ATCase. È un enzima presente nelle cellule dei batteri ed è preposto alla sintesi di due molecole molto importanti, la timina e la citosina. Come è mostrato schematicamente nella Fig. 16, l'ATCase è composto da sei grandi *unità catalitiche* (preposte, cioè, a promuovere la reazione) la cui posizione è controllata da sei unità più piccole, che costituiscono quello che si chiama *sistema regolatore*. Si noti che la rappresentazione data di questo enzima nella figura non è una formula chimica e neppure un modello molecolare in scala, ma soltanto un disegno schematico che cerca di far capire il modo in cui funziona questo enzima così complesso.

Il sito attivo dell'enzima è situato dove due unità catalitiche si affacciano; se due unità sono leggermente separate, i loro siti attivi sono liberi e funzionano mentre se sono in stretto contatto interagiscono direttamente impedendo l'accesso dei reagenti. Quando le molecole che l'enzima deve



**Fig. 16.** L'enzima *aspartato transcarbammilasi* è presente nei batteri, dove è preposto alla sintesi di due molecole importanti, la timina e la citosina. Questo enzima è in grado di autoregolarsi: un eccesso di molecole sintetizzate causa un cambiamento di forma (meccanismo allosterico) che blocca l'attività dell'enzima.

produrre si accumulano troppo, la loro presenza fa sì che le unità regolatrici cambino di forma, costringendo le unità catalitiche ad avvicinarsi fino a chiudere il sito attivo.

Enzimi come quello appena descritto, il cui funzionamento è collegato ad un cambio di forma, vengono detti *allosterici* (dal greco ἄλλοσ, differente, e στερεός, solido). Gli effetti allosterici rappresentano un modo molto efficace scelto dalla Natura per fornire al sistema segnali di retroazione (*feedback*) al fine di tenere sotto controllo un processo chimico.



# MACCHINE MOLECOLARI ARTIFICIALI

### Dallo scherzo di Feynman al Premio Nobel per la Chimica

L'idea di costruire macchine molecolari artificiali fu teorizzata per la prima volta da Richard Feynman, Premio Nobel per la Fisica, nella celebre lezione *There's plenty of room at the bottom (C'è un sacco di spazio laggiù in fondo)* tenuta il 29 dicembre 1959 ad una riunione della Società Americana di Fisica. Nella conferenza, che molti ritengono il manifesto fondativo della nanotecnologia, Feynman si domanda in modo quasi scherzoso: «Quali sarebbero le possibilità di macchine piccolissime? Potrebbero essere utili, o forse no, ma sarebbero certamente divertenti da costruire» (Feynman 1960). Feynman cita la possibilità che dispositivi meccanici ultraminiaturizzati potrebbero essere iniettati in un paziente per diagnosticare o persino riparare malformazioni ad organi interni. Questa idea verrà ripresa pochi anni dopo (1966) nel film *Fantastic Voyage (Viaggio allucinante)*, dal quale discende l'omonimo romanzo di Isaac Asimov. Insomma, negli anni Sessanta del secolo scorso la costruzione di macchine nanometriche, pur essendo un'idea scientificamente valida, appare un argomento più vicino alla fantascienza che alla scienza. Attenzione, però: la storia ha dimostrato in varie occasioni che la fantascienza di oggi può diventare la realtà di domani.

Per uno sviluppo del discorso iniziato da Feynman si dovette aspettare fino agli anni Ottanta, quando un altro fisico, Eric Drexler, prospettò la possibilità di costruire un robot di dimensioni nanometriche che fosse capace di fabbricare qualsiasi cosa – compreso repliche di se stesso – utilizzando come materia prima i singoli atomi (il cosiddetto *universal assembler*) (Drexler 1986). Anche Feynman nella lezione del 1959 osservò che «I principi della fisica, a quanto ne so, non negano la possibilità di manipolare la materia atomo per atomo» (Feynman 1960). Questa idea, però, non è mai stata realizzata e, secondo i chimici, non è neppure realizzabile. Essi sanno bene che gli atomi sono specie molto reattive e che, quindi, non possono essere *presi* da un materiale e *portati* su un altro, come fossero semplici mattoncini Lego. Anche l'eventuale braccio robotico, infatti, sarebbe fatto di atomi, che finirebbero col reagire con gli atomi che vorrebbe manipolare. Lo stesso Feynman riconosce:

Alla fine, possiamo fare sintesi chimica [...]. Il chimico [...], al termine di un processo complicato, solitamente riesce a sintetizzare ciò che vuole. Quando riuscirò a far funzionare i miei dispositivi utilizzando la fisica, il chimico avrà capito come sintetizzare praticamente qualsiasi cosa, rendendo inutili i miei sforzi (Feynman 1960).

L'assemblatore universale sembra pertanto destinato a rimanere un oggetto di fantasia, protagonista di racconti come l'esilarante *L'ordine a buon mercato* di Primo Levi (Levi 1966) o l'inquietante *Preda* di Michael Crichton (Crichton 2002).

Negli ultimi vent'anni i chimici sono riusciti ad ottenere congegni e macchine a livello nanometrico partendo da molecole programmate e seguendo i criteri della chimica supramolecolare (Balzani 2000; Browne 2006; Balzani 2008; Erbas-Cakmak 2015). Anche se non è possibile imitare nei dettagli quanto avviene in Natura, dove macchine molecolari di una complessità incredibile si formano spontaneamente per autoassemblaggio di molecole programmate, con l'approccio chimico dal basso (Figg. 7 e 8)

si è riusciti a costruire macchine e motori molecolari artificiali abbastanza sofisticati. La fase della progettazione è, ovviamente, molto delicata in quanto debbono essere previsti i seguenti aspetti: 1) il tipo di energia che si vuol usare per fare lavorare la macchina; 2) il tipo di movimento che la macchina deve svolgere; 3) il modo con cui i movimenti possono essere controllati; 4) i segnali che evidenziano i movimenti stessi; 5) la necessità di operare in maniera ciclica e ripetitiva; 6) il tempo impiegato per completare un ciclo; 7) la funzione che può derivare dai movimenti compiuti. Come abbiamo già visto per le macchine molecolari naturali, i movimenti meccanici implicano sostanziali cambiamenti strutturali e questo risultato può essere ottenuto nei sistemi artificiali solo se almeno uno dei componenti molecolari della macchina è coinvolto in una reazione chimica; occorre, quindi, fornire, sotto una qualche forma, l'energia necessaria (punto 1) per far avvenire la reazione chimica alla base del movimento meccanico, che (punto 2) può essere di vario tipo (ad esempio, rotatorio o lineare) ed il cui controllo (punto 3) può essere effettuato con reazioni chimiche antagoniste. I segnali in grado di evidenziare il funzionamento della macchina (punto 4) provengono da cambiamenti di proprietà del sistema (ad esempio, variazioni di colore) che accompagnano i movimenti, i quali a loro volta, per permettere alla macchina di lavorare in modo ciclico (punto 5), devono coinvolgere reazioni reversibili; la scala dei tempi in cui si completa un ciclo (punto 6) può andare dai picosecondi ( $10^{-12}$  s, cioè millesimi di milionesimi di secondo) alle ore, a seconda della natura chimica del sistema. Infine, per quanto riguarda le funzioni ottenibili dal lavoro della macchina (punto 7), esse possono essere le più varie, come verrà mostrato in seguito.

Alcuni di questi aspetti, e precisamente quelli relativi al controllo della macchina, ai segnali per verificarne il funzionamento, alla necessità di avere un comportamento ciclico e alla verifica dei tempi di lavoro, sono legati a problematiche che i chimici sono in grado di affrontare con buona padronanza; più critici risultano gli aspetti che riguardano l'energia ed il controllo dei movimenti. Oggi, numerose tipologie di macchine molecolari artificiali sono relativamente semplici da ottenere; la frontiera



della ricerca in questo settore, come vedremo nel cap. IV, si è dunque spostata verso lo studio delle problematiche associate allo sfruttamento dei movimenti nanometrici per applicazioni tecnologiche e mediche.

Al di là dei possibili utilizzi pratici, molti dei quali sono al momento soltanto immaginabili, la ricerca sulle macchine molecolari artificiali ha certamente il merito di aver cambiato in modo radicale il rapporto fra le molecole e gli scienziati. L'introduzione di una mentalità di tipo ingegneristico, infatti, ha enormemente stimolato l'ingegno e la creatività dei chimici. Ciò ha condotto allo sviluppo di nuove linee di ricerca, spesso a carattere fortemente multidisciplinare, che a loro volta hanno generato nuove sfide, creando così quel circolo virtuoso sul quale si basa il progresso scientifico. Queste sono le motivazioni che hanno spinto l'Accademia Reale delle Scienze svedese ad assegnare il Premio Nobel per la Chimica 2016 «per la progettazione e la sintesi delle macchine molecolari» a Jean-Pierre Sauvage, Fraser Stoddart e Ben Feringa (Fig. 17). Il riconoscimento a questi tre illustri scienziati e pionieri del settore testimonia la maturità scientifica dell'idea delle macchine molecolari, nata quasi per gioco nel 1959 e consolidata grazie all'impegno pluridecennale di moltissimi ricercatori in tutto il mondo.

## **Alcune cose da sapere sul mondo nanometrico**

L'osservazione dei sistemi naturali rivela che le macchine molecolari non sono semplicemente versioni ridotte delle macchine macroscopiche. Infatti, ragionamenti nei quali si pretende di ridurre la dimensione degli oggetti fino alla scala nanometrica, senza considerare il corrispondente cambiamento delle proprietà e del comportamento della materia, porta a conclusioni totalmente errate (Jones 2004).

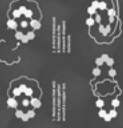
Sebbene le leggi fisiche che regolano la materia siano sempre le stesse, le loro conseguenze pratiche dipendono dalla scala dimensionale di osservazione. Ad esempio, le macchine macroscopiche sono tipicamente costruite con materiali rigidi e il loro funzionamento può sfruttare differenze di temperatura con l'ambiente, come accade nelle macchine termiche quali i motori a combustione.

# They built the world's smallest machines

A tiny, artificial molecule that can perform tasks, the Nobel Prize in Chemistry 2016 has been awarded to Jean-Pierre Sauvage, Bernard L. Feringa and Sir Richard H. Grubbs for their design and synthesis of molecular machines. They have developed molecules with controllable movements, which can perform a task when energy is added.

The development of artificial molecules that can perform tasks is a new challenge for chemists. The Nobel Prize in Chemistry 2016 has been awarded to Jean-Pierre Sauvage, Bernard L. Feringa and Sir Richard H. Grubbs for their design and synthesis of molecular machines. They have developed molecules with controllable movements, which can perform a task when energy is added.

They have developed molecules with controllable movements, which can perform a task when energy is added.



**SAUVAGE: DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1981, Jean-Pierre Sauvage designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.

**FERINGA: DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1990, Bernard L. Feringa designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.

**GRUBBS: DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1992, Sir Richard H. Grubbs designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.



**DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1981, Jean-Pierre Sauvage designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.

**DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1990, Bernard L. Feringa designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.

**DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1992, Sir Richard H. Grubbs designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.

**SAUVAGE: DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1981, Jean-Pierre Sauvage designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.

**FERINGA: DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1990, Bernard L. Feringa designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.

**GRUBBS: DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1992, Sir Richard H. Grubbs designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.



**SAUVAGE: DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1981, Jean-Pierre Sauvage designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.

**FERINGA: DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1990, Bernard L. Feringa designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.

**GRUBBS: DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1992, Sir Richard H. Grubbs designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.

**SAUVAGE: DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1981, Jean-Pierre Sauvage designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.

**FERINGA: DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1990, Bernard L. Feringa designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.

**GRUBBS: DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1992, Sir Richard H. Grubbs designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.

**SAUVAGE: DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1981, Jean-Pierre Sauvage designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.

**FERINGA: DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1990, Bernard L. Feringa designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.

**GRUBBS: DESIGNING A MOLECULAR MOTOR**  
In 1992, Sir Richard H. Grubbs designed a molecular motor that could rotate around a central axis. The motor was made of two interlocking rings that could move relative to each other. This was the first molecular motor to be synthesized in the laboratory.

**FURTHER READING**  
• Sauvage, J.-P., Feringa, B. L., Grubbs, R. H. (2016) Nobel Prize in Chemistry 2016. Nobelprize.org. Retrieved from <https://www.nobelprize.org/>

• Sauvage, J.-P. (1981) Design of a molecular motor. *Science*, 216, 1203-1206.

• Feringa, B. L. (1990) Design of a molecular motor. *Science*, 249, 1525-1528.

• Grubbs, R. H. (1992) Design of a molecular motor. *Science*, 258, 889-892.

Fig. 17. Il poster celebrativo del Premio Nobel per la Chimica 2016. Copyright © The Royal Swedish Academy of Sciences, <https://www.nobelprize.org/>.

Per contro, le macchine molecolari sono costituite da parti “morbide” e flessibili e devono operare a temperatura costante (determinata dall’ambiente in cui si trovano), perché il calore fluisce molto rapidamente alla scala dei nanometri. Per via della minuscola massa delle molecole, gli effetti della gravità e dell’inerzia – così importanti nella meccanica dei corpi macroscopici – sono irrilevanti nel mondo nanometrico. Esso è dominato dalle interazioni intermolecolari, che invece sono spesso trascurabili nel mondo macroscopico.

