

---

# Macchine molecolari

**Alberto Credi**

*Center for light activated nanostructures, Università di Bologna e CNR*

**Vincenzo Balzani**

*Dipartimento di Chimica "G. Ciamician", Università di Bologna*

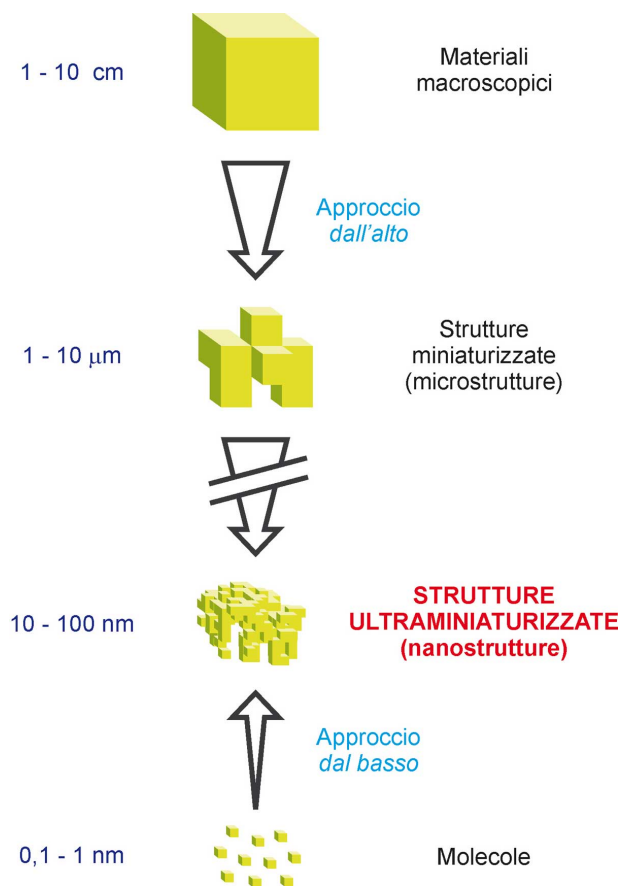
---

**L**a 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.

## La 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 (Figura 1) si è seguito l'approccio dall'alto (in inglese, top down) lavorando materiali macroscopici con tecniche

speciali. 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 premio Nobel Richard Feynman in una famosa conferenza (alla quale accennammo più avanti) alludendo alle dimensioni degli atomi e delle molecole, "c'è un sacco di spazio laggiù in fondo" [1]. 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 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.



**Figura 1:** 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.

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.

