



Giulio Ragazzon

Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmaceutiche
Università di Trieste
gragazzon@units.it

ASIMMETRIA PER SFUGGIRE ALL'EQUILIBRIO

Quali possibilità si aprono quando un sistema chimico ha a disposizione una fonte di energia? Nel caso più semplice, i sistemi si possono adattare alla presenza del carburante chimico secondo il principio di Le-Chatelier. Invece, riuscire ad immagazzinare parte di quell'energia aprirebbe scenari inesplorati, ad esempio permetterebbe di assemblare nanomateriali altrimenti impossibili. La Natura già lo fa, e carpirne i segreti può aiutarci in questa sfida tecnologica.

Le scienze chimiche evolvono verso lo studio di sistemi sempre più complessi. Si è passati dalla scoperta degli elementi, allo studio delle molecole e più recentemente allo studio dei sistemi supramolecolari [1]. Qual è la prossima frontiera?

Ci sono più risposte corrette a questa domanda. Fra queste, la mia curiosità porta a dire che la frontiera della complessità chimica sono i sistemi che operano lontano dall'equilibrio. La bellezza di questi sistemi è data - in linea di principio - dalla loro versatilità nell'adattarsi alle condizioni esterne, senza esserne in balia. Immagazzinano energia e la possono sfruttare per svolgere delle funzioni, facendo avvenire trasformazioni non spontanee. In fin dei conti, queste caratteristiche sono proprie dei sistemi biologici, seppure da sole non siano sufficienti a definire la Vita. In ogni ambito della chimica, sono fondamentali i principi ultimi che regolano il comportamento delle molecole. Pensando alla chimica sintetica è basilare la reattività dei gruppi funzionali, mentre per i sistemi supramolecolari sono le interazioni deboli a fare da padrone. In ultima analisi è una combinazione di termodinamica e cinetica a regolare il comportamento dei sistemi allo studio. Nei sistemi di non-equilibrio, la capacità della termodinamica di predirne l'esatto comportamento è fortemente indebolita. Essa può identificare vincoli e limiti, ma c'è forte il rischio che diventino irrilevanti. Ad esempio, la termodinamica ci dice che per smaltire un chilo di troppo ci basta

sollevare alcune volte un Boeing pronto per partire. Semplice, tecnicamente corretto, ma di poco aiuto. Per capire il comportamento di un sistema non all'equilibrio servono quindi dei nuovi punti di riferimento. Questo tema è così rilevante che nel 1977 Ilya Prigogine ha ricevuto il Nobel per aver trovato delle relazioni che descrivono un sistema chimico quando non è all'equilibrio, ma vi è molto vicino. Questa precisazione è fondamentale, perché permette di approssimare la descrizione matematica del sistema. Prigogine ha anche riconosciuto che molti fenomeni interessanti, come ad esempio le oscillazioni chimiche, possono avvenire solamente "lontano" dall'equilibrio, cioè quando la sua approssimazione - il cosiddetto regime lineare - smette di valere. A questo proposito, le oscillazioni chimiche sono fra i sistemi più complessi che riusciamo a descrivere con accuratezza, ma è ancora estremamente difficile riuscire ad ingegnerizzare dei sistemi oscillanti, e come diceva Feynman "What I cannot create, I do not understand".

Dal punto di vista sperimentale, in passato sono stati sviluppati numerosi sistemi semplici che non risiedono all'equilibrio. La maggior parte sono sistemi statici, intrappolati cineticamente. Più recentemente si è iniziato ad esplorare sistemi che richiedono un continuo apporto di energia (Fig. 1a) [2]. In altre parole sono sistemi che operano grazie al consumo costante di molecole ad alto contenu-

Al dott. Giulio Ragazzon la Divisione di Chimica Organica ha conferito il Premio Junior 2019 "Chimica organica per l'ambiente, l'energia e le nanoscienze".