La caratteristica principale del movimento nel mondo nanometrico, però, è il fatto che oggetti di queste dimensioni sono sottoposti al moto disordinato ed incessante determinato dall’agitazione termica; in altre parole, il moto Browniano. Il secondo principio della termodinamica stabilisce che non è possibile estrarre lavoro dal moto Browniano. Esso non può essere eliminato, a meno di non trovarsi allo zero assoluto, e la sua intensità è proporzionale alla temperatura. A temperatura ambiente il moto Browniano ha un effetto dirompente sul movimento di oggetti molto piccoli; si stima che l’agitazione termica cui è sottoposta una molecola corrisponde ad una potenza enormemente superiore rispetto alla potenza fornita dall’idrolisi dell’ATP in una macchina biomolecolare (Astumian 2002). Insomma, per una molecola usare energia per muoversi in maniera controllata seguendo una direzione precisa è come tentare di andare in bicicletta durante un intenso terremoto. Poiché quest’ultimo non può essere arrestato, l’unico modo per avanzare è quello di sfruttare le scosse nella giusta direzione. Le macchine molecolari naturali fanno esattamente questo: utilizzano energia (ATP) per rettificare il moto termico disordinato, cosicché il movimento in una certa direzione diventi più probabile di quello nelle altre direzioni. In altre parole, è l’agitazione termica a fornire la *spinta* alle macchine molecolari; affinché tale spinta non si limiti a produrre effetti casuali (non utilizzabili per compiere lavoro), è necessaria una fonte di energia esterna. Come si può capire, ottenere movimenti controllati e direzionali in un sistema molecolare è molto difficile e la progettazione deve tener conto di aspetti assai diversi rispetto ad un dispositivo macroscopico.

## Il problema energetico

Abbiamo appena visto che non è possibile ottenere movimenti molecolari ordinati sfruttando il moto Browniano di un mezzo a temperatura costante. Le macchine molecolari, come quelle macroscopiche, hanno dunque bisogno di essere alimentate da una fonte esterna di energia.

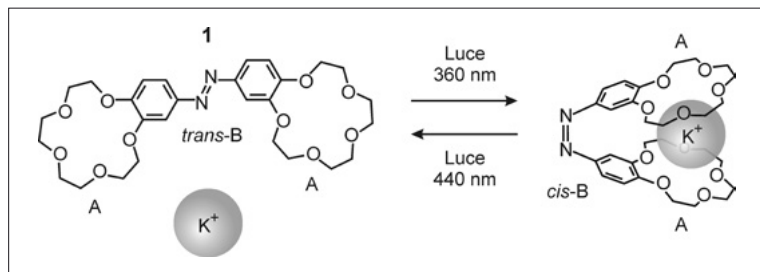
Per la maggior parte delle macchine del mondo macroscopico l'energia necessaria è ottenuta da reazioni fra ossigeno e sostanze ad alto contenuto energetico (combustibili) fatte avvenire in motori a combustione interna (detti anche motori a scoppio). Abbiamo detto che processi di questo tipo – che fra l'altro avvengono ad alte temperature ed elevate pressioni – non possono essere usati per alimentare le macchine molecolari. Anch'esse, tuttavia, possono sfruttare reazioni chimiche che avvengono a temperatura costante ed in condizioni blande. Nel celebre discorso del 1959, Feynman notò: «Un motore a combustione interna di dimensioni molecolari è impossibile. Possono però essere utilizzate reazioni chimiche che liberano energia 'a freddo'» (Feynman 1960). Ciò è proprio quanto succede nelle nanomacchine biologiche, dove le reazioni che liberano l'energia necessaria al loro funzionamento (tipicamente, l'idrolisi dell'ATP) avvengono a temperatura e pressione ambiente e procedono attraverso molti stadi successivi, in ciascuno dei quali è messa in gioco una piccola quantità di energia. A parte queste differenze, rimane il fatto che sia le macchine macroscopiche che quelle nanometriche funzionano consumando un combustibile. Questo, inevitabilmente, comporta la formazione di prodotti di scarto, la cui eliminazione è condizione necessaria per preservare il buon funzionamento della macchina. Come abbiamo visto (Fig. 13), la Natura ha risolto mirabilmente questo problema riciclando, attraverso il metabolismo e l'azione dell'ATP sintasi, ADP e fosfato nella produzione di nuova ATP (Goodsell 2009).

Le ricerche condotte sulle macchine molecolari artificiali hanno mostrato che è possibile far funzionare questi sistemi non solo mediante energia chimica, ma anche – e spesso in modo più conveniente – mediante energia elet-

trica o luminosa (Ballardini 2001). Queste due forme di energia sono particolarmente interessanti in quanto permettono, a sistemi opportunamente progettati, di operare senza la formazione di prodotti di scarto. Inoltre sia l'energia elettrica che quella luminosa possono essere somministrate alle molecole in modo estremamente controllato e con una risoluzione nel tempo e nello spazio molto più elevata rispetto ai combustibili chimici. Un ulteriore vantaggio di queste forme di energia è che le tecniche usate per trasferirle alle macchine molecolari consentono anche di studiarne il funzionamento. Nel descrivere le macchine molecolari artificiali faremo uso di formule di struttura semplificate per indicare i composti chimici coinvolti e di schemi per illustrare i tipi di movimenti meccanici eseguiti dalla macchina.

## Cambiamenti di forma

Uno dei primi esempi riportati di macchina molecolare artificiale è il sistema **1** illustrato in Fig. 18. Esso è costituito da due molecole ad anello, chiamate eteri corona (A), collegate ad un'unità centrale  $-N=N-$  (B) che può cambiare struttura (nella nomenclatura chimica, passando dalla forma lineare *trans* a quella piegata *cis* e viceversa) per assorbimento di luce di colore appropriato. Quando una soluzione contenente questo sistema

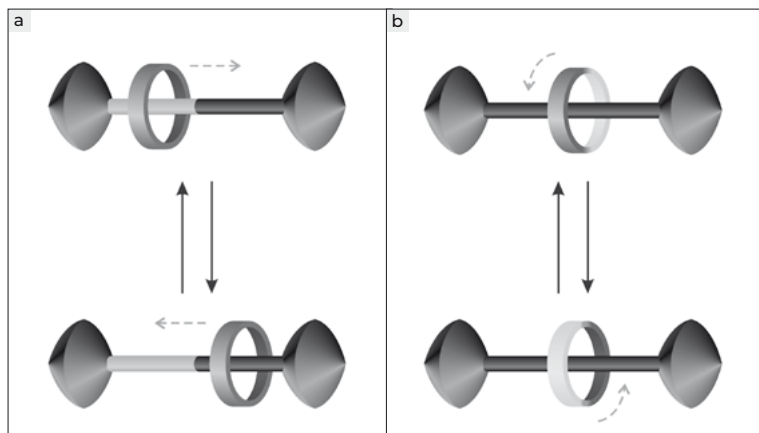


**Fig. 18.** Una pinza molecolare azionata dalla luce. La pinza, chiudendosi per azione di luce ultravioletta (lunghezza d'onda di 360 nm), può catturare uno ione potassio ( $K^+$ ) che viene poi rilasciato quando la pinza si apre per azione di luce blu (lunghezza d'onda di 440 nm).

nella forma *trans* viene irradiato con luce ultravioletta, il cambiamento di struttura dell'unità centrale B causa l'avvicinamento dei due anelli laterali A, che possono così catturare uno ione potassio ( $K^+$ ). Utilizzando luce visibile, o lasciando il sistema al buio, si verifica il processo inverso con conseguente rilascio dello ione  $K^+$ . Questa azione meccanica è paragonabile a quella di una pinza di dimensioni nanometriche, che potrebbe costituire la base per la costruzione di sistemi capaci, all'interno di un organismo, di trasportare e rilasciare farmaci, o di eliminare sostanze dannose.

## Movimenti lineari

La maggior parte delle ricerche nel campo delle macchine molecolari artificiali capaci di compiere movimenti lineari è attualmente concentrata su sistemi chiamati rotassani (Fig. 19). Un rotassano è formato da una molecola filiforme infilata in una molecola ad anello; la presenza di gruppi ingombranti (chiamati *tappi*) alle estremità del componente filiforme impe-



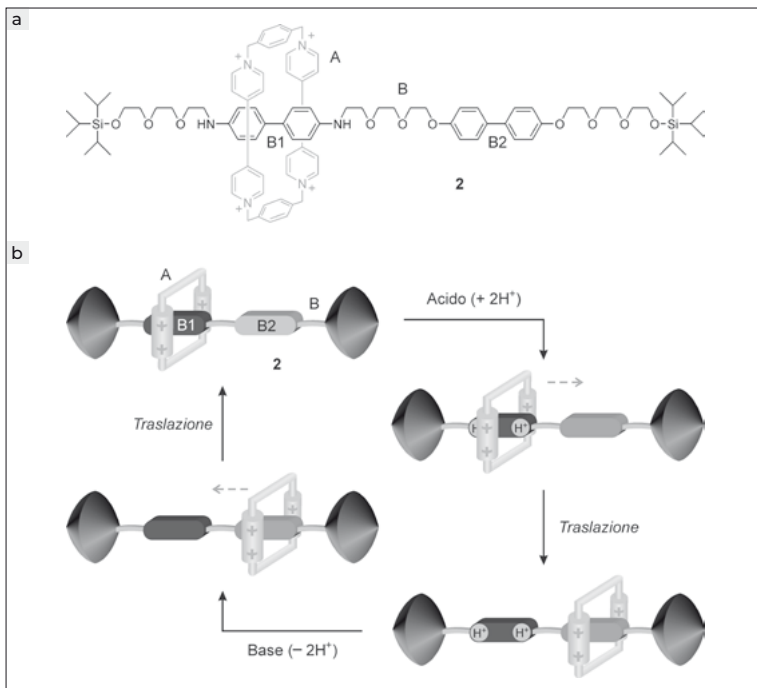
**Fig. 19.** Rappresentazione schematica dei movimenti meccanici di tipo lineare (a) o rotatorio (b) che possono avere luogo in un rotassano.

disce lo sfilamento dell'anello (Sauvage 1999). Sistemi di questo genere, se accuratamente progettati, possono compiere movimenti meccanici come quelli mostrati nella figura quando vengono opportunamente stimolati. La particolarità del rotassano è che i suoi componenti molecolari, pur non essendo legati chimicamente fra loro, non possono dissociarsi. Tra filo e anello esiste quindi un vincolo di tipo meccanico che mantiene l'integrità della nanostruttura, consentendo al tempo stesso un certo grado di libertà di movimento dei componenti l'uno rispetto all'altro (Bruns 2017).

Di seguito sono illustrati alcuni esempi di macchine molecolari basate su tali sistemi, scelti anche per mostrare come sia possibile utilizzare energia luminosa, chimica o elettrica per far avvenire il movimento meccanico.

### Navette molecolari

In un rotassano, la traslazione dell'anello lungo il filo (Fig. 19a) corrisponde, a livello molecolare, al movimento di una *navetta* (in inglese, *shuttle*) lungo un binario. Il primo esempio di questo tipo, sviluppato nel 1994 all'Università di Birmingham (Regno Unito) dal gruppo di Fraser Stoddart, è rappresentato dal rotassano 2 mostrato in Fig. 20 (Bissell 1994). Esso è formato dall'anello A e dal componente lineare B in cui sono presenti due unità distinte, B1 e B2. La prima è chiamata benzidina ed è possibile caricarla positivamente aggiungendole due protoni ( $H^+$ ) o togliendole un elettrone. La seconda unità è chiamata bifenolo e, come la benzidina, è un elettrone donatore. Queste unità rappresentano due potenziali *stazioni* per l'anello, che è invece un elettrone accettore. Esso viene attratto sia da B1 che da B2 in virtù di interazioni donatore-accettore; tuttavia, poiché tali interazioni sono più forti con B1 che con B2, l'anello si trova inizialmente sulla stazione B1. Se, però, alla soluzione contenente il rotassano viene aggiunto un acido, la benzidina acquista due ioni  $H^+$  e perde la capacità di interagire con l'anello; di conseguenza quest'ultimo si sposta sulla stazione B2. Se a questo punto si aggiunge alla soluzione una sostanza basica, la benzidina viene ripristinata e l'anello ritorna sulla stazione B1, completando il ciclo di funzionamento (Fig. 20b).

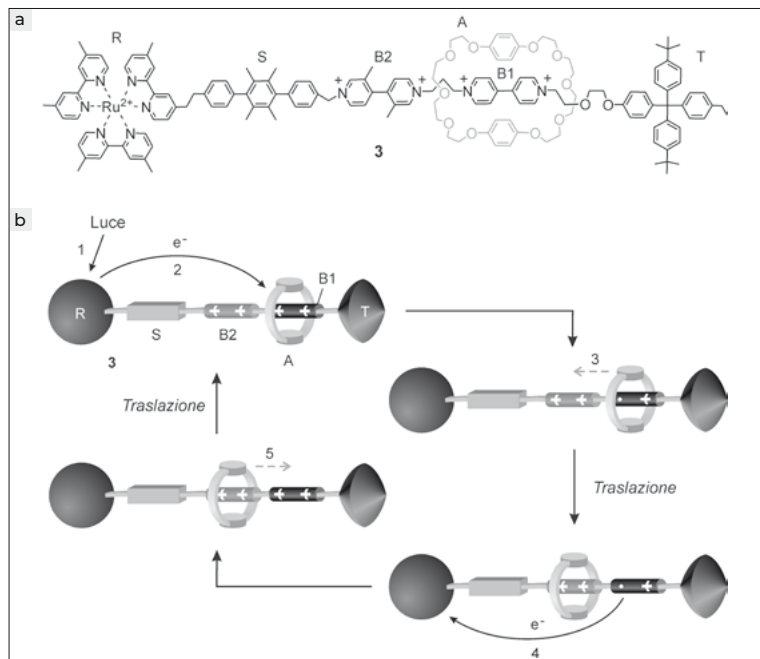


**Fig. 20.** Una navetta molecolare azionata da una reazione chimica. (a) Formula di struttura semplificata del rotassano **2**. (b) Rappresentazione schematica del funzionamento della navetta. L'anello A, inizialmente posizionato sulla stazione B1, si sposta lungo il filo B verso la stazione B2 quando si aggiunge un acido, e torna sulla stazione B1 per successiva aggiunta di una base. Lo stesso risultato si può ottenere con stimoli elettrici, ossidando e riducendo la stazione B1.

