

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE**

**CORSO DI LAUREA IN CHIMICA**

**FUNZIONAMENTO DI MACCHINE MOLECOLARI FUORI DALL'EQUILIBRIO**

**Relatore: Prof. Leonard Jan Prins**

**Laureanda: Elisa Toso**

1194610

Anno Accademico 2021/2022

# Indice

1 Introduzione .....	2
1.1 Non equilibrio .....	2
2 Ratchets.....	4
2.1 Energy ratchets.....	6
2.2 Information ratchets .....	7
3 Esempi dalla biologia .....	9
3.1 Chinesina-1.....	9
3.2 F <sub>1</sub> -ATPasi .....	10
4 Macchine molecolari artificiali .....	12
4.1 Una pompa molecolare che sfrutta un energy ratchet .....	12
4.2 Un piccolo motore autonomo .....	14
4.3 Una pompa molecolare che sfrutta un information ratchet.....	16
5 Conclusioni .....	18
Bibliografia .....	19

# 1 Introduzione

La chimica come scienza si è sempre incentrata sulla sintesi di sostanze, sulla loro analisi, sullo studio delle loro caratteristiche e proprietà. Dal secolo scorso, però, hanno fatto la loro comparsa nell'orizzonte della ricerca le macchine molecolari, una novità così importante da essere valse il premio Nobel per la chimica nel 2016 a B. Feringa, J. Fraser Stoddart e J. P. Sauvage. Queste affascinanti entità funzionano come dei nanomotori capaci di svolgere delle azioni meccaniche. Inoltre, la natura è ricca di strutture molecolari come queste da cui poter prendere esempio per progettarne altre con specifiche funzioni a seconda del loro scopo. Per riuscire nell'intento è fondamentale rispondere al seguente quesito: come funzionano?

La risposta è stata data alla fine del secolo scorso, alla base del funzionamento delle macchine molecolari ci sono i ratchets<sup>[1]</sup>, dei meccanismi secondo quali diverse forme di energia possono essere usate per ottenere un movimento unidirezionale. In particolare, ne esistono due tipologie a seconda dell'innescò: energy ratchets ed information ratchets<sup>[2]</sup>. Si possono inoltre distinguere anche a seconda del loro funzionamento, analizzando i cambiamenti nella superficie di energia potenziale<sup>[3]</sup>. I ratchets sono necessari per permettere alle macchine molecolari di operare al di fuori dell'equilibrio<sup>[4]</sup>.

## 1.1 Non equilibrio

Quando si parla di equilibrio ci si riferisce all'equilibrio termodinamico, cioè ad una concomitanza di equilibrio meccanico, termico e chimico caratterizzante un sistema. In particolare, quello che più ci interessa è l'equilibrio chimico inteso come il momento in cui nei processi reversibili si raggiunge una situazione di stallo apparente, in cui le velocità di formazione dei prodotti e ritorno a reagenti sono identiche. La composizione sembra quindi invariata e può essere descritta da un minimo dell'energia libera di Gibbs  $G$ , dato dall'uguaglianza della somma dei potenziali chimici dei reagenti a quella dei prodotti<sup>[5]</sup>.

Nella presente dissertazione, questa definizione funge da punto di partenza per individuare i casi che non sono compresi in essa, e che sono protagonisti di molteplici meccanismi naturali. Alcuni esempi possiamo anche ricavarli da semplici esperienze in un laboratorio didattico, impossibile non pensare al caso più semplice di tutti: la ripartizione di una sostanza tra due solventi immiscibili, essa tenderà a formare una miscela con il

solvente a lei più affine, ma per raggiungere questo stato di minima energia deve prima passare per una situazione di non equilibrio. Un esempio meno evidente è rappresentato dagli stati di transizione, delle strutture ad alta energia, non isolabili, che decadono a prodotti o intermedi e che vengono rappresentati come massimi nei grafici energetici dei meccanismi delle reazioni. Infine, guardando alla definizione precedente è possibile notare che le celle galvaniche sono escluse da essa fintanto che producono corrente, una volta cessata questa funzione significa che hanno raggiunto l'equilibrio.

Quelli illustrati sono esempi di sistemi temporaneamente fuori dall'equilibrio, mentre le macchine molecolari, per poter funzionare, devono essere tenute costantemente in questo stato usando l'energia fornitagli dall'ambiente, convertendola in lavoro attraverso meccanismi chiamati ratchets.

## 2 Ratchets

Il termine ratchet (cricco o cricchetto) viene usato per indicare un attrezzo che impedisce la rotazione in uno dei due sensi di una ruota dentata<sup>[6]</sup>. La controparte chimica esibisce un comportamento del tutto analogo, dove il ratchet è un meccanismo che permette un movimento unidirezionale, impedendo che avvenga in senso opposto<sup>[3]</sup>. Il termine è stato introdotto alla fine del ventesimo secolo per spiegare il funzionamento delle proteine motrici e, successivamente, delle macchine molecolari<sup>[7]</sup>.

Questi sono in grado di trasformare fonti di energia non direzionale, cioè di natura diffusiva, presenti nel sistema in cui si trovano in un movimento unidirezionale per il sistema. A prima vista ci si accorge che non può trattarsi di un fenomeno spontaneo, in quanto il loro funzionamento implicherebbe un abbassamento dell'entropia che va contro il secondo principio della termodinamica. È per questo che si comportano come dei diavoletti di Maxwell<sup>[4][8]</sup>, che spendono però energia per portare il sistema interessato in uno stato ben determinato da fattori energetici, usati per impedirne il ritorno a quello precedente. Originariamente, per diavoletto di Maxwell s'intende un essere pensante che apre e chiude un cancello che connette due scatole contenenti particelle di gas. È in grado di creare un gradiente di temperatura permettendo solo a quelle più veloci (e a temperatura più elevata) di spostarsi in una scatola, e a quelle più lente (e a temperatura minore) di spostarsi nell'altra<sup>[9]</sup>, senza spendere energia e violando il secondo principio della termodinamica, perché si ottiene un sistema più ordinato. Stavolta non si tratta di un cancello che impedisce alle molecole di gas troppo lente di spostarsi in un altro compartimento, ma di barriere energetiche opportunamente posizionate. Queste sono costruite in modo tale da rendere molto più favoriti e specifici alcuni passaggi nei meccanismi, forzandone la direzione.

La vera e propria forza motrice dei ratchets è l'asimmetria cinetica, che è coerente con il sistema di barriere energetiche indicato prima<sup>[3][10]</sup>. Il ratchet rompe la simmetria sia nel tempo sia nello spazio<sup>[11]</sup> generando una corrente, creando dei gradienti di energia potenziale asimmetrici a loro volta. Tramite la costruzione di una superficie di energia potenziale si possono definire diverse tipologie di funzionamento di questi meccanismi, nella Figura 1<sup>[3]</sup> sono riportati tre tipi. Un flashing ratchet (Figura 1a) presenta due stati in cui può trovarsi, in presenza e in assenza di potenziale. Nel primo stato le particelle sono costrette in una buca di potenziale, mentre nel secondo stato possono diffondere, è l'alternanza tra questi due stati che consente alle particelle di spostarsi. Un'altra tipologia è

il tilting ratchet (Figura 1b), simile al precedente, ma in questo caso il potenziale viene mantenuto, è una forza oscillante indotta nella direzione del trasporto che varia la pendenza e quindi lo stato del ratchet. Infine, i ratchet possono funzionare anche come pompe (Figura 1c), dove le particelle si trovano in una buca di potenziale. Vengono successivamente scaricate con l'innalzamento di una barriera che permette loro di avanzare.