## La Chimica

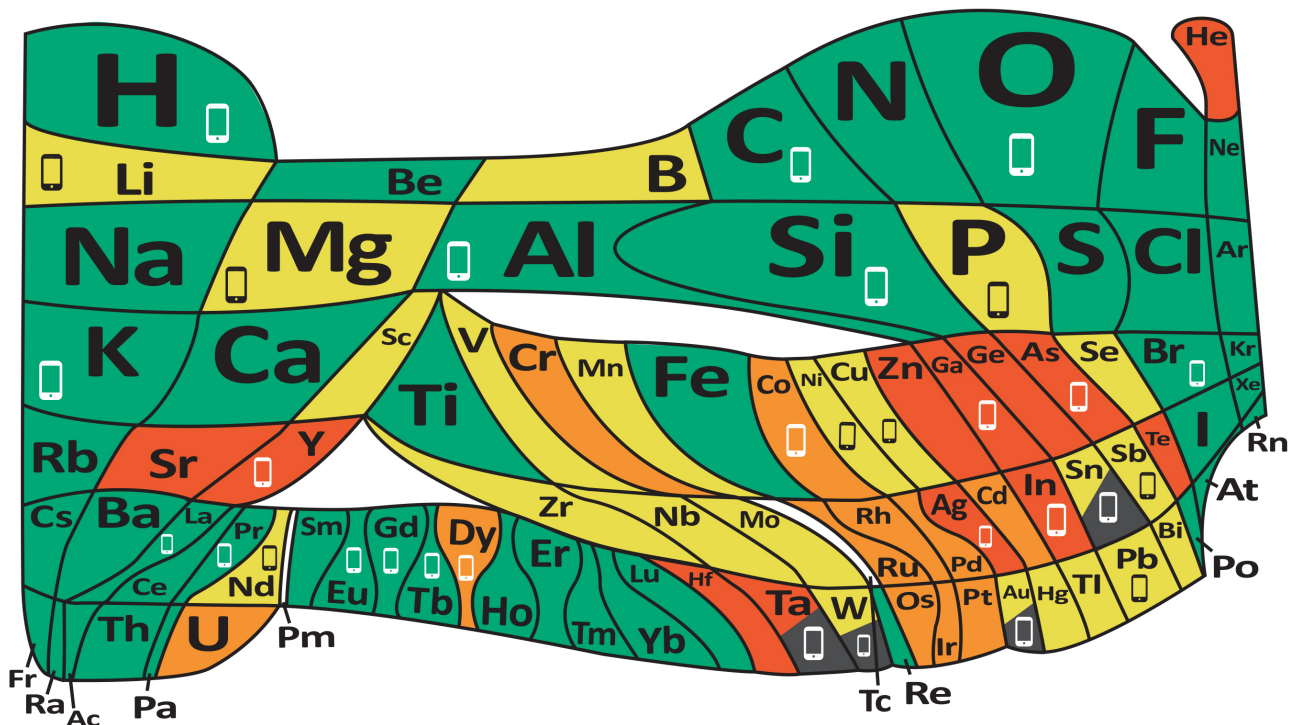
### Gli atomi

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, 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 [2]. La Tavola Periodica (Figura 2) è nata nel 1869 ad opera di Dmitrij 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 milionesimo di metro). In generale, gli atomi non stanno isolati; tendono spontaneamente a combinarsi (cioè a legarsi) con altri atomi secondo leggi ben precise per formare le molecole.

### Le molecole

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  $\text{O}_2$ ; la molecola

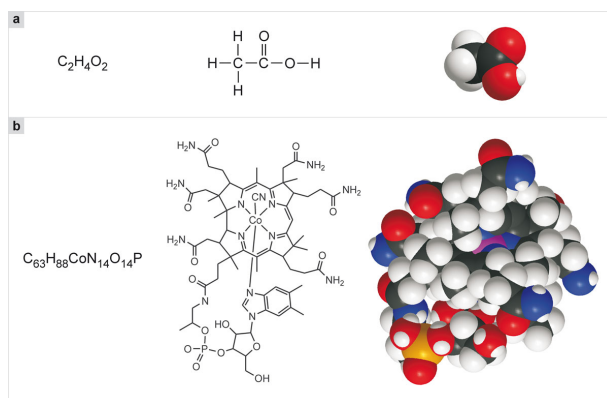


**Figura 2:** Una versione moderna della tavola periodica che indica in modo schematico l'abbondanza relativa dei vari elementi sulla Terra. I colori indicano la disponibilità degli elementi (rosso: a grave rischio nei prossimi 100 anni; arancio: sempre più a rischio per il crescente utilizzo; giallo: disponibilità limitata, a rischio in futuro; verde: piena disponibilità).

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 numero maggiore di atomi. Ad esempio, la molecola dell'acido acetico (Figura 3a, 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:  $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$  (Figura 3b, a sinistra).

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. 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.

Come gli animali e le piante, le molecole han-



**Figura 3:** 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.

no nomi comuni (acqua, acido acetico, vitamina B12) e nomi scientifici (nel caso dell'acqua, monossido di idrogeno). 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 variegata

to mondo delle molecole, è necessario ricorrere ad un altro tipo di rappresentazione, che è quello delle formule. Quelle viste sopra,  $H_2O$ ,  $C_2H_4O_2$ ,  $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ , 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 (Figura 3a, 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 (Figura 3b, 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 centinaia di 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 (Figura 3, 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.

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), e persino toccare (con punte ultrasottili) singole molecole, tanto da riuscire ad utilizzarle come mezzo per una nanoscrittura, 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, ecc.

## Molecole in azione

Le molecole rappresentano il punto di partenza per interpretare le proprietà della materia e per comprendere l'intima essenza dei fenomeni chimici. 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 [3].

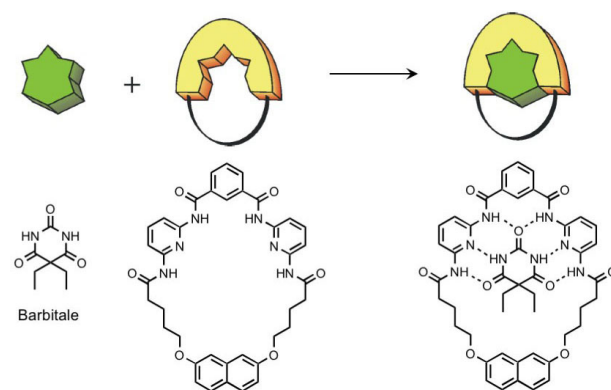
## Molecole artificiali su ordinazione

Con il centinaio di specie atomiche a disposizione e i vari modi in cui gli atomi possono legarsi è possibile ottenere 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 in numero molto più alto di quello delle molecole finora scoperte in Natura.