Il movimento alternato di A fra B1 e B2 può essere ripetuto molte volte perché la reazione acido-base che lo governa è perfettamente reversibile. L'unica limitazione deriva dal fatto che le successive aggiunte di base e di acido comportano la formazione di sostanze di scarto che, se non vengono eliminate, dopo un po' possono compromettere il funzionamento del sistema.



La navetta molecolare mostrata in Fig. 20 può essere azionata anche con stimoli elettrici. Infatti, togliendo un elettrone alla benzidina (i chimici chiamano questo processo *ossidazione*) si elimina la sua capacità di attrarre l'anello, che quindi si sposta su B2. In seguito, restituendo l'elettrone alla



**Fig. 21.** Una nanomacchina lineare a quattro tempi alimentata da stimoli luminosi. La parte (a) della figura mostra la formula di struttura semplificata del rotassano **3**. Nella parte (b), utilizzando una rappresentazione schematica del rotassano, è illustrata la successione degli eventi causati dall'eccitazione luminosa. Inizialmente l'anello A risiede sulla stazione B1. All'assorbimento di un fotone di luce (processo 1) da parte del complesso di rutenio (R) fa seguito il trasferimento di un elettrone (processo 2) da R a B1. Quest'ultima unità non interagisce più con l'anello A, che di conseguenza si sposta su B2 (processo 3). A questo punto un elettrone torna da B1 al complesso di rutenio (processo 4): la stazione principale viene così rigenerata e l'anello A torna su di essa (processo 5). Tutti i processi sono molto veloci ed un intero ciclo avviene in meno di un millesimo di secondo.

benzidina ossidata (*riduzione*) è possibile ripristinare la stazione primaria B1, che verrà di nuovo circondata dall'anello molecolare (Bissell 1994).

Dopo questo primo studio, sono stati descritti numerosi prototipi di navette molecolari azionate da stimoli chimici o elettrici. Esempi di navette molecolari azionate dalla luce sono molto più rari; uno di essi, sviluppato nel nostro laboratorio in collaborazione con il gruppo di Stoddart, è mostrato nella Fig. 21 (Balzani 2006). La complessità strutturale e funzionale di questo sistema dà un'idea del livello di sofisticazione raggiunto nella progettazione e nella costruzione delle macchine molecolari. Si tratta di un rotassano (**3**) costituito da un componente ad anello A, con caratteristiche di elettrone donatore, e da un componente lineare costituito da diversi moduli: i) un complesso di rutenio (R) che svolge, oltre alla funzione di tappo, anche quella fondamentale di assorbire la luce utilizzata dal sistema; ii) due unità, B1 e B2, aventi caratteristiche di elettrone accettore: sono le due stazioni sulle quali può fermarsi l'anello A; iii) uno spaziatore rigido S e un secondo tappo T. La situazione iniziale del sistema è quella in cui l'anello A circonda l'unità B1, che è un elettrone accettore più efficace di B2. In seguito ad eccitazione luminosa del complesso di rutenio R avvengono nel sistema una serie di movimenti che possono essere descritti molto schematicamente nel modo seguente (Fig. 21).

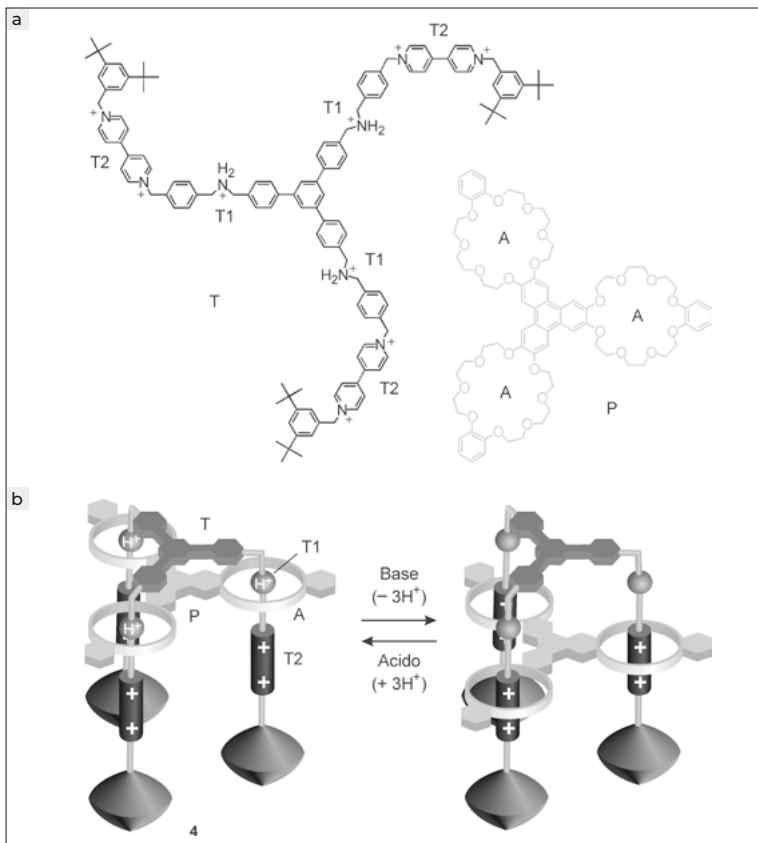
- a) Destabilizzazione della struttura iniziale: in seguito all'assorbimento di luce (processo 1) si ottiene uno stato eccitato di R che trasferisce un elettrone alla stazione B1 (processo 2) circondata dall'anello A. In seguito a questo trasferimento elettronico la stazione B1 perde le sue caratteristiche di elettrone accettore e non interagisce più con A;
- b) Spostamento dell'anello: venendo a mancare la sua interazione con B1, l'anello A si muove (processo 3) e passa sulla stazione B2 con la quale è in grado di interagire;
- c) Reset elettronico: a questo punto un processo opposto a quello causato dalla luce porta un elettrone dalla stazione B1 disabilitata (non più circondata da A) al complesso di rutenio che l'aveva inizialmente ceduto (processo 4) ripristinando in tal modo il carattere elettrone accettore della stazione B1, che viene così riattivata;

d) Reset strutturale: in seguito al reset elettronico, l'anello A torna sulla stazione B1 (processo 5), ripristinando la struttura iniziale.

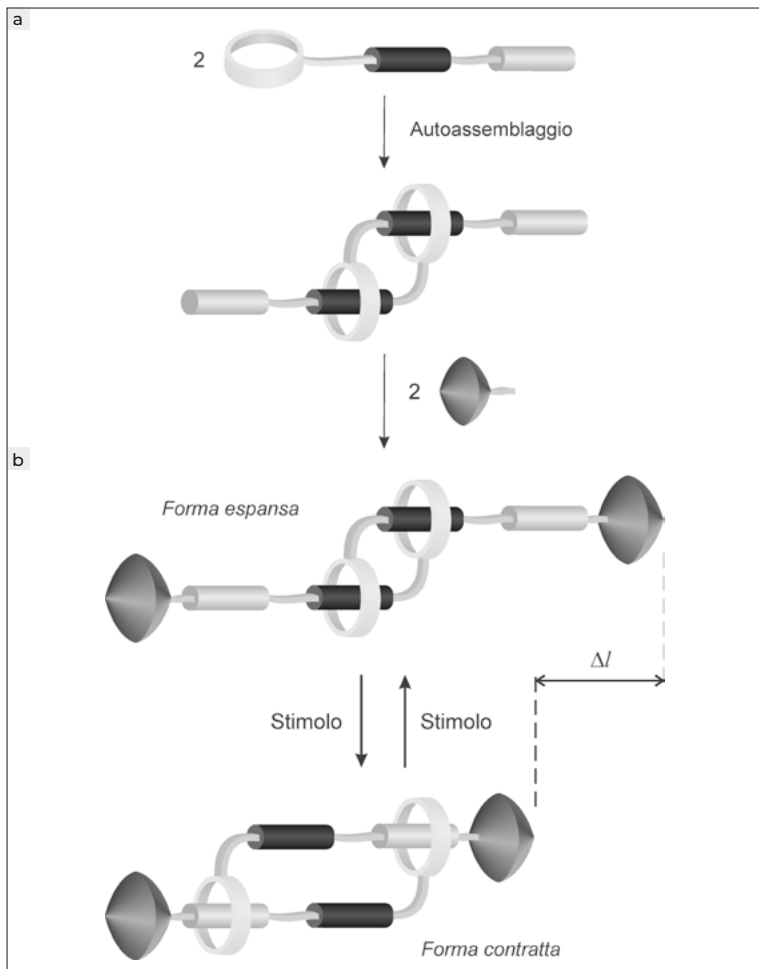
In conclusione, un impulso luminoso causa, attraverso quattro stadi, il movimento alternato dell'anello lungo il filo da destra a sinistra e poi da sinistra a destra senza generare prodotti di scarto; questo sistema può quindi essere considerato un motore lineare a quattro tempi, azionato dalla luce.

## Il nanoascensore

L'esperienza acquisita con i più semplici prototipi di nanomacchine artificiali ha permesso di progettare e costruire sistemi di complessità sempre maggiore. Ad esempio, lo sviluppo in senso tridimensionale di una navetta azionata da energia chimica ha portato il nostro gruppo di ricerca, di nuovo in collaborazione con quello di Stoddart, alla costruzione di quello che può essere definito un *ascensore* nanometrico (Badjic 2004). Come mostrato in Fig. 22a, esso è costituito da un telaio a tre rami (T), ciascuno dei quali contiene due stazioni, uno ione ammonio T1 e uno ione dipiridinio T2, e da una piattaforma molecolare (P) ottenuta dalla unione di tre composti ad anello A. I tre rami di T sono infilati nei tre anelli di P, dando origine ad una struttura a triplo incastro (4) in cui gli anelli della piattaforma circondano le stazioni ammonio del telaio, grazie alla presenza di legami ad idrogeno. Se, però, si aggiunge una base, le unità ammonio T1 perdono uno ione idrogeno ( $H^+$ ) e con esso la capacità di interagire con gli anelli di P, che quindi sono liberi di muoversi e si spostano sulle unità dipiridinio T2, con le quali danno un'interazione donatore-accettore. Per successiva aggiunta di un acido ( $H^+$ ) il sistema ritorna alla struttura iniziale. Schematicamente (Fig. 22b), il sistema si può quindi rappresentare come una piattaforma incardinata a tre colonne che sale e scende fra due livelli, individuati dalle stazioni T1 e T2, in seguito a comandi (variazioni di acidità, ovvero di pH) provenienti dall'esterno. L'ascensore molecolare ha suscitato grande curiosità fra gli addetti ai lavori ed è raffigurato nel poster del Premio Nobel per la Chimica 2016 (Fig. 17).



**Fig. 22.** Un ascensore di dimensioni nanometriche. (a) Formule di struttura semplificate dei due componenti del sistema, che si può considerare una evoluzione tridimensionale di una navetta molecolare simile a quella illustrata nella Fig. 20. Un telaio a tre rami T, ciascuno dei quali contiene due stazioni T1 e T2, viene assemblato con la piattaforma a tre anelli P. Nel sistema supramolecolare così ottenuto (4) i tre rami del telaio sono infilati nei tre anelli della piattaforma, come è illustrato schematicamente in (b). La presenza dei tappi alle estremità inferiori dei rami assicura l'integrità della struttura. La posizione assunta dai tre anelli di P lungo i tre rami di T si può modificare mediante aggiunta di una base o di un acido.



**Fig. 23.** Un muscolo molecolare basato su un rotassano doppio. (a) Sintesi del rotassano mediante autoassemblaggio e successiva apposizione dei tappi terminali. (b) Rappresentazione schematica dei movimenti di estensione e contrazione. La variazione di lunghezza  $\Delta l$  ottenuta in tali muscoli molecolari artificiali è pari a circa un nanometro.

## Muscoli molecolari

Un altro sviluppo interessante delle navette molecolari basate su rotassani è la costruzione di nanomacchine che possono allungarsi e accorciarsi a comando. Poiché movimenti del genere ricordano l'estensione e la contrazione del sarcomero, l'unità funzionale dei muscoli scheletrici (Fig. 10), tali nanomacchine sono chiamate muscoli molecolari. Il primo tentativo di realizzare un muscolo molecolare risale all'anno 2000, quando Jean-Pierre Sauvage e i suoi collaboratori all'Università di Strasburgo (Francia) applicarono la strategia della navetta molecolare ad un rotassano doppio avente la topologia rappresentata nella Fig. 23 (Jiménez 2000). Il sistema è composto da due componenti uguali, ciascuno costituito da una porzione filiforme contenente le due stazioni e un anello molecolare ad una estremità. Sfruttando l'autoassemblaggio, i due componenti vengono infilati l'uno nell'altro; apponendo poi due tappi alle estremità libere si ottiene la struttura desiderata (Fig. 23a). Immaginando che la conformazione di partenza sia quella estesa (ciò implica che la stazione principale sia quella più vicina all'anello dello stesso componente, come in Fig. 23), l'applicazione di uno stimolo capace di disattivare la stazione principale dovrebbe causare lo spostamento degli anelli lungo i relativi assi verso la stazione secondaria, causando la contrazione del sistema. La successiva estensione verrebbe azionata da uno stimolo opposto (Fig. 23b).