Come già detto in precedenza, i ratchets utilizzano l'energia fornitagli dall'ambiente per svolgere il loro lavoro e, quindi, deve essergli fornita continuamente per poter alternare le superfici di energia potenziale. In base alla fonte da cui la ricavano, si distinguono gli information ratchets e gli energy ratchets.

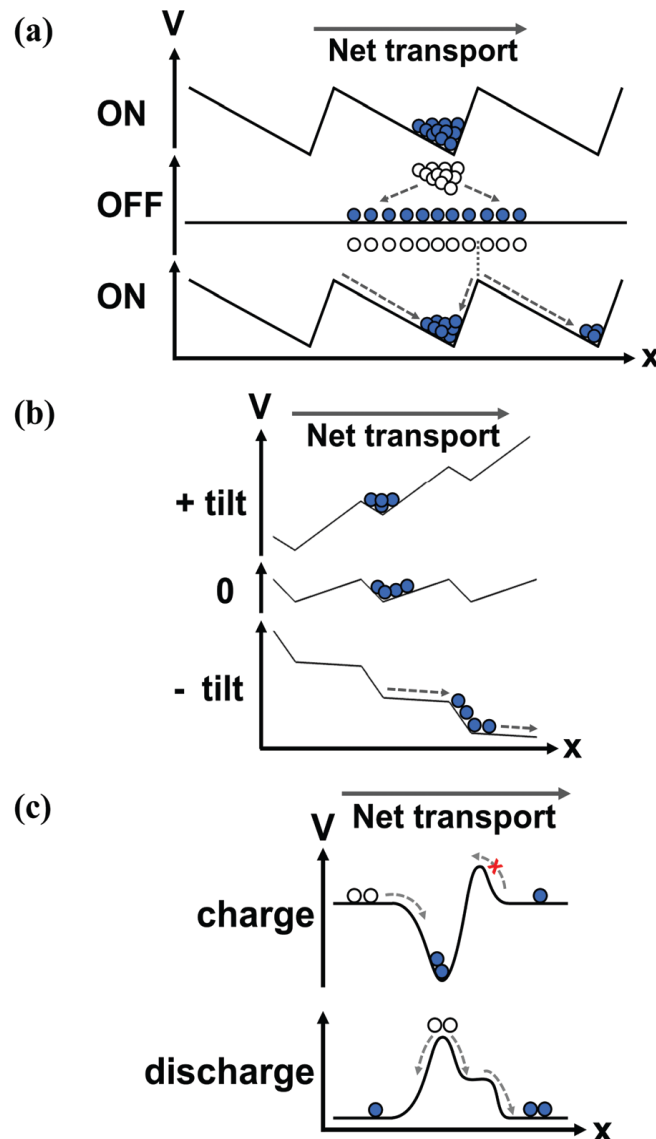


Figura 1<sup>[3]</sup>. I grafici riportano il trasporto delle particelle in diverse tipologie di ratchet, considerando il potenziale in funzione della coordinata spaziale. L'asimmetria cinetica è chiaramente visibile nella rappresentazione della superficie di energia potenziale, che viene rappresentata per ciascun ratchet nei vari stati in cui può trovarsi. (a) On/off flashing ratchet. Le particelle sono costrette in minimi di potenziale quando

questo è presente, ma nel momento in cui non è più presente possono diffondere isotropicamente in modo da raggiungere il minimo di potenziale successivo quando questo ritorna. (b) Tilting ratchet. Il potenziale oscilla tra la direzione positiva e negativa, che indicano rispettivamente una barriera rispetto all'avanzamento e la possibilità di procedere, impedendo al contempo di retrocedere. (c) Una pompa. Il trasporto avviene innalzando una barriera energetica, scaricando così le particelle in entrambe le direzioni. Queste procedono verso destra, portandosi oltre una barriera che impedisce loro di retrocedere.

Di recente, è stato osservato che, in alcuni ratchet, concorrono al compimento del meccanismo i power strokes, dei cambiamenti conformazionali su ampia scala con un rilascio importante di energia libera<sup>[12]</sup>. Questi non intervengono direttamente sulla direzionalità del ratchet, se non in minima parte<sup>[13]</sup>, quanto sulla loro efficienza nella dissipazione di energia e sulla velocità del meccanismo<sup>[14]</sup>.

## 2.1 Energy ratchets

Gli energy ratchets sfruttano le modifiche dell'intero paesaggio energetico dovute all'alternanza di stimoli energetici e fasi di rilassamento, portando alla variazione sia dei picchi di massimo sia dei minimi di potenziale per creare un trasporto netto in una direzione tramite cambi di stato del sistema<sup>[9]</sup>. Usano, come fonte esterna di energia per alimentare questi cambiamenti, la luce<sup>[2]</sup> o reazioni di ossidoriduzione<sup>[4]</sup>. Facendo riferimento alla Figura 2<sup>[2]</sup>, le costanti di transizione sono regolate dalla legge di Bose-Einstein<sup>[15]</sup> per l'assorbimento e l'emissione per un sistema regolato dalla luce:

$$\frac{\psi_i}{\phi_i} = \frac{\rho(\nu_i)}{\frac{8\pi h \nu_i^3}{c^3} + \rho(\nu_i)}$$

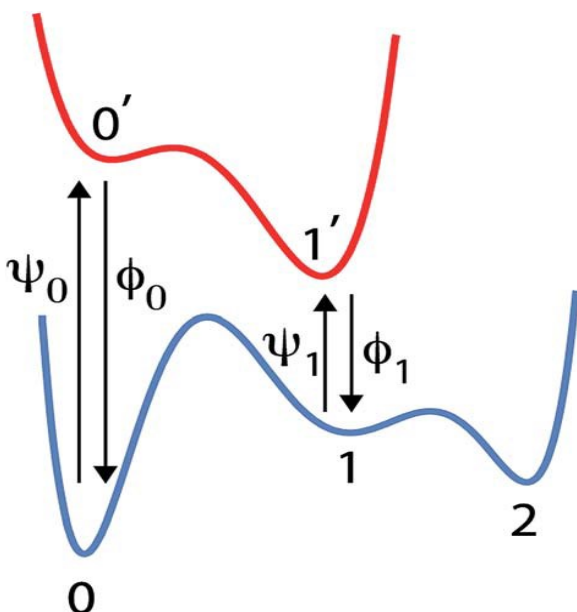


Figura 2. Questa figura indica due stati energetici con le relative velocità, usata come riferimento per descrivere le differenze tra gli energy e gli information ratchets