Gran parte dell'attività creativa dei chimici ha portato enormi benefici all'umanità, ma non dobbiamo nasconderci che i chimici hanno anche inventato molecole capaci di avvelenare, uccidere, incendiare e distruggere. Fra le molecole che hanno creato benefici ricordiamo: molecole di farmaci capaci di guarire malattie e di non farci sentire il dolore; molecole per materiali 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. Le macchine molecolari di cui tratteremo in seguito sono basate su molecole intelligenti, capaci di elaborare segnali elettrici o luminosi e anche di segnalare la presenza di altre molecole.

## 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 [4]. 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 (Figura 4).



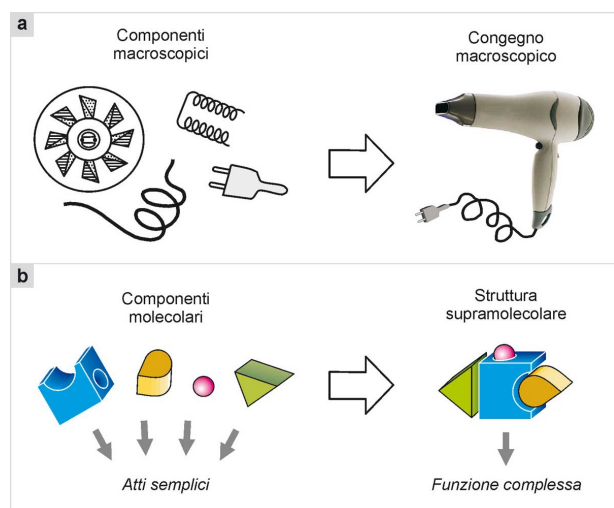
**Figura 4:** Un esempio di molecole capaci di riconoscersi e associarsi. L'interazione responsabile del riconoscimento è basata sulla formazione di legami a idrogeno N-H...O e N-H...N. Sono mostrate sia le formule chimiche che le rappresentazioni simboliche dalle quali si evince meglio la complementarità 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 singo-

li componenti molecolari, emergano nuove proprietà. In questo modo la chimica supramolecolare diventa ingegneria a livello molecolare e può contribuire allo sviluppo della nanotecnologia [5, 6].

## Il chimico ingegnere

La logica seguita dai chimici per costruire dal basso (Figura 1) congegni e macchine di dimensioni nanometriche è molto semplice e può essere illustrata nel modo seguente (Figura 5).



**Figura 5:** 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.

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 concettualmente allo stesso modo, con la differenza 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 (mo-

lecole 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 [5]. 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. Prima di descrivere alcuni esempi significativi di macchine molecolari artificiali, occorre dire due parole sulle macchine molecolari del mondo naturale.

## Macchine molecolari naturali

Come accennato prima, gli organismi viventi sono dotati 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. Ad esempio, si stima che nel corpo umano siano all'opera circa diecimila diverse tipologie di macchine molecolari [3].

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. 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 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 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. Fra le nanomacchine naturali più conosciute vi sono la sintesi dell'ATP, un motore rotatorio responsabile della sintesi della molecola adenosintrifosfato (ATP) che fornisce l'energia per il sostentamento cellulare, la miosina, responsabile del movimento dei muscoli scheletrici, e la kinesina, che sovrintende al trasporto di sostanze all'interno delle cellule.

## 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 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" [1]. Feynman cita la possibilità che dispositivi meccanici ultraminiaturizzati potrebbero essere iniettati in un paziente per diagnosticare o persino riparare malformazioni ad organi interni.

Per uno sviluppo del discorso iniziato da Feynman si dovette aspettare fino agli anni ottanta del secolo scorso, 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*) [7].

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" [1]. 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. 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 o l'inquietante "Preda" di Michael Crichton.

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 [5, 8, 9, 10]. 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 (Figure 1 e 5) 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.

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. Oggigiorno, numerose tipologie di macchine molecolari artificiali sono relativamente semplici da ottenere; la frontiera della ricerca in questo settore, 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 (Figura 6). 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.