Gli esperimenti mostrarono che il prototipo costruito da Sauvage, progettato per rispondere a stimoli elettrici, non funziona; probabilmente perché la molecola è nel complesso troppo rigida per subire un cambiamento strutturale così profondo. In seguito altri gruppi di ricerca, fra cui quello di Fraser Stoddart, sono riusciti a sviluppare muscoli molecolari funzionanti, basati sullo schema mostrato nella Fig. 23, controllati da stimoli chimici o luminosi (Bruns 2017). Come vedremo nel cap. IV, integrando questi muscoli molecolari in polimeri è stato possibile ottenere materiali capaci di compiere movimenti macroscopici.

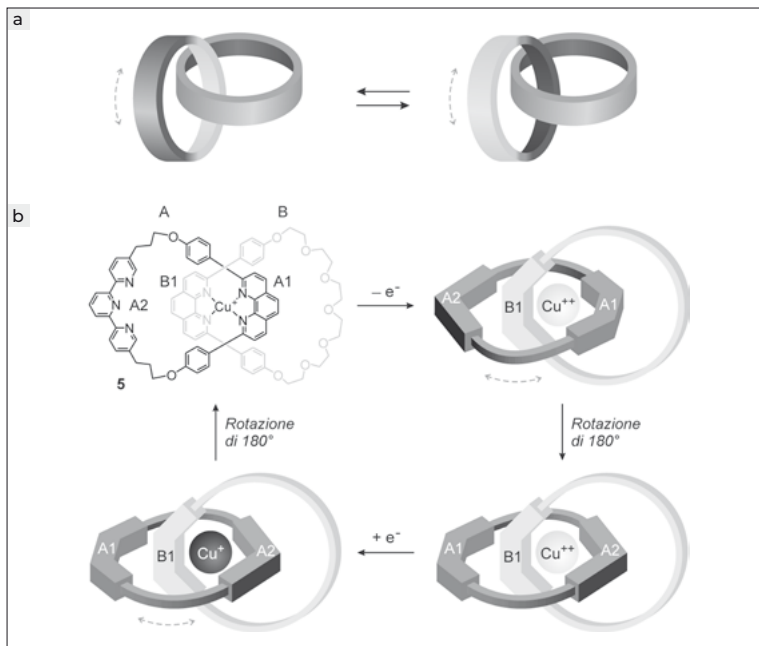
## Movimenti rotatori

### Catenani

Un catenano è un sistema formato da due (o più) molecole ad anello incatenate l'una all'altra. In esso ritroviamo il vincolo meccanico fra i componenti molecolari già visto per i rotassani. Il catenano più semplice possiede solo due anelli (Fig. 24a). In strutture di questo tipo appositamente progettate è possibile far ruotare un anello rispetto all'altro mediante un'opportuna stimolazione. Per evidenziare questo movimento, però, occorre che almeno uno dei due anelli possieda stazioni differenti, come è il caso del catenano 5 (Fig. 24b) sviluppato da Sauvage e collaboratori (Livoreil 1994).

Tale catenano è costituito dall'anello A, che contiene un sito di tipo fenantrolina (A1) e uno di tipo terpiridina (A2), e dall'anello B, che contiene soltanto un sito fenantrolina (B1). Il sistema contiene anche uno ione rame ( $\text{Cu}^+$ ), che si lega fortemente ai due siti di tipo fenantrolina (A1 e B1), costringendoli a stare vicini. Per far ruotare l'anello A rispetto a B occorre destabilizzare questa struttura, cosa che può essere ottenuta con uno stimolo elettrochimico che, togliendo un elettrone allo ione  $\text{Cu}^+$ , ne modifica le proprietà di legame. Lo ione  $\text{Cu}^{2+}$  così formato preferisce interagire con il sito terpiridina, causando una rotazione di  $180^\circ$  dell'anello A rispetto a B.

Se, a questo punto, sempre mediante uno stimolo elettrochimico, viene restituito allo ione rame l'elettrone che gli era stato precedentemente tolto, esso riacquista le sue caratteristiche iniziali. Di conseguenza, l'anello A ruota nuovamente di  $180^\circ$  rispetto a B ripristinando la struttura iniziale. Sistemi come quello appena descritto, benché molto interessanti, sono limitati dal fatto che non vi è nessuna garanzia che le due rotazioni successive di  $180^\circ$  avvengano nello stesso verso. Infatti, ammettendo che la prima rotazione (indotta dall'ossidazione di  $\text{Cu}^+$  a  $\text{Cu}^{2+}$ ) avvenga in senso orario, la rotazione successiva (indotta dalla riduzione di  $\text{Cu}^{2+}$  a  $\text{Cu}^+$ ) ha la stessa probabilità di verificarsi in senso orario o antiorario. In altre parole, catenani come 5 non possono funzionare come motori rotativi, ma si comportano piuttosto come oscillatori casuali.



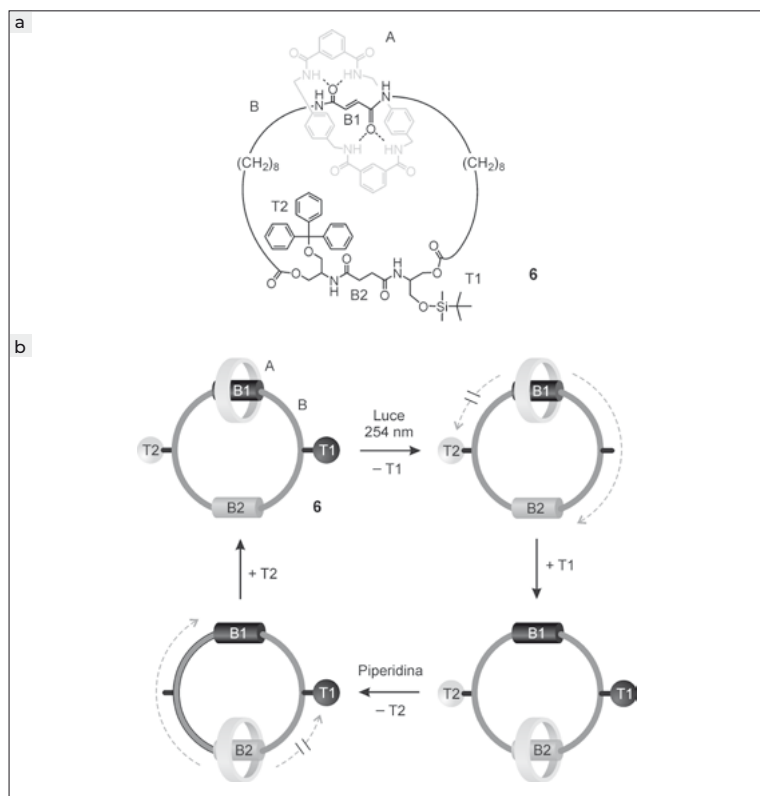
**Fig. 24.** (a) Rappresentazione schematica del movimento rotatorio di un anello molecolare rispetto all'altro in un catenano. (b) Rotazione degli anelli di un catenano azionata da energia elettrica. Il catenano **5** è costituito da due anelli, A e B, che contengono siti capaci di legare uno ione rame ( $\text{Cu}^+$ ). Inizialmente, lo ione  $\text{Cu}^+$  è legato ai siti di tipo fenantrolina A1 e B1. L'ossidazione elettrochimica dello ione rame causa la destabilizzazione della struttura iniziale e la rotazione di  $180^\circ$  dell'anello A con formazione di una struttura in cui lo ione  $\text{Cu}^{++}$  interagisce con i siti A2 e B1. Uno stimolo inverso (riduzione, che converte lo ione  $\text{Cu}^{++}$  a  $\text{Cu}^+$ ) riporta il sistema alla struttura iniziale.

Catenani come quello mostrato nella Fig. 24, tuttavia, costituiscono la base di partenza per ottenere la rotazione unidirezionale e ripetuta di un anello rispetto all'altro in risposta a stimoli esterni. Occorre aggiungere al progetto un elemento di controllo che consenta di selezionare il verso di rotazione – orario o antiorario – in ciascun movimento di  $180^\circ$ . Ciò è stato elegantemente realizzato all'Università di Edinburgo da David Leigh e col-



laboratori con il catenano **6** (Fig. 25) (Hernandez 2004). Esso è costituito da un anello più piccolo A e da un anello più grande B; lungo quest'ultimo sono posizionati, nell'ordine, la stazione principale B1, un tappo T1, la stazione secondaria B2 e un tappo T2.

Inizialmente l'anello A circonda la stazione B1; quando quest'ultima viene disattivata con uno stimolo luminoso, A cerca di raggiungere la stazione



**Fig. 25.** (a) Formula di struttura del catenano **6** e (b) rappresentazione schematica della sequenza di processi alla base della rotazione unidirezionale dell'anello A intorno all'anello B.

B2. Tale movimento, però, è possibile solo rimuovendo uno dei due tappi. Ad esempio, togliendo selettivamente T1 come mostrato in figura, l'anello A raggiunge B2 muovendosi lungo B solamente in senso orario e qui rimane bloccato, ricollocando T1. A questo punto, ripristinando la stazione B1 e rimuovendo selettivamente il tappo T2, l'anello A ritorna nella posizione iniziale muovendosi lungo B in senso orario. Un sistema del genere consente un controllo totale del moto relativo dei due anelli (rotazione unidirezionale in senso orario o antiorario, oppure oscillazione) a seconda dell'ordine con il quale vengono somministrati gli stimoli che influenzano la stazione B1 e i tappi T1 e T2. Il rovescio della medaglia è che le trasformazioni chimiche schematizzate in Fig. 25 sono piuttosto complesse da realizzare dal punto di vista pratico. Successivamente lo stesso gruppo di ricerca ha realizzato un catenano nel quale la rotazione unidirezionale è azionata da un singolo reagente chimico (Wilson 2016).

### Nanomotori rotativi azionati dalla luce

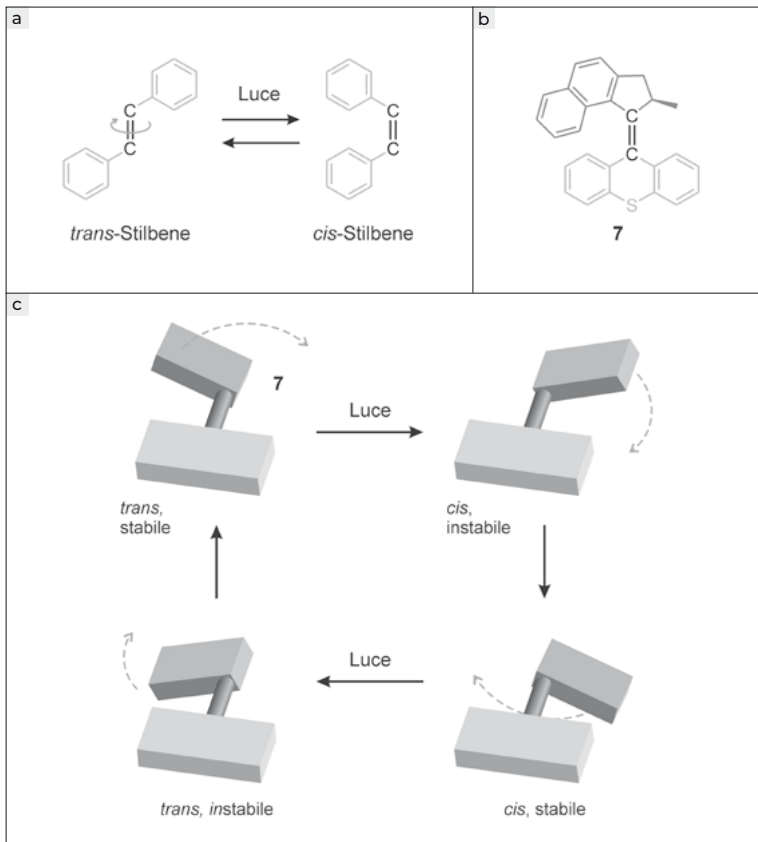
Il primo nanomotore rotativo artificiale fu sviluppato nel 1999 dal gruppo di Ben Feringa all'Università di Groningen in Olanda (Koumura 1999). Esso è azionato soltanto dalla luce ed è illustrato nella Fig. 26. Allo stesso modo dei composti aventi un gruppo  $-N=N-$  (Fig. 18), anche quelli che contengono un gruppo  $-C=C-$ , (ad esempio lo stilbene, Fig. 26a) possono esistere come isomeri *trans* e *cis*. In sistemi di questo tipo l'eccitazione luminosa di uno dei due isomeri – ad esempio, dell'isomero *trans* – può causare la rotazione di  $180^\circ$  di una delle due unità molecolari rispetto all'altra, con formazione dell'isomero *cis*. L'eccitazione di quest'ultimo può poi causare il ritorno all'isomero *trans* iniziale, tramite una successiva rotazione di  $180^\circ$ . In composti semplici come lo stilbene la direzione del moto rotatorio è casuale, per cui non è affatto detto che la trasformazione *trans*  $\rightarrow$  *cis*  $\rightarrow$  *trans* avvenga attraverso una rotazione completa (cioè di  $360^\circ$  nello stesso verso). La trasformazione *cis*  $\rightarrow$  *trans*, infatti, può comportare una rotazione di  $180^\circ$  in senso opposto a quello della trasformazione *trans*  $\rightarrow$  *cis*, come già discusso a proposito del catenano mostrato in Fig. 24.