Con  $\psi_i$  e  $\phi_i$  velocità di transizione tra i due stati rosso e blu nella Figura 2,  $h$  costante di Planck,  $\nu_i$  frequenza della transizione,  $\rho(\nu_i)$  densità del flusso di fotoni alla frequenza  $\nu_i$ . Questa indica un rapporto tra velocità che può essere messo in relazione con il rapporto tra le popolazioni degli stati 0 e 2 ( $p_0$  e  $p_2$ ), che all'equilibrio ha una forma riconducibile all'equazione di Boltzmann. Fuori dall'equilibrio questo rapporto è

superiore rispetto all'esponenziale:

$$\frac{p_2}{p_0} > e^{\frac{G_0 - G_2}{k_B T}}$$

e si realizza quando l'intensità della radiazione è sufficientemente alta. Il rapporto delle popolazioni viene corretto di ulteriori fattori esponenziali che tengono conto del passaggio tra i due stati:

$$\frac{p_2}{p_0} = \left[ e^{\frac{G_1 - G_0}{k_B T}} e^{\frac{G_0' - G_1'}{k_B T}} \right] e^{\frac{G_0 - G_2}{k_B T}}$$

Si può riassumere, quindi, che gli energy ratchets raggruppano tutti i meccanismi in grado di mantenere uno stato fuori dall'equilibrio e di indurre un movimento unidirezionale sfruttando processi fotochimici<sup>[16]</sup>, che richiedono un costante afflusso di radiazione, ed elettrochimici, che operano tramite stimoli che si alternano per fare uno "switching" tra due due superficie di energia potenziale.

## 2.2 Information ratchets

Funzionano in modo completamente diverso rispetto agli energy ratchets, ovvero hanno come fonti di energia l'energia rilasciata da reazioni chimiche che vengono catalizzate dalla macchina molecolare.

Dal punto di vista energetico, essi sfruttano la conoscenza dello stato del sistema per individuare degli stati di transizione da abbassare quando necessario per permettere uno spostamento direzionato<sup>[9]</sup>. L'informazione deriva proprio della conoscenza delle posizioni delle particelle coinvolte e delle strutture molecolari<sup>[13]</sup>. Sono quindi gli stati di transizione a fungere da barriere energetiche, venendo abbassati e rialzati per permettere il movimento. La differenza tra i due meccanismi è chiaramente visibile nella Figura 3, dove gli schemi e le frecce indicano come l'energia venga modulata in favore del moto verso destra. Nel caso degli energy ratchets (Figura 3a) l'impulso altera le altezze di tutti i picchi rendendo favorito energeticamente lo spostamento della particella verso destra, mentre negli information ratchets (Figura 3b) viene modificato un unico massimo, determinato dalla posizione della particella.



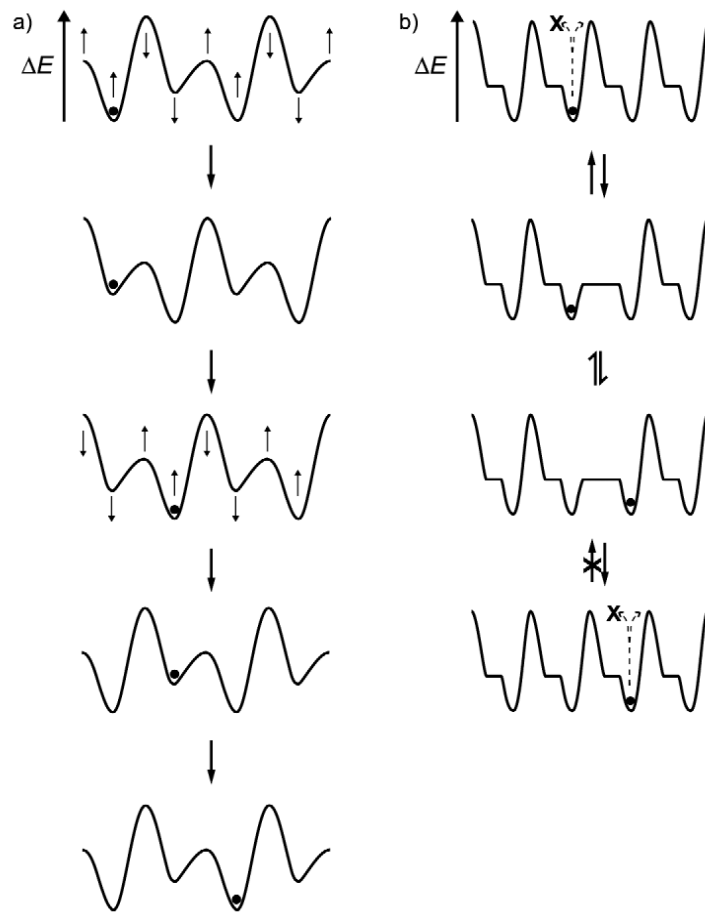


Figura 3<sup>[9]</sup>. Sono riportati i paesaggi energetici di un energy ratchet (a) e di information ratchet (b), dove le frecce tratteggiate indicano l'informazione usata da quest'ultimo.

### 3 Esempi dalla biologia

Di seguito sono riportati il funzionamento della chinesina-1 e della F<sub>1</sub>-ATPasi, entrambe proteine motrici.

#### 3.1 Chinesina-1

La chinesina-1 (chinesina) è una proteina dimerica che si occupa del trasporto di materia nella cellula attraverso idrolisi di ATP. Utilizza i due siti catalitici (teste) di cui dispone per “passeggiare” sui microtubuli ponendoli uno avanti all’altro proprio come se stesse camminando<sup>[19]</sup>. Per ogni passo la chinesina avanza di ben 8 nm<sup>[20]</sup>, ciò significa che ciascuna testa deve percorrere 16 nm per portarsi davanti all’altra. Essa viaggia sui microtubuli a cui le teste si legano elettrostaticamente per la presenza di cariche complementari<sup>[21]</sup> sulle due interfacce coinvolte. È stato trovato, quindi, che viene impiegato un information ratchet con il contributo di un power stroke<sup>[22]</sup>, anche se rimane da chiarire ancora in quale misura quest’ultimo contribuisca.

La testa che avanza sarebbe ostacolata da un ingombro sterico, ed è infatti aiutata dal power-stroke. Tramite simulazioni, si è scoperto che a generare la forza necessaria è un dominio chiamato cover-neck bundle (CNB), il che consente al power-stroke di avvenire<sup>[23]</sup> (Figura 4<sup>[24]</sup>).