### Navette molecolari

Per motivi di spazio non è possibile fare qui una panoramica completa dei tipi di macchine molecolari artificiali sviluppate negli ultimi venticinque anni, né spiegare in dettaglio la loro progettazione e il loro funzionamento. Ci limiteremo quindi a descrivere alcuni esempi rappresenta-

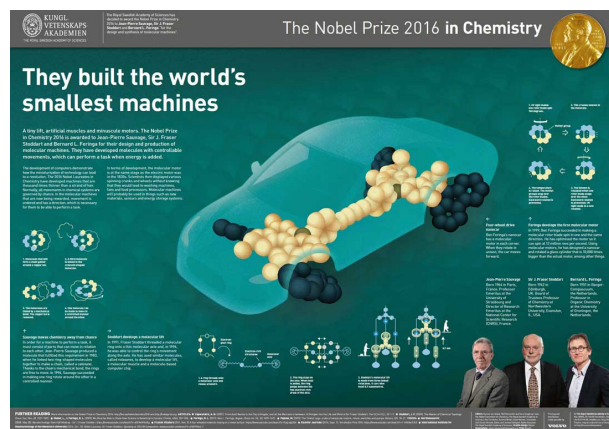


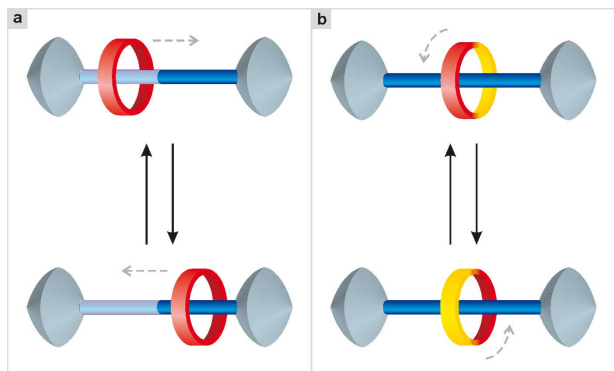
Figura 6: Il poster celebrativo del Premio Nobel per la Chimica 2016. Copyright The Royal Swedish Academy of Sciences, <https://www.nobelprize.org/>.

tivi, facendo 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.

Gran parte delle ricerche nel campo delle macchine molecolari artificiali è concentrata su sistemi chiamati **rotassani** (Figura 7). 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 impedisce lo sfilamento dell'anello [11]. 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. Fra 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 [12].

In un rotassano, la traslazione dell'anello lungo il filo (Figura 7a) corrisponde, a livello molecolare, al movimento di una navetta (in inglese, *shuttle*) lungo un binario. Dopo il primo esempio di questo tipo, realizzato nel 1994 all'Università di Birmingham (Regno Unito) dal gruppo di Fraser Stoddart, 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





**Figura 7:** Rappresentazione schematica dei movimenti meccanici di tipo lineare (a) o rotatorio (b) che possono avere luogo in un rotassano.

essi, sviluppato nel nostro laboratorio in collaborazione con il gruppo di Stoddart, è mostrato nella Figura 8 [13].

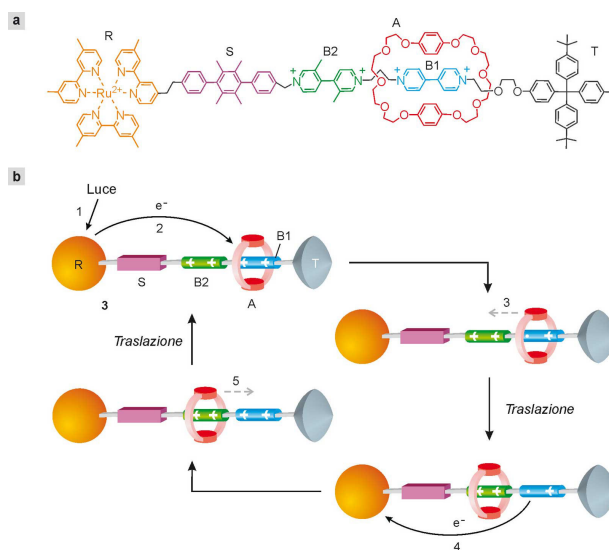
La complessità strutturale e funzionale di questo sistema dà un'idea del livello di raffinatezza raggiunto nella progettazione e nella costruzione delle macchine molecolari. Si tratta di un rotassano costituito da un componente ad anello A, con caratteristiche di elettrone donatore, e da un componente 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 (Figura 8).