In composti contenenti il doppio legame  $-C=C-$  opportunamente progettati, tuttavia, si può fare in modo che sia la forma *trans* che quella *cis* non siano planari, bensì distorte. Questa particolarità facilita la rotazione in un senso rispetto all'altro, rendendo così possibile ottenere una rotazione completa di un'unità rispetto all'altra con due successivi stimoli luminosi. Un esempio di questo tipo è il composto **7** rappresentato in Fig. 26b, il cui meccanismo di funzionamento è illustrato in maniera schematica in Fig. 26c. In seguito all'assorbimento di luce, la forma iniziale *trans* si trasforma in una struttura *cis* poco stabile perché distorta. Tale struttura può rilassarsi (ovvero diminuire la sua energia) spontaneamente, mantenendo la configurazione *cis*, attraverso un'ulteriore rotazione. La specie *cis* stabile così ottenuta può assorbire luce, trasformandosi nella forma *trans* distorta, che successivamente evolve nella forma *trans* stabile di partenza, completando la rotazione di  $360^\circ$ .

Negli ultimi quindici anni il funzionamento del motore molecolare **7** e di altri sistemi da esso derivati è stato studiato in grande dettaglio e in un'ampia varietà di mezzi (soluzioni, superfici, cristalli liquidi, polimeri, membrane) (Erbas-Cakmak 2015). Come vedremo nella prossima sezione, questa classe di nanomotori rotativi è stata recentemente utilizzata per costruire materiali in grado di contrarsi e di espandersi sotto il controllo della luce.

## Altre nanomacchine

Come abbiamo detto in precedenza, per motivi di spazio (e anche per non scendere troppo nel dettaglio) ci dobbiamo limitare a descrivere pochi esempi di nanomacchine, scelti per il loro valore innovativo oppure perché particolarmente rappresentativi. Dobbiamo anche ricordare, però, che dagli anni Novanta ad oggi sono stati ideati, costruiti e studiati moltissimi sistemi molecolari e supramolecolari capaci di comportarsi come macchine o motori molecolari. Fra essi vale la pena di citare quelli che utilizzano biomolecole – in particolare DNA e RNA – come componenti molecolari.



**Fig. 26.** Nanomotori rotativi. (a) Molecole che posseggono il gruppo  $-\text{C}=\text{C}-$ , come lo stilbene, possono esistere in due forme strutturalmente diverse – *trans* e *cis* – interconvertibili mediante stimolazione luminosa. (b) La molecola **7** è più complicata, ma è dello stesso tipo dello stilbene; pertanto, può anch'essa esistere nelle forme *trans* e *cis*. Il legame in grassetto è proiettato al di sopra del piano del foglio. (c) Grazie ad una accurata progettazione, nella specie **7** l'assorbimento di due fotoni di luce causa la rotazione di  $360^\circ$  di una delle due unità rispetto all'altra. Poiché la rotazione unidirezionale può essere ripetuta più volte mediante l'assorbimento di ulteriori fotoni, **7** funziona come un nanomotore rotativo azionato dalla luce.

Lo sviluppo di questa categoria di nanomacchine artificiali è strettamente legato a un settore di ricerca in rapidissima espansione: quello della nanotecnologia del DNA. Nei primi anni Ottanta del secolo scorso, alcuni scienziati (in particolare Ned Seeman all'Università di New York) capirono che le molecole di DNA potevano essere usate per costruire nanostrutture in maniera controllata. Le proprietà chimiche delle molecole di DNA possono essere accuratamente programmate scegliendo la sequenza delle basi (adenina, guanina, citosina e timina). Esse possono esistere come molecole singole o accoppiarsi per formare la celebre doppia elica, o altre strutture differenti. Esiste un elevato numero di enzimi capaci di *tagliare* e *cucire* molecole di DNA con grande precisione. Queste ed altre caratteristiche strutturali e funzionali del DNA hanno consentito di ottenere nanostrutture di elevatissima complessità, come gli oramai famosi *origami*.

Gli scienziati interessati alle nanostrutture artificiali di DNA hanno capito ben presto che esse potevano essere modificate in risposta a stimoli esterni, ovvero potevano comportarsi come macchine molecolari. Nella maggior parte dei casi gli stimoli impiegati sono rappresentati sempre da molecole di DNA, ma è possibile utilizzare anche ioni, piccole molecole, proteine (enzimi) oppure stimoli luminosi o elettrici. Il funzionamento di queste nanomacchine è troppo complesso per poter essere descritto rapidamente in questa sede. Basti sapere che con il DNA sono stati realizzati, alla nanoscala, interruttori, porte logiche, memorie, pinze, motori lineari e rotativi, fino a veri e propri robot programmabili, capaci di spostarsi e manipolare oggetti nanometrici eseguendo istruzioni impartite dall'esterno (Thubagere 2017). Nonostante il valore scientifico di tali risultati, la notevole complessità e il costo molto elevato di questi sistemi li ha, per il momento, relegati a curiosità di laboratorio. Sono tuttavia in corso svariate sperimentazioni per applicazioni pratiche, legate soprattutto allo sviluppo di sistemi per il rilascio mirato di farmaci.

# UNO SGUARDO AL FUTURO

### **Nanomacchine: per fare cosa?**

Abbiamo visto che negli organismi viventi le macchine biomolecolari svolgono in maniera puntuale ed incessante un'ampia varietà di funzioni. Il ruolo cruciale affidato dalla Natura a questi minuscoli congegni è una dimostrazione più che convincente della loro utilità. Molti scienziati prevedono che le macchine molecolari artificiali porteranno ad applicazioni innovative in molti settori della tecnologia e della medicina. Si può pensare, ad esempio, che con le nanomacchine potremo costruire materiali le cui proprietà si adattano alle condizioni esterne, plastiche capaci di piegarsi a comando, nanoattuatori meccanici, memorie e processori ultraminiaturizzati, sonde nanometriche in grado di diagnosticare malattie, farmaci intelligenti che si attivano soltanto nel posto giusto al momento giusto. Perché allora, nonostante i notevoli progressi compiuti nella costruzione di macchine molecolari, esse non sono ancora entrate nella nostra vita di tutti i giorni?

Innanzitutto occorre ricordare che le macchine biomolecolari sono sistemi estremamente sofisticati, frutto di processi evolutivi durati milioni di anni. Allo stato attuale non è possibile riprodurre in laboratorio nanomacchine di complessità strutturale e funzionale paragonabile a quelle naturali. Bisogna anche considerare, tuttavia, che la ricerca scientifica e tecnologica progredi-

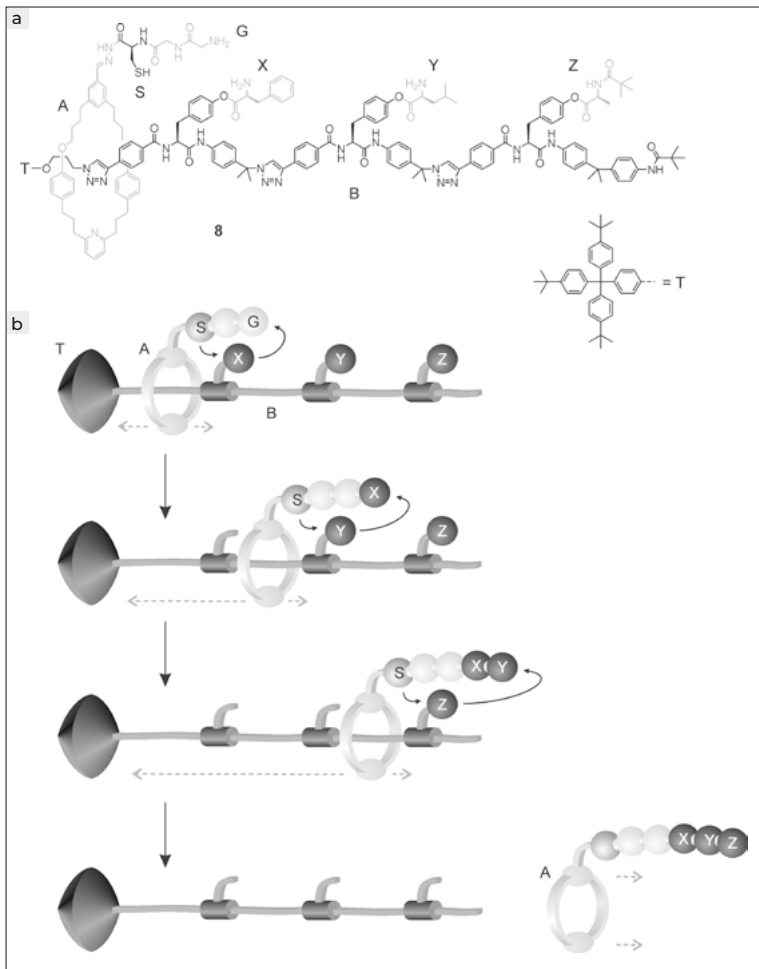
sce con grande velocità: ad esempio, le macchine molecolari che sappiamo costruire oggi sarebbero state praticamente impensabili solo trent'anni fa. Dopo aver affrontato numerose questioni fondamentali sia concettuali che pratiche, la ricerca sulle nanomacchine è entrata in una fase di maturità, nella quale l'attenzione degli scienziati si sta spostando dalla dimostrazione della validità di un'idea (*proof of principle*) alla costruzione di dispositivi utili, in grado di funzionare nel mondo reale. In questa sezione descriveremo alcuni studi recenti che mostrano come le macchine molecolari artificiali, adeguatamente organizzate fra loro e/o interfacciate con l'ambiente circostante, sono capaci di svolgere funzioni di varia natura. I risultati di questi esperimenti fanno sperare che in un futuro non troppo lontano le nanomacchine potrebbero davvero innescare una nuova rivoluzione industriale.

## **Macchine molecolari per fare le molecole**

Uno dei compiti principali delle macchine molecolari naturali è la produzione di altre molecole. Gli esempi più importanti di questo tipo di nanomacchine sono le DNA polimerasi, che si occupano della replicazione delle molecole di DNA, e i ribosomi, nei quali vengono fabbricate le proteine (Goodsell 2009).

Nel 2013 David Leigh e i suoi collaboratori all'Università di Manchester, nel Regno Unito, sono riusciti a costruire una macchina molecolare capace di sintetizzare una catena di tre amminoacidi (tripeptide), secondo una sequenza prestabilita e programmata nella macchina stessa (Lewandowski 2013). Nonostante il sistema sia molto sofisticato e sfrutti una complessa serie di reazioni chimiche, è possibile, tralasciando i dettagli, spiegarne il funzionamento in maniera piuttosto semplice come schematizzato nella Fig. 27.

Il rotassano **8** (Fig. 27a) è composto da un anello molecolare A, sul quale si trovano un sito catalitico (S) e un sito di aggancio (G) che possono reagire con un amminoacido, e da un componente filiforme rigido B, tappato (T) ad una estremità, lungo il quale si trovano tre diversi amminoacidi (X, Y e Z) in un ordine prestabilito. Poiché gli amminoacidi sono ingombranti, essi





costituiscono dei “fermi” per il moto di traslazione dell’anello A lungo il filamento B. Inizialmente, dunque, l’anello A può spostarsi lungo il filamento per via del moto Browniano solamente fra il tappo T e l’amminoacido X (Fig. 27b). Quanto l’anello giunge nelle vicinanze di X, il sito S, rompendo e formando legami chimici, trasferisce l’amminoacido X dal componente B al sito di aggancio G dell’anello. Una volta rimosso X dal filamento, l’anello A, spostandosi lungo il filamento, può raggiungere l’amminoacido Y; quando ciò accade, si ripete il processo descritto in precedenza e l’amminoacido Y viene trasferito dal filamento all’anello. Successivamente, quando anche il terzo e ultimo amminoacido (Z) è stato trasferito con le stesse modalità, l’anello può separarsi dal filamento e il tripeptide sintetizzato dalla macchina molecolare può essere isolato (Fig. 27b).

Questo sistema è infinitamente più semplice e molto meno efficiente di un ribosoma. Bisogna però considerare che è mille volte più piccolo ed è completamente sintetico. Un giorno, forse, le industrie chimiche si serviranno di macchine molecolari per preparare farmaci o altre sostanze utili. Si può anche ipotizzare che nanomacchine capaci di preparare biomolecole direttamente all’interno dell’organismo potrebbero essere utilizzate per correggere disfunzioni di tipo biochimico, quali deficit di vitamine o proteine, evitando l’insorgere di malattie.

## **Memorie binarie ultraminiaturizzate**

Le macchine molecolari artificiali discusse negli esempi sopra riportati sono interessanti non solo per il loro aspetto meccanico, ma anche dal punto di vista “informatico”. Esse, infatti, possono esistere in due stati distinti e convertibili mediante impulsi esterni di natura luminosa, chimica o elettrica. Ad esempio, nei rotassani delle Figure 20 e 21 l’anello può stare lungo il filo nella stazione di sinistra o in quella di destra. Anche i sistemi rappresentati nelle Figure da 22 a 24 sono bistabili. Su di essi, dunque, si possono *scrivere* informazioni secondo una logica binaria. Lo stato in cui si trova il sistema, d’altra parte, si può *leggere* facilmente poiché alcune sue proprietà (ad esem-

pio, assorbimento o emissione di luce di specifica lunghezza d'onda) cambiano drasticamente nel passaggio da uno stato all'altro.