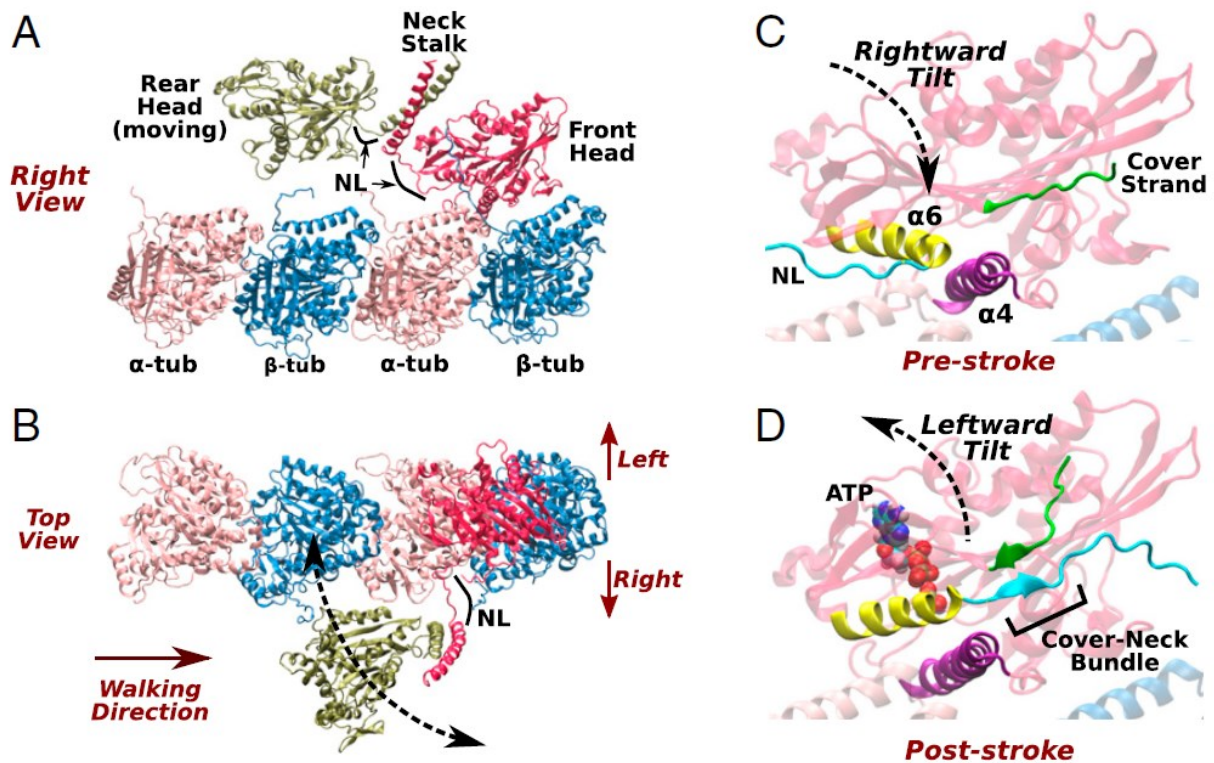


Figura 4. Stadi del "passo" della chinesina. (A) Vista da destra, stadio in cui solo la testa in avanti è legata ai microtubuli, prima che l'ATP si leghi, la testa posteriore è staccata; NL, neck linker, indica il collegamento al collo, posto tra la testa motrice e il collo che la collega al corpo principale. (B) Vista dall'alto, la testa posteriore si trova a destra. (C) Sempre nello stadio in cui una sola testa è attaccata e l'ATP non si è ancora legato, la testa posteriore si muove verso destra ponendo  $\alpha 6$  dietro ad  $\alpha 4$ . (D) Stadio in cui si è legato l'ATP,  $\alpha 6$  si sposta sopra ad  $\alpha 4$  formando il CNB (cover-neck bundle).

### 3.2 F<sub>1</sub>-ATPasi

L'F<sub>1</sub>-ATPasi è un motore rotatorio che fa parte, insieme al motore F<sub>0</sub>, dell'enzima F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP sintasi (in Figura 5<sup>[25]</sup>), che ha il compito di sintetizzare ATP a partire da fosfato P<sub>i</sub> e ADP<sup>[25]</sup> con un gradiente protonico transmembrana. Preso singolarmente il motore F<sub>1</sub>-ATPasi è in grado di idrolizzare ATP attraverso un power stroke riconoscibile in un torcimento unidirezionale<sup>[26]</sup>. L'unità F<sub>1</sub> è costituita da più subunità:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Le unità  $\alpha$  e  $\beta$  sono disposte ad esagono e alternate tra loro, mentre la subunità  $\gamma$  è posta al centro e unita alle altre tramite un rotore ad elica proteica che consente il torcimento della subunità di 120° in senso antiorario<sup>[27]</sup>.

Il torcimento complessivo è dovuto all'accoppiamento elettrostatico tra le subunità  $\gamma$  e  $\alpha/\beta$ <sup>[28]</sup>, oltre che ai cambiamenti conformazionali dati dalla presenza di ATP legato alle subunità catalitiche. Quest'ultimo è responsabile dei primi 80°-90° di rotazione della subunità  $\gamma$ <sup>[29]</sup> che, a loro volta, permettono l'idrolisi della molecola a ADP<sub>i</sub> e P<sub>i</sub>. I rimanenti

30°-40° avvengono in seguito al rilascio di  $P_i^{[30]}$ , completando così il power-stroke responsabile dell'idrolisi di ATP da parte del motore  $F_1$ -ATPasi.