- 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 una nanomacchina lineare a quattro tempi alimentata dalla luce.



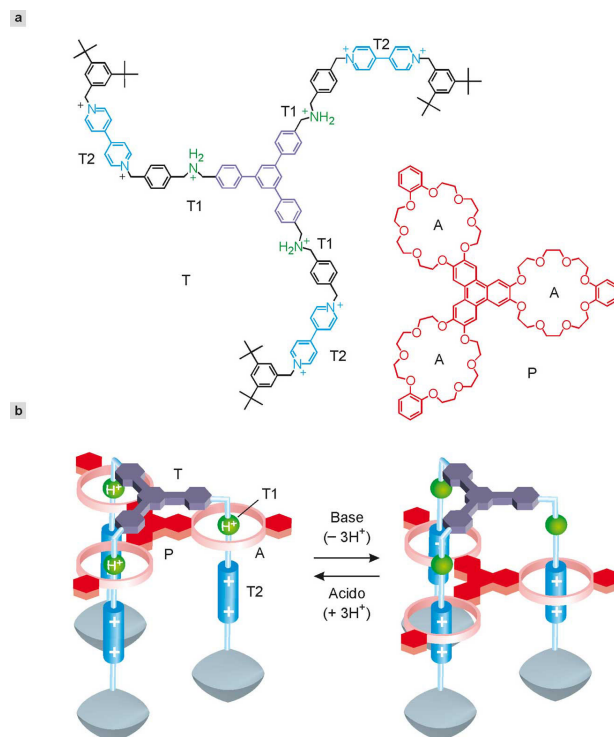
**Figura 8:** Una navetta molecolare azionata da stimoli luminosi. La parte (a) della figura mostra la formula di struttura semplificata del rotassano. Nella parte (b), utilizzando una rappresentazione schematica del rotassano, è illustrata la successione degli eventi causati dall'eccitazione luminosa. Tutti i processi sono molto veloci e a temperatura ambiente un intero ciclo avviene in meno di un millesimo di secondo.

## 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 [14]. Come mostrato in Figura 9a, 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 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 (Figura 9b), 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 (Figura 6).

## Macchine molecolari: 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



**Figura 9:** 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. La rappresentazione schematica in (b) indica che 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.

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 progredisce 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 fon-

damentali 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. Alcuni studi recenti 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 come la sintesi controllata di altre molecole, l'immagazzinamento e l'elaborazione di informazioni, l'immagazzinamento di energia e l'attuazione meccanica su scala macroscopica [15, 16].

Un caso interessante e promettente di applicazione di macchine molecolari come quelle descritte in precedenza, che dà anche l'idea del livello di complessità dei sistemi ottenibili oggi con le nanotecnologie, è la realizzazione di nanovalvole per il rilascio controllato di farmaci. 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 sostanzialmente 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.

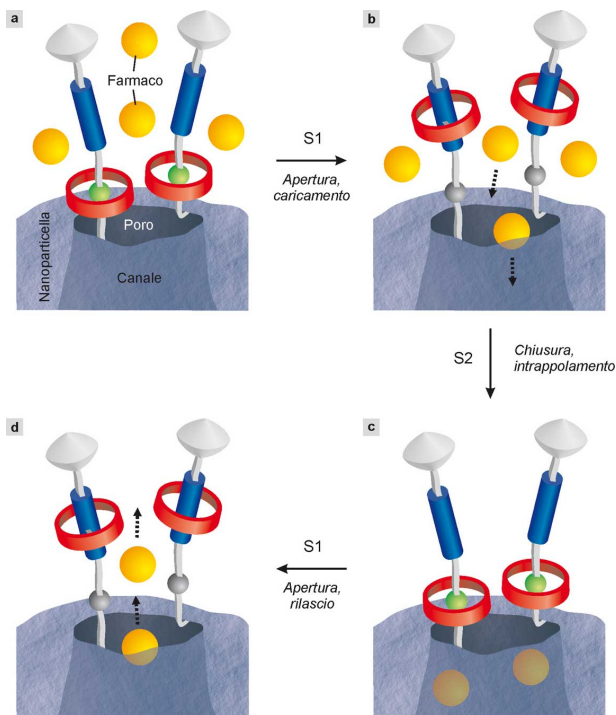
Le particelle nanometriche (nanoparticelle) di silice porosa sono interessanti in questo contesto perché possiedono al loro interno canali nei quali possono essere ospitate piccole molecole; inoltre sono stabili, biocompatibili, atossiche e facili da preparare. Per effettuare il rilascio controllato, 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 particella [12].