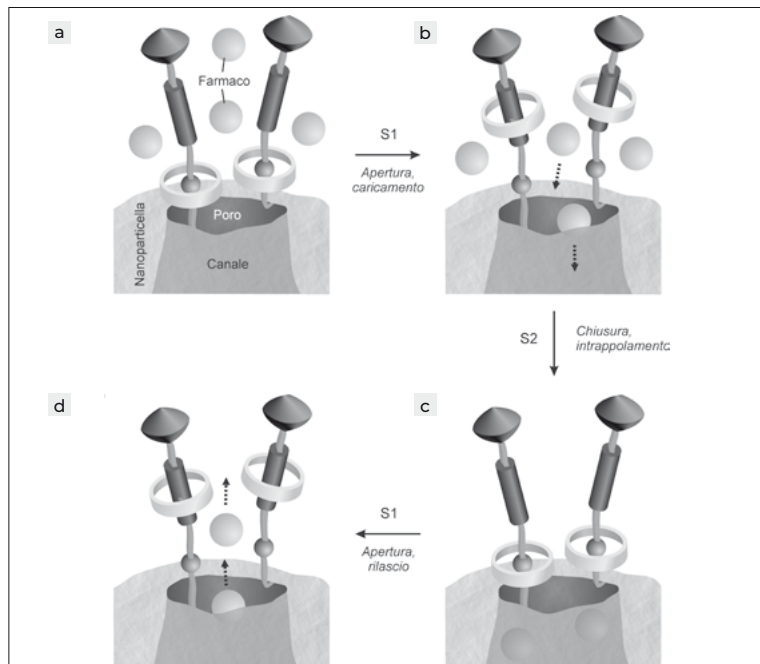
Jim Heath del California Institute of Technology, in collaborazione con Fraser Stoddart, ha utilizzato rotassani e catenani bistabili per costruire memorie elettroniche allo stato solido (Green 2007). In questo studio i ricercatori hanno sfruttato metodi di miniaturizzazione *top down* per fabbricare i contatti elettrici degli elementi di memoria; questi ultimi, però, sono costituiti da macchine molecolari ottenute mediante un approccio *bottom up*. In breve, la posizione dell'anello lungo il filamento del rotassano, che dipende dalla differenza di potenziale elettrico applicata ai contatti, determina la conducibilità elettrica della giunzione. Pertanto la memoria può essere scritta variando il potenziale elettrico applicato, mentre la lettura è affidata ad una misura di conducibilità.

Grazie alla fabbricazione di contatti elettrici di spessore inferiore a 100 nm, è stato possibile costruire elementi di memoria contenenti non più di 100 molecole di rotassano, raggiungendo l'incredibile densità di  $10^{11}$  bit per  $\text{cm}^2$  (Green 2007). Alcuni scienziati vedono in queste ed in altre ricerche collegate i primi passi verso la costruzione di una nuova generazione di computer (computer chimici) che, basandosi su componenti di dimensioni nanometriche, potrebbero offrire prestazioni molto superiori a quelle dei calcolatori oggi in uso. La cosa, forse, non stupisce più di tanto, se si pensa alle capacità di quello speciale, forse inimitabile, computer chimico che è il nostro cervello.

## **Nanovalvole: i farmaci diventano intelligenti**

Per massimizzare l'efficacia terapeutica e minimizzare gli effetti collaterali, un farmaco dovrebbe idealmente agire all'interno dell'organismo solo dove e quando è necessario. Purtroppo nella realtà i farmaci non si comportano in questo modo: spesso non riescono a raggiungere l'obiettivo, magari perché vengono degradati dal sistema immunitario; oppure attaccano anche i tessuti sani. In alcuni casi il principio attivo permane troppo

a lungo nell'organismo, causando reazioni avverse; in altri casi esso resta in circolo per un tempo troppo breve per risultare efficace. Un modo per ovviare a questi inconvenienti è quello di utilizzare sistemi di trasporto e rilascio controllato del farmaco (*drug delivery*). Tali sistemi sono sostan-



**Fig. 28.** Schema di funzionamento di un sistema per il trasporto e rilascio molecolare controllato basato su nanoparticelle, ovvero nanoparticelle di silice porosa modificate con navette molecolari. (a) Nella situazione iniziale gli anelli molecolari delle navette si trovano sulla stazione principale, che è vicina al poro. La valvola è dunque chiusa, e l'accesso di eventuali molecole di farmaco ai canali vuoti è precluso. (b) Lo stimolo S1 disattiva la stazione principale delle navette, causando lo spostamento degli anelli lontano dalla superficie ed aprendo i pori. Le molecole di farmaco possono penetrare nei canali della nanoparticella. (c) Lo stimolo S2 ripristina la stazione principale, chiudendo la valvola; le molecole rimangono intrappolate nella nanoparticella. (d) La successiva applicazione dello stimolo S1 provoca il rilascio del farmaco.

zialmente dei composti, o insiemi di composti, in grado di ospitare la molecola del farmaco, trasportarla nell'organismo e rilasciarla nel luogo opportuno e alla velocità giusta. Lo sviluppo di sistemi di trasporto e rilascio controllato efficienti, versatili e selettivi è indubbiamente uno dei temi di punta della ricerca farmacologica.

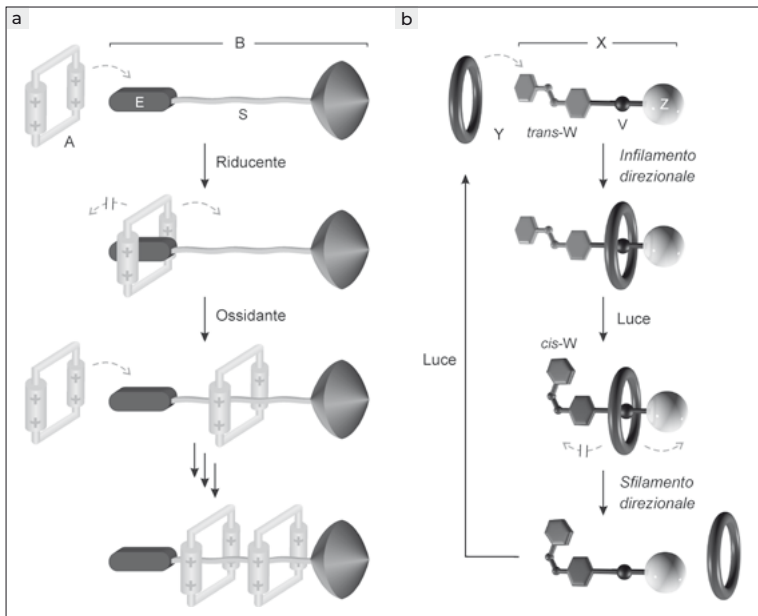
Le nanoparticelle di silice porosa sono interessanti in questo contesto perché possiedono al loro interno canali nei quali possono essere ospitate piccole molecole; inoltre sono stabili, biocompatibili, atossiche e facili da preparare. Per effettuare il rilascio controllato, però, è necessario disporre di una strategia che consenta di intrappolare il farmaco nella nanoparticella e di farlo uscire in seguito all'azione di uno stimolo endogeno (ad esempio un marcatore tumorale) o esterno (ad esempio la luce). Questo risultato è stato ottenuto sfruttando il movimento di macchine molecolari per aprire e chiudere l'ingresso dei pori che mettono in comunicazione i canali interni con la superficie della nanoparticella (Bruns 2017).

Come mostrato schematicamente nella Fig. 28, navette molecolari simili a quella descritta nella Fig. 20 sono state legate chimicamente alla superficie delle nanoparticelle, in prossimità dei pori. Gli esperimenti hanno dimostrato che i pori possono essere aperti e chiusi spostando gli anelli dei rotassani rispettivamente lontano e vicino rispetto all'ingresso dei pori stessi. La nanoparticella funzionalizzata con le macchine molecolari si comporta pertanto come una specie di valvola nanometrica (Fig. 28). Le proprietà di queste nanovalvole possono essere regolate modificando parametri strutturali come la lunghezza del connettore fra il rotassano e la superficie, la distanza fra le stazioni della navetta e la posizione iniziale dell'anello mobile. Mediante questo approccio sono state costruite nanovalvole comandate da stimoli luminosi, enzimatici o ionici (ad esempio variazioni di pH), capaci di ospitare e rilasciare molecole di vario tipo, fra cui complessi metallici, specie fluorescenti e farmaci antitumorali. Anche se siamo ancora molto lontani dal *Viaggio allucinante* di Asimov, queste ricerche danno un'idea delle potenzialità offerte dalle macchine molecolari in campo medico.

## Macchine molecolari per convertire l'energia (solare)

Nel cap. II abbiamo descritto il funzionamento dell'ATP sintasi (Fig. 13). Questa nanomacchina sfrutta la differenza di concentrazione di ioni idrogeno fra due soluzioni separate da una membrana per produrre ATP, una sostanza ad alto contenuto energetico. In pratica, quindi, converte una forma di energia chimica in un'altra. L'impiego di macchine molecolari artificiali per trasformare e immagazzinare energia non è solo interessante dal punto di vista concettuale, ma anche potenzialmente molto importante dal punto di vista applicativo. Alcuni passi significativi in questa direzione sono stati compiuti nel 2015 dal gruppo di Fraser Stoddart alla Northwestern University (USA) e nel nostro laboratorio all'Università di Bologna. Con un'abile progettazione, Stoddart e collaboratori hanno costruito un filamento molecolare B costituito da un'estremità E capace di infilare e trasferire anelli molecolari A in maniera unidirezionale sfruttando una reazione chimica, una porzione filiforme S priva di stazioni per gli anelli ed un tappo terminale T (Fig. 29a). In seguito a processi di riduzione e ossidazione, causati da reagenti aggiunti alla soluzione in cui si trova la macchina molecolare, gli anelli vengono sospinti lungo il filamento e trasferiti nella porzione filiforme S che funge da "serbatoio", dove rimangono intrappolati (Cheng 2015). Un sistema del genere si comporta come una vera e propria pompa molecolare che converte l'energia della reazione di ossidoriduzione in un'altra forma di energia chimica, rappresentata dall'elevata concentrazione di anelli molecolari nel serbatoio.

Nello stesso periodo nel nostro laboratorio abbiamo costruito una pompa molecolare che sfrutta l'energia luminosa (Ragazzon 2015). Il sistema (Fig. 29b) è costituito da una soluzione contenente filamenti molecolari X e anelli molecolari Y. Il filamento X contiene un'unità  $-N=N-$  (W) – che può cambiare forma (da *trans*, lineare, a *cis*, piegata; si veda la Fig. 18) in seguito all'assorbimento di fotoni di luce, una stazione V per l'anello e un gruppo terminale ingombrante Z. Quando il componente W è nella forma *trans* lineare, l'anello passa sul filamento attraversando W per raggiungere la



**Fig. 29.** Pompe molecolari per la conversione dell'energia alla scala nanometrica. (a) Un sistema che utilizza l'energia di una reazione chimica di ossidoriduzione per "concentrare" anelli molecolari in un "serbatoio" molecolare, ottenendo così una situazione ad elevato contenuto energetico. (b) Una pompa molecolare azionata dalla luce. Gli anelli molecolari passano unidirezionalmente ed in maniera continua attraverso il filamento molecolare sotto l'azione di una sorgente luminosa continua, come una comune lampada o il Sole.

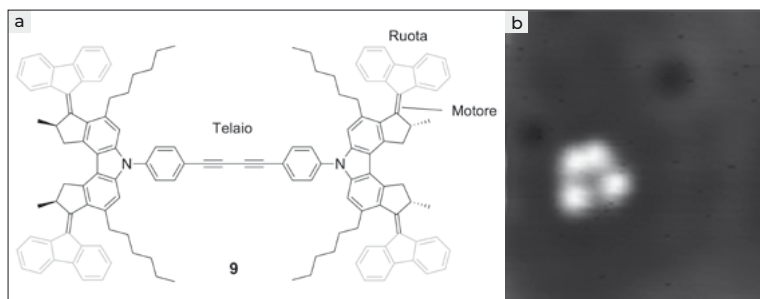
stazione V. In seguito all'assorbimento di un fotone di luce blu, l'unità W passa alla forma *cis* molto più ingombrante; di conseguenza l'anello deve abbandonare il filamento attraversando l'estremità Z. Il successivo arrivo di un altro fotone, uguale al precedente, ripristina la forma *trans* dell'unità W, chiudendo il ciclo. Tale sequenza di processi, e il conseguente transito unidirezionale dell'anello rispetto al filamento, si ripete finché la soluzione è illuminata con luce blu. Va sottolineato che il congegno molecolare, allo stato attuale, dissipa l'energia luminosa senza convertirla in una forma utile,

perché gli anelli vengono trasferiti nella stessa soluzione dalla quale sono prelevati. Esso, tuttavia, è potenzialmente in grado di trasformare l'energia solare in energia chimica, se si fa in modo che gli anelli vengano trasferiti fra compartimenti distinti, come nel caso del sistema della Fig. 29a.