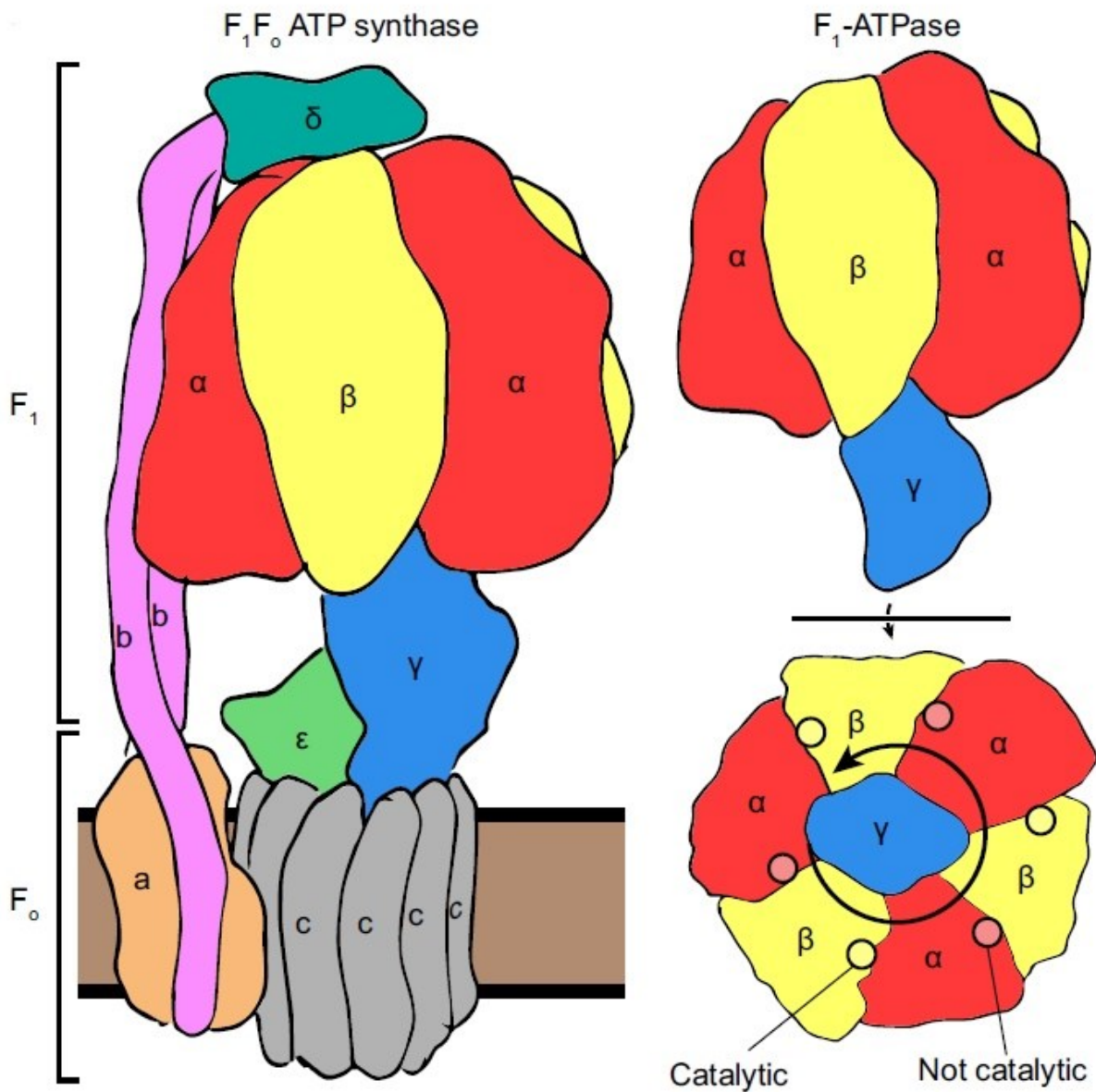


Figura 5<sup>[25]</sup>. Rappresentazione dell'enzima F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP sintasi con le diverse subunità evidenziate. A destra, il motore F<sub>1</sub>-ATPasi, visione laterale e dall'alto, specificando il senso antiorario del torcimento e le subunità catalitiche e non.

## 4 Macchine molecolari artificiali

Sono state ottenute diverse macchine molecolari con l'applicazione di meccanismi riconducibili a ratchet, di seguito sono riportate alcune di queste.

### 4.1 Una pompa molecolare che sfrutta un energy ratchet

Quella descritta di seguito è una pompa molecolare che è basata su un energy ratchet<sup>[31]</sup> con un meccanismo di tipo flashing (Figura 1).

Inizialmente, sono presenti **DB<sup>3+</sup>** (la pompa) e cyclobis(paraquat-*p*-phenylene), un anello tetracationico (**CBPQT<sup>4+</sup>**) (Figura 8), che non interagiscono tra di loro per via delle repulsioni coulombiane che si instaurano. **DB<sup>3+</sup>** è costituito da 3,5-dimetilpiridina (**PY<sup>+</sup>**), viologeno (**V<sup>2+</sup>**), un isopropilbenzile (**IPP**) e un triazolo (**T**) all'inizio della catena metilenica, la quale termina con un 2,6-diisopropilfenile (**S**).

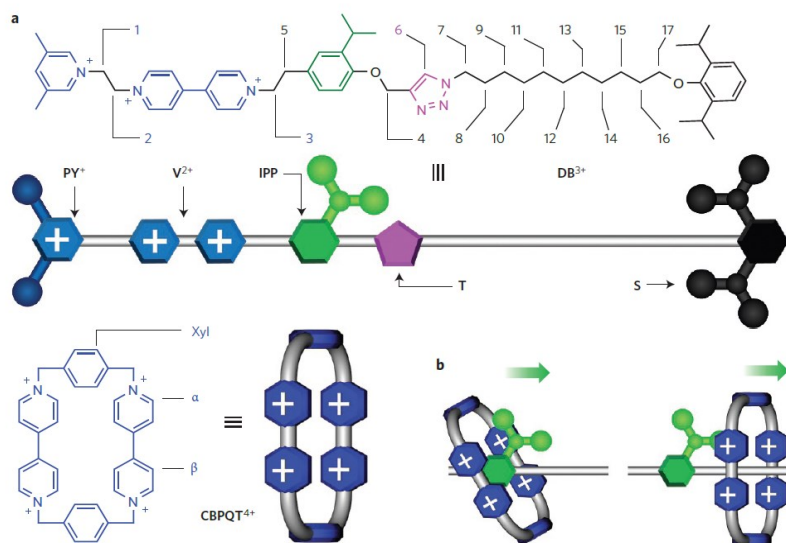


Figura 8. a) La pompa **DB<sup>3+</sup>**, costituita da **PY<sup>+</sup>**, **V<sup>2+</sup>**, **IPP**, **T**, **S**. Sotto a questa, l'anello tetracationico **CBPQT<sup>4+</sup>**. b) Il cambiamento conformazionale permette all'anello di superare il sito **IPP**.

Per promuovere il meccanismo si usa polvere di Zn che opera una riduzione formando il radicale **CBPQT<sup>2(+)</sup>**. Diminuiscono le repulsioni dovute alle cariche presenti con **PY<sup>+</sup>**, l'anello può formare il trisradicale stabile **V<sup>••</sup> c CBPQT<sup>2(+)</sup>**. La successiva ossidazione di ha per inserimento di **NOPF<sub>6</sub>**, che riporta il radicale ai due composti originali, i quali si allontanano. Vi sono dei cambiamenti conformazionali che permettono all'anello di stabilizzarsi sulla catena metilenica oltrepassando **IPP**, con conseguente formazione del [2]rotaxano. La presenza di **PY<sup>+</sup>** e **V<sup>2+</sup>** vicini tra loro impediscono all'anello di uscire tramite repulsioni coulombiane.

Per ottenere il [3]rotaxano e, quindi, portare un altro anello sulla catena è necessario evitare che il primo esca. A risolvere il problema ci pensa la presenza di **IPP**, che impedisce stericamente al primo anello di uscire, nonostante questo comunque ci provi durante l'entrata del secondo anello radicalizzato. In seguito alla riduzione, si riforma il triradicale tra il secondo anello e  $V^{+}$ , essendo cineticamente favorito. I successivi passaggi di ossidazione e rilassamento termico (analoghi al ciclo precedente) costringono entrambi gli anelli sulla catena.