Come mostrato schematicamente nella Figura 10, navette molecolari sono state legate chimicamente alla superficie 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 (Figura 10). 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 l'utilizzo pratico delle nanovalvole non è certamente dietro l'angolo, queste ricerche danno un'idea delle potenzialità offerte dalle macchine molecolari in campo medico.

## 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 centocinquanta 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 nanomacchi-



**Figura 10:** Schema di funzionamento di un sistema per il trasporto e rilascio molecolare controllato basato su nanovalvole, ovvero nanoparticelle di silice porosa modificate con navette molecolari. Per semplicità, nella figura è mostrato solamente uno dei moltissimi pori presenti sulla superficie di una nanoparticella. (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.

ne 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. 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 ciclo alla base del progresso scientifico e culturale, nel quale curiosità, ricerca e scoperta si susseguono senza soluzione di continuità.



- [1] R. P Feynmann: "There's plenty of room at the bottom", *Eng. Sci.* **23** (1960) 22.
- [2] P. Levi: *Il sistema periodico*. Einaudi, Torino (1975).
- [3] D. S. Goodsell: *The machinery of life*. Springer, New York (2009).
- [4] J.-M. Lehn: *Supramolecular chemistry: concepts and perspectives*. Wiley-VCH, Weinheim (1995).
- [5] V. Balzani, A. Credi, M Venturi: *Molecular devices and machines: concepts and perspectives for the nanoworld*. Wiley-VCH, Weinheim (2008).
- [6] G. Pacchioni: *Quanto è piccolo il mondo. Sorprese e speranze dalle nanotecnologie*. Zanichelli, Bologna (2007).
- [7] K. E. Drexler: *Engines of creation: the coming era of nanotechnology*. Anchor books, New York (1986).

- [8] A. Credi, V. Balzani: *Le macchine molecolari*. 1088 Press, Bologna (2018).
- [9] V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart: "Artificial molecular machines", *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 3348.
- [10] S. Erbas-Cakmak, D. A. Leigh, C. T. McTernan, A. Nussbaumer: "Artificial molecular machines", *Chem. Rev.* **115** (2015) 10081.
- [11] J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker eds.: *Molecular catenanes, rotaxanes and knots*. Wiley-VCH, Weinheim (1999).
- [12] C. J. Brunns, J. F. Stoddart: *The nature of the mechanical bond: from molecules to machines*. Wiley, Hoboken (2017).
- [13] V. Balzani, M. Clemente-León, A. Credi, B. Ferrer, M. Venturi, A. H. Flood, J. F. Stoddart: *Autonomous artificial nanomotor powered by sunlight*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **103** (2006).1178
- [14] J.D.Badjic, V. Balzani, A. Credi, S. Silvi, J. F. A. Stoddart: "A molecular elevator", *Science* **303** (2004) 1845.
- [15] M. Baroncini, S. Silvi, A. Credi: "Photo- and redox-driven artificial molecular motors", *Chem. Rev.* **119** (2019) DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00291.
- [16] Si veda, per esempio:  
T. Kudernac, N. Ruangsupapichat, M. Parschau, B. Macci, N. Katsonis, S. R. Harutyunyan, K.-H. Ernst, B. L. Feringa, "Electrically driven directional motion of a four-wheeled molecule on a metal surface." *Nature*, **479** (2011) 208;  
Q. Li, G. Fuks, E. Moulin, M. Maaloum, M. Rawiso, I. Kubic, J. T. Foy, N. Giuseppone, " Macroscopic contraction of a gel induced by the integrated motion of light-driven molecular motors. " *Nat. Nanotechnol.* **10** (2015) 161;  
G. De Bo, M. A. Y. Gall, S. Kuschel, J. De Winter, P. Gerbaux, D. A. Leigh, " An artificial molecular machine that builds an asymmetric catalyst. " *Nat. Nanotechnol.* **13** (2018) 381.



**Alberto Credi:** professore di chimica all'Università di Bologna e direttore del Center for Light Activated Nanostructures (Clan). La sua ricerca si concentra sullo sviluppo di dispositivi, macchine e materiali molecolari in grado di svolgere funzioni utili.

**Vincenzo Balzani:** professore emerito dell'Università di Bologna, alla ricerca scientifica affianca un'intensa attività di divulgazione sul rapporto fra scienza e società e fra scienza e pace, con particolare riferimento ai temi dell'energia e delle risorse.