Naturalmente la costruzione di macchine molecolari che consentano di sfruttare l'energia solare non è dietro l'angolo. Ci sono molti problemi complessi da risolvere; non ultimo, quello di come utilizzare l'energia chimica accumulata dalle nanomacchine. Il problema è davvero affascinante: si tratta di realizzare una fotosintesi artificiale, che però funziona in maniera profondamente diversa rispetto alla fotosintesi nelle piante e nei batteri. Dato che il futuro della nostra civiltà dipende dalla soluzione del problema energetico, la sfida è troppo importante per non essere raccolta.

## Un nanoveicolo 4x4

Finora abbiamo descritto macchine molecolari artificiali il cui funzionamento è stato osservato misurando proprietà collettive, ovvero determinate da un numero molto grande (molti miliardi di miliardi) di molecole,



**Fig. 30.** (a) Formula di struttura semplificata del nanoveicolo **9**. I legami in grassetto sono proiettati al di sopra del piano del foglio, mentre quelli tratteggiati sono sotto il piano. (b) Immagine di una singola molecola di **9** depositata su una superficie di rame, ottenuta con un microscopio a scansione a effetto tunnel in condizioni di alto vuoto a  $-266\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Figura riprodotta per gentile concessione da *Nature*, vol. 479, pp. 208-211 © 2011 Springer Nature.

tipicamente contenute in una soluzione. Abbiamo anche visto, però, che al giorno d'oggi, con tecniche opportune, si possono vedere molecole singole (Figg. 3 e 4). La domanda che sorge spontanea è dunque: possiamo azionare e osservare il movimento di *una sola* macchina molecolare?

A questo proposito, un team di chimici (Ben Feringa e collaboratori all'Università di Groningen) e di fisici (Karl-Heinz Ernst e collaboratori presso il laboratorio federale svizzero per la scienza e la tecnologia dei materiali) ha compiuto un'impresa scientifica davvero spettacolare. I chimici hanno costruito un vero e proprio nanoveicolo (composto **9**, Fig. 30a), costituito da quattro motori rotativi del tipo rappresentato nella Fig. 26 montati su un telaio rigido (Kudernac 2011). I fisici hanno poi depositato singole molecole di **9** su una superficie di rame in condizioni di alto vuoto e a bassissima temperatura ( $-266\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) e le hanno osservate con un microscopio a scansione a effetto tunnel (STM).

Al microscopio STM il nanoveicolo appare come un oggetto a quattro lobi; ciascuno di essi rappresenta un motore molecolare (Fig. 30b). Utilizzando la sonda del microscopio, i ricercatori hanno applicato un potenziale elettrico al nanoveicolo, tale da azionare i motori rotativi (che invece in soluzione vengono messi in moto dalla luce; si veda la Fig. 26); dopo di che, hanno nuovamente registrato l'immagine della molecola. Alcuni dei nanoveicoli osservati si sono spostati direzionalmente sulla superficie, coprendo una distanza di sei nanometri dopo dieci impulsi di eccitazione. Questo comportamento è spiegabile soltanto ammettendo che la propulsione sia dovuta all'interazione fra la superficie metallica e le ruote del nanoveicolo messe in rotazione dallo stimolo elettrico. Poiché ogni ruota è collegata ad un motore indipendente, ci troviamo di fronte ad un nanoveicolo  $4 \times 4$ .

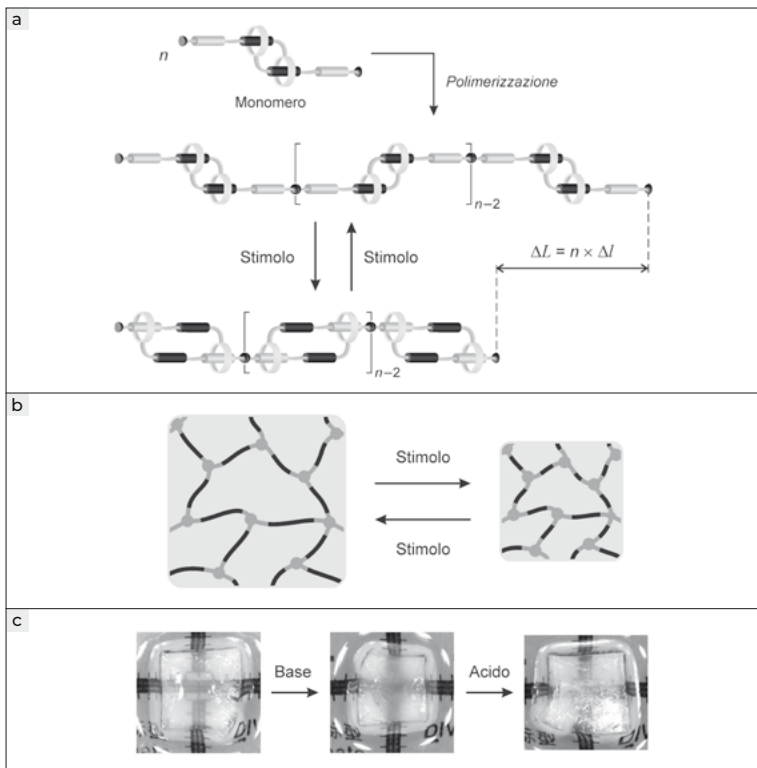
Questo studio rappresenta senza dubbio una pietra miliare nel campo delle macchine molecolari artificiali, non solo per il suo contenuto scientifico, ma anche per l'elevato valore simbolico e l'impatto sull'immaginazione delle persone. Non è un caso che il nanoveicolo sia stato messo in evidenza nel poster del Premio Nobel per la Chimica 2016 (Fig. 17).



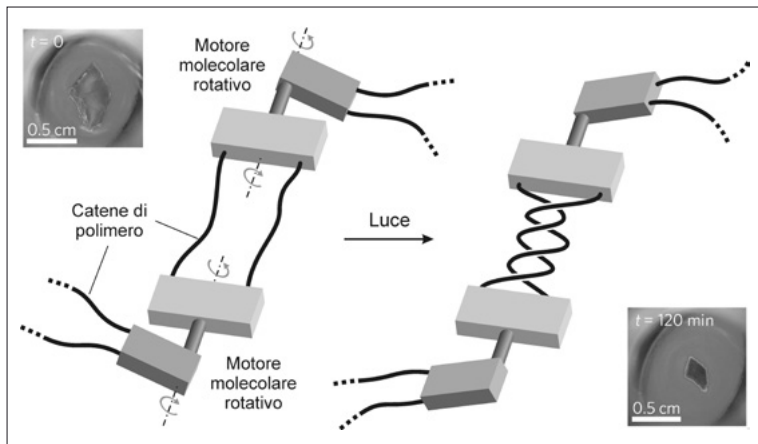
## Muscoli artificiali

Nei muscoli scheletrici i motori molecolari di miosina sono organizzati, in numero enorme, secondo una precisa struttura gerarchica (Fig. 10). Molte molecole di miosina formano filamenti, i quali, insieme ai filamenti di actina, costituiscono il sarcomero. Molti sarcomeri, collegati uno dopo l'altro, danno luogo a miofibrille che, a loro volta, sono associate in fasci, e così via a salire fino al muscolo macroscopico. L'azione concertata di miliardi di miliardi di molecole di miosina, ciascuna delle quali sviluppa una forza di pochi millesimi di miliardesimi di Newton, è più che sufficiente a sollevare, ad esempio, il libro che state leggendo. Tale osservazione contiene un messaggio importante: con le nanomacchine si può compiere lavoro meccanico nel nostro mondo. Ciò che occorre fare è inserire un numero molto grande di nanomacchine in una struttura organizzata, tale che esse possano essere stimolate simultaneamente e che i loro singoli effetti meccanici si sommino l'uno all'altro. In pratica, bisogna costruire un sistema capace di amplificare il movimento dalla scala nanometrica a quella macroscopica.

Una strategia intelligente per raggiungere questo obiettivo è combinare le macchine molecolari con la chimica dei polimeri. I polimeri sono molecole di peso elevato – tipicamente da qualche centinaio a qualche migliaio di volte quello della molecola d'acqua – ottenute unendo fra loro molecole più piccole (i *monomeri*), di solito tutte dello stesso tipo o molto simili fra loro. Fra i polimeri presenti in Natura vi sono le proteine (o polipeptidi, ottenuti unendo fra loro gli amminoacidi, Fig. 9), gli acidi nucleici come il DNA e l'RNA e i polisaccaridi come l'amido e la cellulosa. I polimeri sintetici, più comunemente noti come materie plastiche, sono fra le innovazioni tecnologiche più importanti del secolo scorso e comprendono materiali con cui abbiamo a che fare continuamente, come polietilene, polivinilcloruro (PVC), polistirene, poliesteri (PET, policarbonato) e poliammidi (Nylon, Kevlar). Dalla ripetizione di molti monomeri (polimerizzazione) si possono ottenere macromolecole lineari, costituite da un'unica



**Fig. 31.** (a) In un polimero lineare costruito utilizzando muscoli molecolari basati su rotassani doppi come monomeri, la contrazione ed estensione simultanea dei monomeri, causata da stimoli esterni, può produrre un effetto su scala più grande. Se la macromolecola è abbastanza rigida, la sua variazione di lunghezza ( $\Delta L$ ) è proporzionale al numero di monomeri ( $n$ ) e all'entità della loro contrazione/estensione ( $\Delta l$ ). (b) Rappresentazione schematica della contrazione ed espansione di un frammento di polimero ramificato contenente muscoli molecolari (in nero) nelle catene. (c) Fotografie di un frammento macroscopico di polimero ramificato, del tipo rappresentato in (b), che mostrano la diminuzione di volume del materiale quando viene immerso in una soluzione basica; il volume iniziale viene ripristinato in seguito al trattamento con una soluzione acida. Figura adattata per gentile concessione da *Journal of the American Chemical Society*, vol. 139, pp. 14825-14828 © 2017 American Chemical Society.



**Fig. 32.** In un polimero ramificato contenente motori molecolari rotativi simili a 7 (Fig. 26), la rotazione dei nanomotori indotta dalla luce causa l'attorcigliamento delle catene del polimero e la conseguente contrazione macroscopica del materiale. Le fotografie mostrano un frammento di polimero all'inizio dell'esperimento (in alto a sinistra) e dopo due ore di irradiazione con luce ultravioletta (in basso a destra). Fotografie riprodotte per gentile concessione da *Nature Nanotechnology*, vol. 10, pp. 161-165 © 2015 Springer Natur.

catena di monomeri, oppure macromolecole ramificate, nelle quali diverse catene di monomeri sono collegate fra loro in vari punti.

In termini generali si può pensare di utilizzare una macchina molecolare come monomero per la costruzione di un polimero. Ad esempio il gruppo di ricerca guidato da Nicolas Giuseppone all'Università di Strasburgo è riuscito ad ottenere un polimero lineare (Fig. 31a) usando come unità ripetitive muscoli molecolari artificiali basati su rotassani doppi (Fig. 23). Gli esperimenti hanno dimostrato che le catene del polimero, contenenti circa duemila monomeri, cambiano la loro lunghezza di alcuni micrometri in risposta alla stimolazione delle nanomacchine con acidi e basi, dimostrando l'amplificazione del moto molecolare (Fig. 31a). Più recentemente, applicando la medesima strategia, Giuseppone e collaboratori hanno costruito un polimero ramificato nel quale la distanza fra i punti di rami-

ficazione può essere variata a comando grazie ai muscoli molecolari (Fig. 31b). Come mostrato in Fig. 31c, un frammento di questo polimero si restringe quando viene esposto ad una soluzione basica, che causa il passaggio dei muscoli molecolari dalla forma espansa a quella contratta. Dopo il successivo trattamento con una soluzione acida il frammento riacquista la dimensione originaria (Goujon 2017). Esistono anche sistemi di struttura simile che utilizzano la luce come fonte di energia per il movimento. Altrettanto affascinanti e promettenti sono i risultati ottenuti in polimeri ramificati nei quali sono stati inseriti nanomotori rotativi del tipo mostrato nelle Figure 26b e c. Come rappresentato schematicamente nella Fig. 32, irradiando il materiale con luce ultravioletta si aziona la rotazione dei motori molecolari e, di conseguenza, le catene polimeriche si attorcigliano. Tale profondo cambiamento strutturale, che interessa tutta la porzione illuminata del materiale, ne causa la contrazione su scala macroscopica (Li 2015). È interessante notare che un polimero del genere è in grado di immagazzinare parte dell'energia luminosa incidente in energia chimica, associata all'aggrovigliamento delle catene. Il sistema rappresentato nella Fig. 32 è stato recentemente modificato inserendo nelle ramificazioni, oltre ai motori rotativi, anche opportuni dissipatori molecolari che consentono lo svolgimento delle catene aggrovigliate e il rilascio dell'energia accumulata. Plastiche che funzionano come attuatori meccanici, basate su motori molecolari, sono oggi una realtà. Il prossimo passo è quello di studiarne le possibili applicazioni pratiche in settori come i dispositivi biomedicali o la robotica.



## CONCLUSIONE

Grazie a milioni di anni di evoluzione, la Natura ha costruito congegni e macchine molecolari capaci di svolgere funzioni complesse ed essenziali per la vita degli organismi. Sono passati solamente centocinquant'anni, invece, dalla nascita della Tavola Periodica degli elementi, icona della chimica. Circa sessant'anni fa Richard Feynman iniziava a parlare (per scherzo) di nanotecnologia e meno di quarant'anni fa veniva inventato il microscopio a scansione a effetto tunnel, che consente di vedere e manipolare molecole singole.