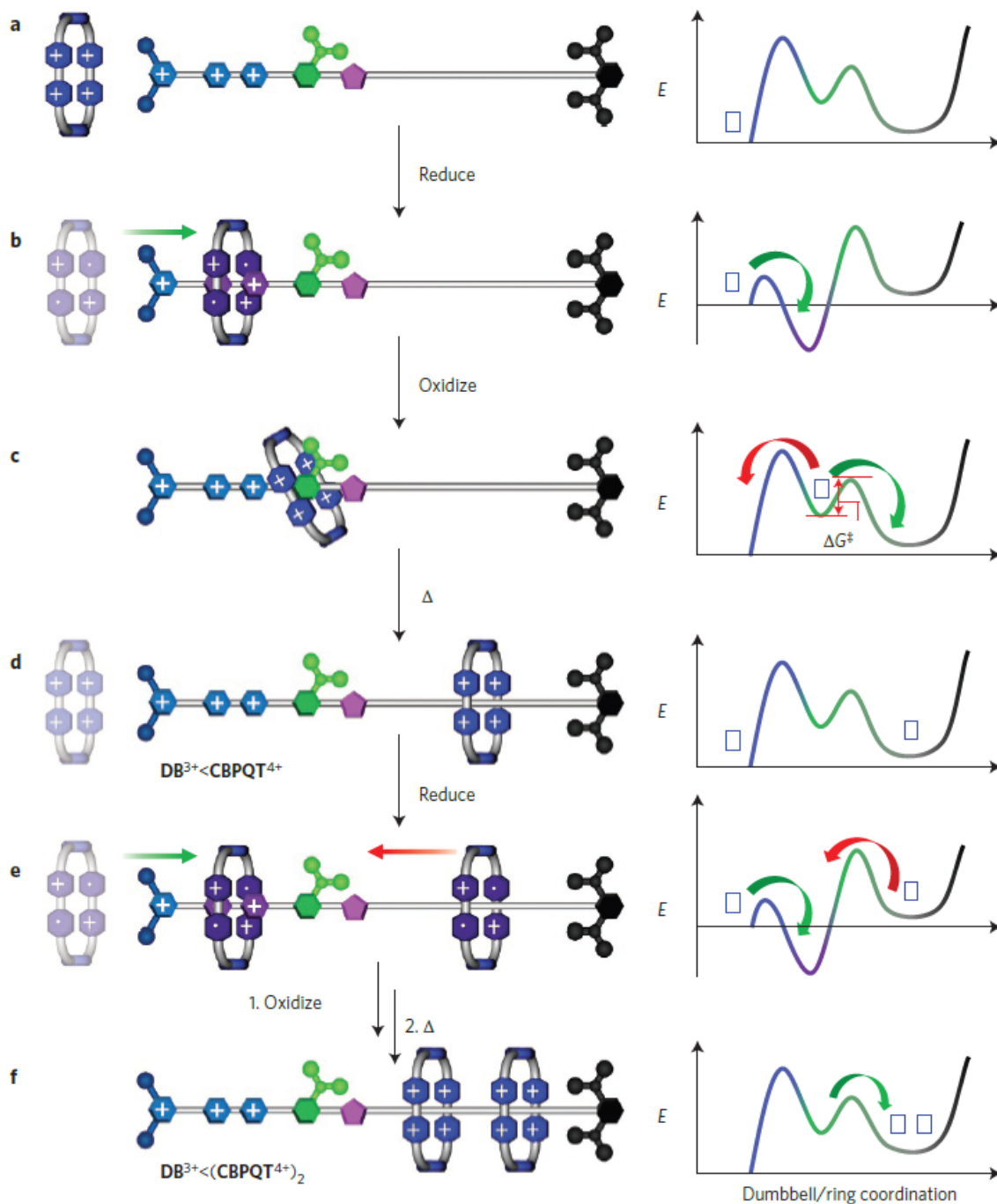


Figura 9. Il meccanismo passaggio per passaggio accompagnato dalle variazioni energetiche corrispondenti. a) La pompa e l'anello non creano il rotaxano spontaneamente, serve una riduzione b) per ottenere il

radicale che porta CBPQT4+ sul sito V2+. Con la successiva ossidazione, c) l'anello può passare il sito IPP e d) stabilirsi sulla catena. La ripetizione di questi passaggi e) ed f) porta all'intrappolamento di un secondo anello.

## 4.2 Un piccolo motore autonomo

Questo motore descritto da Wilson *et al.*<sup>[36]</sup> è costituito da due anelli concatenati di cui uno si muove sull'altro in senso orario come se fosse un percorso; è illustrato in Figura 6<sup>[36]</sup> ed è chiamato [2]catenano, **1**. L'anello più piccolo (benzilammide macrociclica, in blu) si lega a dei residui di fumarammide (verdi) presenti sull'anello più grande che, appunto, funge da percorso. Ci sono anche dei gruppi Fmoc (**2**, **2'**, rossi) che si legano all'anello più grande per impedire stericamente a quello più piccolo di spostarsi, dividendo quello più grande in due compartimenti.

Nella costituzione di un information ratchet per mantenere il moto unidirezionale nel motore, il problema del posizionare le barriere cinetiche viene risolto proprio con la presenza dei gruppi Fmoc. L'attacco all'anello più grande ha una velocità che dipende dalla posizione del macrociclo più piccolo, mentre la velocità del suo distacco ne è indipendente. Inoltre, perché il moto sia direzionato deve staccarsi un solo gruppo Fmoc alla volta. Quando accade, bisogna considerare che i siti a cui si lega l'anello più piccolo si trovano a distanze diverse dal gruppo idrossilico scoperto, uno si trova molto vicino e l'altro più distante. La presenza del macrociclo benzilammidico sul sito più vicino impedisce che il gruppo OH faccia un attacco nucleofilo a Fmoc-Cl, mentre non ha alcun tipo di influenza se si trova sul sito di legame più distante. Si deduce, quindi, che le costanti di velocità ottenute,  $k_{\text{close-attach}}$  e  $k_{\text{far-attach}}$ , siano diverse in base alla posizione che occupa l'anello.



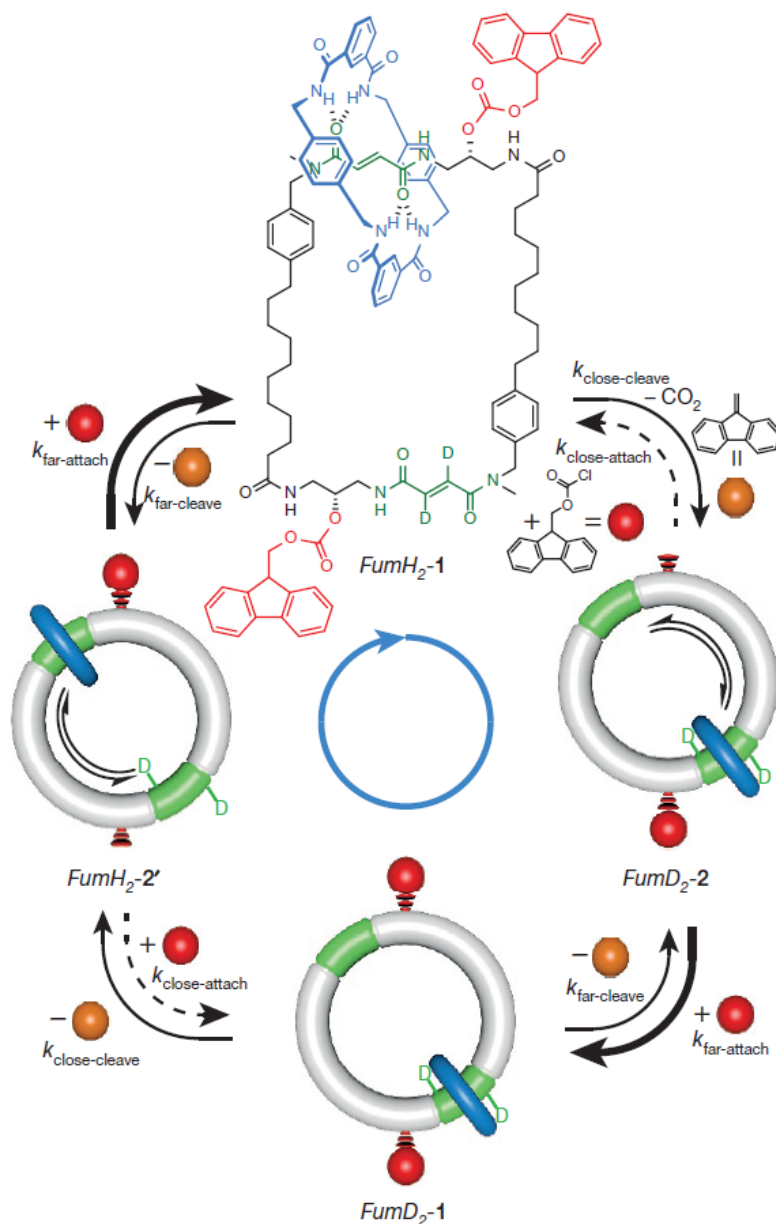


Figura 6. Ciclo del [2]catenano, **1**, in senso orario. La direzionalità è evidenziata dalle frecce di reazione in grassetto. Il macrociclo più piccolo (blu) si lega ai due siti furamidici (verdi), uno dei quali deuterato per poterli distinguere, dell'anello più grande e si sposta dall'uno all'altro previo sbloccaggio di uno dei gruppi Fmoc (**2**, **2'**, rossi). Questi vengono introdotti come Fmoc-Cl (palline rosse). A loro volta fungono da carburante per la reazione, nel momento in cui si staccano dal macrociclo più grande vanno incontro a dissociazione dando CO<sub>2</sub> e dibenzofulvene (pallina arancione).

Il movimento in senso orario dell'anello è dovuto al fatto che se il gruppo Fmoc è presente in posizione **2** è favorita la formazione di *FumD<sub>2</sub>-1*, ma se è presente in posizione **2'**, allora si forma preferibilmente *FumH<sub>2</sub>-1*. È da considerare inoltre il distacco dei gruppi ingombranti, che consente sia al macrociclo di spostarsi sia ad un altro gruppo Fmoc di attaccarsi. Perché ciò accada deve essere presente una quantità sufficiente di Fmoc-Cl per occupare tutti i siti **2**, **2'**, e per evitare che i siti siano entrambi scoperti, in questo caso il macrociclo percorrerebbe l'anello senza criteri per la direzionalità, in entrambi i sensi.



Per compiere un ciclo completo sono necessarie due molecole di Fmoc-Cl, le quali vengono usate sia come ostacolo per forzare il senso dello spostamento, sia come carburante poiché la loro dissociazione in dibenzofulvene e anidride carbonica fornisce energia al macrociclo per compiere il moto.

### 4.3 Una pompa molecolare che sfrutta un information ratchet

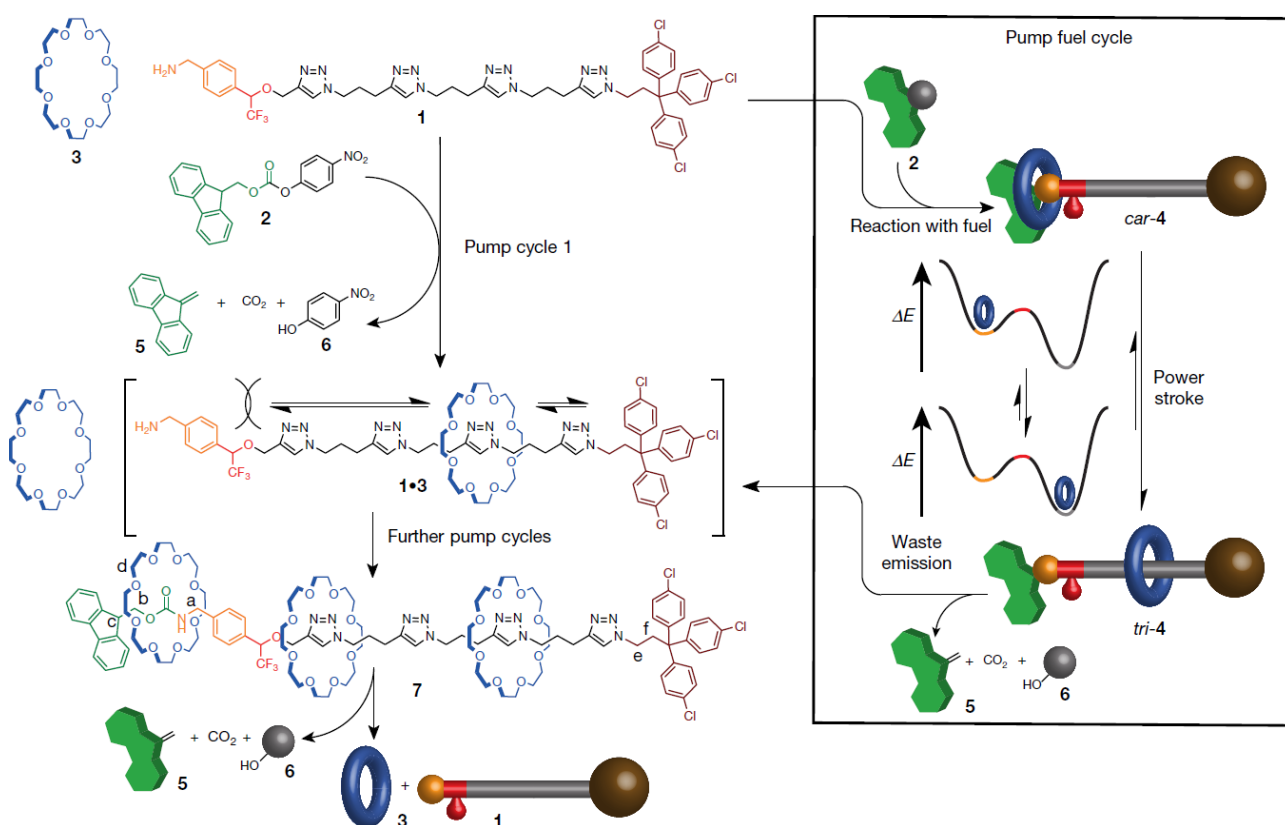


Figura 7. È riportato lo schema di una macchina molecolare in cui degli eteri corona, **3**, vengono pompati su un asse, **1**, e li mantenuti per azione di un carburante, **2**, che reagisce prima con la pompa e poi frammentandosi in **5** e **6** per ricominciare un altro ciclo ed inserire un altro macrociclo fino ad ottenere **7**. **2** funge anche da blocco in *car-4* e *tri-4* per evitare che l'etere esca.

La Figura 7<sup>[31]</sup> schematizza il funzionamento di una pompa molecolare che è basato su un information ratchet<sup>[32]</sup>. Si tratta di un asse (pompa), **1**, costituito da eterocicli triazolici intervallati da segmenti propilici, su cui vengono pompati degli eteri corona 24-crown-8, **3**, fino ad esaurimento del carburante (Fmoc-OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), **2**. Una volta esaurito la struttura si separa, poiché la sua esistenza è legata ad uno stato di non equilibrio mantenuto tale dall'accoppiamento con una reazione chimica. Infatti, la coesistenza di **1** e **3** separati è molto più favorita energeticamente, oltre ad essere molto debole l'interazione tra gli eterocicli della pompa e gli eteri corona<sup>[33]</sup>.