Da circa tre decenni i chimici hanno iniziato a progettare, costruire e studiare nanomacchine artificiali. Dapprima hanno sviluppato sistemi molto semplici e rudimentali; poi, una volta compresi i principi fondamentali che regolano il movimento degli oggetti alla scala dei nanometri ed acquisiti i necessari strumenti modellistici e sperimentali, sono passati alla realizzazione di dispositivi più sofisticati. I ricercatori stanno ora imparando ad integrare le macchine molecolari in strutture organizzate e a farle interagire in maniera opportuna con l'ambiente in cui si trovano, così da ottenere funzioni utili. Anche se i sistemi studiati finora sono enormemente meno complessi e con prestazioni assai modeste rispetto alle nanomacchine naturali, le ricerche degli ultimi anni dimostrano che con le macchine molecolari artificiali si possono elaborare informazioni, convertire l'energia, sintetizzare altre molecole, veicolare farmaci e costruire attuatori meccanici. Vale la pena citare a questo proposito la riflessione conclusiva contenuta nella motivazione del Premio Nobel per la Chimica 2016:

Rispetto alle macchine che hanno cambiato il nostro mondo dopo la rivoluzione industriale del Diciannovesimo secolo, le macchine molecolari sono ancora in una fase di crescita. Tuttavia, così come all'inizio il mondo rimase scettico di fronte ai primi motori elettrici e alle macchine a vapore, esiste il potenziale per un simile sviluppo

dirompente delle macchine molecolari. In un certo senso siamo agli albori di una nuova rivoluzione industriale del Ventunesimo secolo; il futuro mostrerà come le macchine molecolari possono diventare parte integrante delle nostre vite. I progressi compiuti hanno anche portato ai primi passi verso la creazione di macchine davvero programmabili e si può prevedere che la *robotica molecolare* diventerà una delle prossime aree scientifiche principali (Ramström 2016).

Se al momento possiamo ipotizzare che nel prossimo futuro le macchine molecolari potranno essere usate in pratica in alcuni settori della tecnologia e della medicina, forse le applicazioni più innovative sono ancora oltre la portata della nostra immaginazione. A parte questi aspetti certamente importanti, la ricerca sulle macchine molecolari ha già molti meriti sul piano scientifico e culturale. Innanzitutto essa ha risvegliato la curiosità, acuito l'ingegno e stimolato la creatività degli scienziati (in particolare dei chimici), molti dei quali hanno scoperto di essere, di fatto, dei veri e propri ingegneri molecolari.

In secondo luogo, poiché lo studio delle macchine molecolari coinvolge settori della chimica e della biologia, ma anche della fisica, della matematica, dell'ingegneria e della medicina, scienziati di discipline diverse, anche apparentemente lontane fra loro, hanno cominciato a parlarsi – cosa niente affatto scontata e banale – e ad interagire. Queste collaborazioni “non convenzionali” consentiranno di affrontare sfide importanti, sia ai confini fra le discipline che al loro interno. Nel risolvere problemi aperti ne verranno individuati anche di nuovi, alimentando così il circolo virtuoso alla base del progresso scientifico e culturale, nel quale curiosità, ricerca e scoperta si susseguono senza soluzione di continuità. Lo scienziato è una persona fortunata perché lavora in questo ciclo che nessuno può interrompere: ci sarà sempre qualcosa di nuovo da scoprire, succederà sempre qualcosa di inaspettato, qualcuno avrà sempre una nuova idea. Proprio per questo lo scienziato è anche una persona umile: sa che il mondo è un mistero che lo sovrasta. Joseph Priestley, il primo scienziato ad indagare sulla fotosintesi, espresse questa condizione in maniera egregia:

Più grande è il cerchio di luce, più grande è il margine dell'oscurità entro cui il cerchio è confinato. Ma ciò nonostante, più luce facciamo, più grati dobbiamo essere, perché ciò significa che abbiamo un maggior orizzonte da contemplare. Col tempo i confini della luce si estenderanno ancor più; e dato che la Natura divina è infinita, possiamo attenderci un progresso senza fine nelle nostre indagini su di essa: una prospettiva sublime e insieme gloriosa.

Va infine ricordato che ricerche di frontiera come quella sulle nanomacchine sono quasi sempre condotte in collaborazione fra laboratori di diversi paesi in varie parti del mondo. Fra le attività umane, la ricerca scientifica è fra quelle da più tempo e più estesamente globalizzate. Nella scienza circolano con grande libertà su scala planetaria non solo le idee, ma anche le persone. Nei nostri laboratori, ad esempio, hanno lavorato e lavorano ricercatori europei, americani, indiani, iraniani, cinesi, giapponesi, australiani. Si tratta di una globalizzazione indubbiamente positiva, che ha un valore particolare in un periodo storico come quello che stiamo attraversando, caratterizzato dalla chiusura delle frontiere e dalla costruzione di muri.

Gli scienziati, proprio per la loro posizione di osservatori privilegiati del mondo, sono chiamati ad operare per il progresso non solo scientifico, ma anche sociale ed economico, dell'umanità, nonché per la salvaguardia dell'ambiente. Uno scienziato responsabile, insomma, dovrebbe assicurarsi – o per lo meno preoccuparsi – che ciò che fa sia usato per scopi pacifici e non per la guerra, per diminuire la povertà e non per aumentare i privilegi, per proteggere il nostro fragile pianeta e non per distruggerlo. Albert Einstein diceva: «La preoccupazione per il destino dell'umanità deve essere sempre al centro di qualsiasi impresa scientifica: non dimenticatelo mai, fra i vostri diagrammi ed equazioni».

Questa raccomandazione, naturalmente, vale anche per le macchine molecolari.





## RINGRAZIAMENTI

Desideriamo esprimere la nostra gratitudine ai componenti del nostro gruppo di ricerca, con i quali abbiamo condiviso l'entusiasmo e la fatica nella ricerca sulle macchine molecolari. Un ringraziamento speciale va a Margherita Venturi e Serena Silvi per aver letto criticamente il manoscritto e alle nostre famiglie per non averci mai fatto mancare il loro sostegno.



## BIBLIOGRAFIA

- Astumian, R. D., Hanggi, P. (2002) Brownian motors, *Physics Today*, 55(11): 33-39.
- Badjic, J. D., Balzani, V., Credi, A., Silvi, S., Stoddart, J. F. (2004) A molecular elevator, *Science*, 303, 1845-1849.
- Ballardini, R., Balzani, V., Credi, A., Gandolfi, M. T., Venturi, M. (2001) Artificial molecular-level machines: which energy to make them work?, *Accounts of Chemical Research*, 34: 445-455.
- Balzani, V., Credi, A., Raymo, F. M., Stoddart J. F. (2000) Artificial molecular machines, *Angewandte Chemie International Edition*, 39: 3348-3391.
- Balzani, V., Clemente-León, M., Credi, A., Ferrer, B., Venturi, M., Flood, A. H., Stoddart, J. F. (2006) Autonomous artificial nanomotor powered by sunlight, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, 103: 1178-1183.
- Balzani, V., Credi, A., Venturi, M. (2008) *Molecular devices and machines: concepts and perspectives for the nanoworld*, Weinheim: Wiley-VCH.
- Balzani, V., Venturi, M. (2012) *Chimica! Leggere e scrivere il libro della natura*, Trieste: Scienza Express.
- Bissell, R. A., Córdova, E., Kaifer, A. E. e Stoddart, J. F. (1994) A chemically and electrochemically switchable molecular shuttle, *Nature*, 369: 133-137.
- Browne, W. R., Feringa, B. L. (2006) Making molecular machines work, *Nature Nanotechnology*, 1: 25-35.
- Bruns, C. J., Stoddart, J. F. (2017) *The nature of the mechanical bond: from molecules to machines*, Hoboken: Wiley.
- Cheng, C., McGonigal, P. R., Schneebeli, S. T., Li, H., Vermeulen, N. A., Ke, C., Stoddart, J. F. (2015) An artificial molecular pump, *Nature Nanotechnology*, 10: 547-553.
- Crichton, M. (2003) *Preda*, Milano: Garzanti.
- Drexler, K. E. (1986) *Engines of creation: the coming era of nanotechnology*, New York: Anchor books.
- Erbas-Cakmak, S., Leigh, D. A., McTernan, C. T., Nussbaumer, A. L. (2015) Artificial molecular machines, *Chemical Reviews*, 115: 10081-10206.
- Feynman, R. P. (1960) There's plenty of room at the bottom, *Engineering and Science*, 23: 22-36.

- Goodsell, D. S. (2009) *The machinery of life*, New York: Springer.
- Goujon, A., Lang, T., Mariani, G., Moulin, E., Fuks, G., Raya, J., Buhler, E., Giuseppone, N. (2017) Bistable [c2] daisy chain rotaxanes as reversible muscle-like actuators in mechanically active gels, *Journal of the American Chemical Society*, 139: 14825-14828.
- Green, J. E., Choi, J. W., Boukai, A., Bunimovich, Y., Johnston-Halperin, E., DeIonno, E., Luo, Y., Sheriff, B. A., Xu, K., Shin, Y. S., Tseng, H.-R., Stoddart, J. F., Heath, J. R. (2007) A 160-kilobit molecular electronic memory patterned at  $10^{11}$  bits per square centimetre, *Nature*, 445: 414-417.
- Hernandez, J. V., Kay, E. R., Leigh, D. A. (2004) A reversible synthetic rotary molecular motor, *Science*, 306: 1532-1537.
- Jiménez, M. C., Dietrich-Buchecker, C., Sauvage, J.-P. (2000) Towards synthetic molecular muscles: contraction and stretching of a linear rotaxane dimer, *Angewandte Chemie International Edition*, 39: 3284-3287.
- Jones, R. A. L. (2004) *Soft machines: nanotechnology and life*, Oxford: Oxford University Press.
- Koumura, N., Zijlstra, R. W. J., van Delden, R. A., Harada, N., Feringa, B. L. (1999) Light-driven unidirectional molecular rotor, *Nature*, 401: 152-155.
- Kudernac, T., Ruangsupapichat, N., Parschau, M., Maciá, B., Katsonis, N., Harutyunyan, S. R., Ernst, K.-H., Feringa, B. L. (2011) Electrically driven directional motion of a four-wheeled molecule on a metal surface, *Nature*, 479: 211-212.
- Lehn, J.-M. (1995) *Supramolecular chemistry: concepts and perspectives*, Weinheim: Wiley-VCH.
- Levi, P. (1966) *Storie naturali*, Torino: Einaudi.
- Levi, P. (1978) *La chiave a stella*, Torino: Einaudi.
- Lewandowski, B., De Bo, G., Ward, J. W., Pappmeyer, M., Kuschel, S., Aldegunde, M. J., Gramlich, P. M. E., Heckmann, D., Goldup, S. M., D'Souza, D. M., Fernandes, A. E., Leigh, D. A. (2013) Sequence-specific peptide synthesis by an artificial small-molecule machine, *Science*, 339: 189-193.
- Li, Q., Fuks, G., Moulin, E., Maaloum, M., Rawiso, M., Kulic, I., Foy, J. T., Giuseppone, N. (2015) Macroscopic contraction of a gel induced by the integrated motion of light-driven molecular motors, *Nature Nanotechnology*, 10: 161-165.

- Livoreil, A., Dietrich-Buchecker, C.O., Sauvage, J.-P. (1994) Electrochemically triggered swinging of a [2]-catenane, *Journal of the American Chemical Society*, 116: 9399-9400.
- Pacchioni, G. (2007) *Quanto è piccolo il mondo. Sorprese e speranze dalle nanotecnologie*, Bologna: Zanichelli.
- Ragazzon, G., Baroncini, M., Silvi, S., Venturi, M., Credi, A. (2015) Light-powered autonomous and directional molecular motion of a dissipative self-assembling system, *Nature Nanotechnology*, 10: 70-75.
- Ramström, O. (2016) Scientific background on the Nobel Prize in Chemistry 2016 – Advanced information, Stockholm: The Royal Swedish Academy of Sciences, [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2016/advanced-chemistryprize2016.pdf](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2016/advanced-chemistryprize2016.pdf)
- Sauvage, J.-P., Dietrich-Buchecker, C., eds. (1999) *Molecular catenanes, rotaxanes and knots*, Weinheim: Wiley-VCH.
- Schliwa, M., ed. (2003) *Molecular motors*, Weinheim: Wiley-VCH.
- Soong, R. K., Bachand, G. D., Neves, H. P., Olkhovets, A. G., Craighead, H. G., Montemagno, C. D. (2000) Powering an inorganic nanodevice with a biomolecular motor, *Science*, 290: 1555-1558.
- Thubagere, A. J., Li, W., Johnson, R. F., Chen, Z. B., Doroudi, S., Lee, Y. L., Izatt, G., Wittman, S., Srinivas, N., Woods, D., Winfree, E., Qian, L. L. (2017) A cargo-sorting DNA robot, *Science*, 357: eaan6558.
- Wilson, M. R., Solà, J., Carlone, A., Goldup, S. M., Lebrasseur, N., Leigh, D. A. (2016) An autonomous chemically fuelled small-molecule motor, *Nature* 534: 235-240.



La costruzione di macchine di dimensioni molecolari è uno straordinario risultato scientifico e un obiettivo primario della nanotecnologia. Nel corso degli ultimi trent'anni, i chimici in varie parti del mondo hanno imparato a realizzare delle semplici macchine nanometriche. Anche se questi minuscoli dispositivi non sono ancora divenuti parte integrante della nostra vita quotidiana, siamo ormai alle soglie di una nuova rivoluzione industriale, capace di cambiare il nostro futuro con applicazioni innovative nella tecnologia dei materiali, nell'informatica, nella robotica e nella medicina.