Un gruppo triarilmetinico blocca un'estremità. Quella opposta sarà l'estremità da cui "entrano" gli eteri corona e vi è legato un gruppo N-terminale (gruppo benzil-amminico).

L'introduzione sulla pompa avviene per mezzo di un meccanismo che porta alla formazione di un rotaxano, **7**, attraverso l'impiego di un active template<sup>[34]</sup>. In questo meccanismo reagiscono l'ammina primaria all'estremità della pompa, **1**, con il carburante e un etere corona, la cui cavità catalizza la reazione. A questo punto il gruppo Fmoc impedisce all'anello **3** di uscire dall'asse, mentre il gruppo CF<sub>3</sub> rallenta<sup>[35]</sup> l'anello nel proseguimento sulla pompa, formando l'aggregato *car-4*.

Lentamente, l'anello si sposta ottenendo il conformero *tri-4*, energeticamente più favorito rispetto al precedente.

A conclusione del ciclo, la diisopropilammina deprotona il gruppo Fmoc, **5**, che si dissocia liberando CO<sub>2</sub> e para-nitrofenolo, **6**. È il consumo del carburante stesso a fornire energia sufficiente al sistema per mantenersi fuori dall'equilibrio, tanto che al suo esaurimento il rotaxano lentamente si disfa, separando anelli e pompe.

L'aggregato ottenuto, il [2]rotaxano (**7**), ha ripristinato l'estremità N-terminale ed è pronto a sottoporsi a nuovi cicli.

## 5 Conclusioni

Le macchine molecolari necessitano di trovarsi al di fuori dall'equilibrio per poter funzionare e per questo devono ricevere costantemente energia. Utilizzano, per lo scopo, dei meccanismi particolari, definiti ratchets, la cui caratteristica principale è quella di sfruttare delle fonti di energia per incanalarle in un moto direzionato e mantenerlo tale.

L'energia proviene da molteplici fonti e non adatte a tutti i meccanismi, che si distinguono in due tipologie: energy ratchets e information ratchets. Entrambi creano condizioni di non equilibrio al fine di ottenere un meccanismo unidirezionale, ma in modo molto diverso. Gli energy ratchets modificano interamente il paesaggio energetico tramite un'alternanza di stimoli, passando da uno stato ad un altro, mentre gli information ratchets selezionano gli stati di transizione che fungono da barriera in base allo stato del sistema.

Lo studio e la sintesi di macchine molecolari sono relativamente recenti, rimane ancora tanto da capire e approfondire. Sicuramente possiamo solo che beneficiare dall'analisi delle strutture già presenti in natura<sup>[24]</sup>, dalle quali ricavare informazioni. È ancora difficile, infatti, predire con certezza il risultato di un esperimento, poiché le variabili da tenere in considerazione sono veramente molte e non esistono ancora regole o leggi che permettano una loro interpretazione semplice<sup>[3]</sup>.

## Bibliografia

- [1] P. Reimann, *Phys. Rep.* **2002**, *361*, 57–265.
- [2] R. D. Astumian, *Faraday Discuss.* **2017**, *195*, 583–597.
- [3] B. Lau, O. Kedem, J. Schwabacher, D. Kwasnieski, E. A. Weiss, *Mater. Horiz.* **2017**, *4*, 310–318.
- [4] R. D. Astumian, I. Derényi, *Eur. Biophys. J.* **1998**, *27*, 474–489.
- [5] <https://goldbook.iupac.org/terms/view/C01023>; accesso in rete 30/9/2022
- [6] <https://www.treccani.it/vocabolario/cricchetto>; accesso in rete 15/10/2022
- [7] M. O. Magnasco, *Phys. Rev. Lett.* **1993**, *71*, 1477–1481.
- [8] M. N. Chatterjee, E. R. Kay, D. A. Leigh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4058–4073.
- [9] E. R. Kay, D. A. Leigh, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 17–29.
- [10] R. D. Astumian, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3837.
- [11] S. Denisov, S. Flach, P. Hänggi, *Phys. Rep.* **2014**, *538*, 77–120.
- [12] J. Howard, *Curr. Biol.* **2006**, *16*, R517–R519.
- [13] S. Amano, M. Esposito, E. Kreidt, D. A. Leigh, E. Penocchio, B. M. W. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, jacs.2c08723.
- [14] S. Amano, M. Esposito, E. Kreidt, D. A. Leigh, E. Penocchio, B. M. W. Roberts, *Nat. Chem.* **2022**, *14*, 530–537.
- [15] A. Einstein, P. Ehrenfest, *Z. Für Phys.* **1923**, *19*, 301–306.
- [16] Y. Feng, M. Ovalle, J. S. W. Seale, C. K. Lee, D. J. Kim, R. D. Astumian, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5569–5591.
- [17] R. D. Astumian, *Nat. Nanotechnol.* **2012**, *7*, 684–688.
- [18] <https://goldbook.iupac.org/terms/view/P04850>; accesso in rete 23/10/2022
- [19] N. J. Carter, R. A. Cross, **2005**, *435*, 5.
- [20] K. Svoboda, C. F. Schmidt, B. J. Schnapp, S. M. Block, *Nature* **1993**, *365*, 721–727.
- [21] B. J. Grant, D. M. Gheorghe, W. Zheng, M. Alonso, G. Huber, M. Dlugosz, J. A. McCammon, R. A. Cross, *PLoS Biol.* **2011**, *9*, e1001207.
- [22] S. M. Block, *Biophys. J.* **2007**, *92*, 2986–2995.
- [23] W. Hwang, M. J. Lang, M. Karplus, *Structure* **2008**, *16*, 62–71.
- [24] W. Hwang, M. Karplus, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2019**, *116*, 19777–19785.
- [25] M. Sobti, H. Ueno, H. Noji, A. G. Stewart, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 4690.
- [26] J. L. Martin, R. Ishmukhametov, T. Hornung, Z. Ahmad, W. D. Frasch, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2014**, *111*, 3715–3720.

- [27] R. Yasuda, H. Noji, K. Kinosita, M. Yoshida, *Cell* **1998**, *93*, 1117–1124.
- [28] S. Mukherjee, A. Warshel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2015**, *112*, 2746–2751.
- [29] Y. Q. Gao, W. Yang, M. Karplus, *Cell* **2005**, *123*, 195–205.
- [30] J. V. Bason, M. G. Montgomery, A. G. W. Leslie, J. E. Walker, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2015**, *112*, 6009–6014.
- [31] C. Cheng, P. R. McGonigal, S. T. Schneebeli, H. Li, N. A. Vermeulen, C. Ke, J. F. Stoddart, *Nat. Nanotechnol.* **2015**, *10*, 547–553.
- [32] S. Amano, S. D. P. Fielden, D. A. Leigh, *Nature* **2021**, *594*, 529–534.
- [33] H. Zheng, W. Zhou, J. Lv, X. Yin, Y. Li, H. Liu, Y. Li, *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 13253–13262.
- [34] M. Denis, S. M. Goldup, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 1–17.
- [35] M. Baroncini, S. Silvi, M. Venturi, A. Credi, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4299–4302.
- [36] M. R. Wilson, J. Solà, A. Carlone, S. M. Goldup, N. Lebrasseur, D. A. Leigh, *Nature*, **2016**, *534*, 235–241.