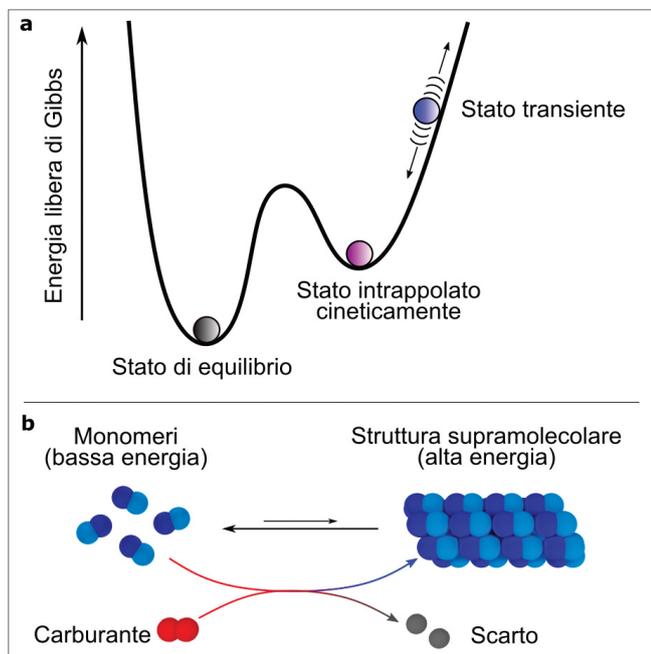


Fig. 1 - a) Superficie di energia potenziale su cui sono rappresentati tre possibili stati: di equilibrio, cineticamente intrappolato e transiente; b) schema minimale che mostra come molecole ad alta energia possano rendere accessibile la formazione di strutture supramolecolari altrimenti sfavorite termodinamicamente

to energetico. Fra gli esempi più studiati, ci sono piccoli peptidi con dei gruppi carbossilici, quindi carichi negativamente in ambiente acquoso al pH operativo. L'aggiunta di un agente attivante può essere sfruttata per la formazione di esteri o anidridi, specie non più cariche e quindi prone all'aggregazione, con conseguente formazione di un gel. La successiva idrolisi riporta il sistema allo stato iniziale. Con questa strategia è possibile controllare esternamente il tempo di vita di un materiale.

Durante il periodo di post-dottorato presso l'Università di Padova, ho avuto la fortuna di partecipare all'implementazione di strategie analoghe, grazie ad una collaborazione tra il mio supervisore, il Prof. Prins, e il Prof. Ricci dell'Università di Roma Tor Vergata, esperto di nanotecnologia degli acidi nucleici. Infatti, sono state usate delle sequenze di acidi nucleici (RNA e DNA) come fonte di energia, in combinazione con enzimi capaci di idrolizzare le sequenze, solo quando assemblate in doppi *strand*. Le sequenze di acidi nucleici sono state ingegnerizzate per attivare il rilascio di altri acidi nucleici o piccole molecole biologicamente attive,

quali l'adenosina trifosfato (ATP) e la cocaina [3, 4]. Regolando la quantità di enzima o di attivatore è possibile programmare il tempo di rilascio delle specie chimiche controllate.

La capacità di ingegnerizzazione delle sequenze di acidi nucleici è assolutamente incredibile, se confrontata con i sistemi autoassemblanti interamente artificiali. Tuttavia, i sistemi descritti fin qui tendono verso l'equilibrio in modo piuttosto semplice. Salendo di un gradino nella scala di complessità troviamo dei sistemi che riescono ad accumulare parte dell'energia fornita dall'attivatore (Fig. 1b). Concretamente, l'energia potrebbe essere accumulata in strutture supramolecolari altrimenti non ottenibili proprio perché instabili energeticamente. Oppure potrebbe essere utilizzata per compiere dei movimenti molecolari direzionati. Un contributo importante del mio lavoro è aver esplicitato la connessione tra movimento e autoassemblaggio [5]. In particolare, avendo lavorato in precedenza nel campo delle macchine molecolari, ho cercato di trasporre i principi che regolano il movimento all'ambito dell'autoassemblaggio.

Per trasmettere il concetto principale mi aiuto con un esempio preso dal mondo macroscopico. Quando camminiamo, mettiamo una gamba davanti all'altra, appoggiamo il piede a terra e ripetiamo l'operazione con l'altra gamba. Nel fare il passo, scegliamo di appoggiare il piede che stiamo muovendo di fronte all'altro, e questo ci permette di camminare nella direzione che vogliamo. Se riappoggiassimo il piede dietro all'altro, e non davanti, non andremmo da nessuna parte, o finiremmo addirittura per muoverci all'indietro. A livello molecolare avviene qualcosa di simile con il procedere della chinesiina lungo un microtubulo. Cosa regola la direzione a livello molecolare? In condizioni in cui non si può fare affidamento sul libero arbitrio, ciò che governa il movimento è la probabilità di fare il movimento nella giusta direzione, e non nella direzione opposta. Il passo nella direzione preferenziale avviene più rapidamente rispetto a quello nella direzione opposta, si parla quindi di asimmetria cinetica [5, 6]. Un aspetto fondamentale di questo processo è che il movimento è accoppiato al consumo di energia (ad esempio l'idrolisi di ATP). Così facendo, dopo aver fatto un passo, e consumato energia, il sistema non ha più a disposizione l'energia sufficiente per fare il movimento opposto.

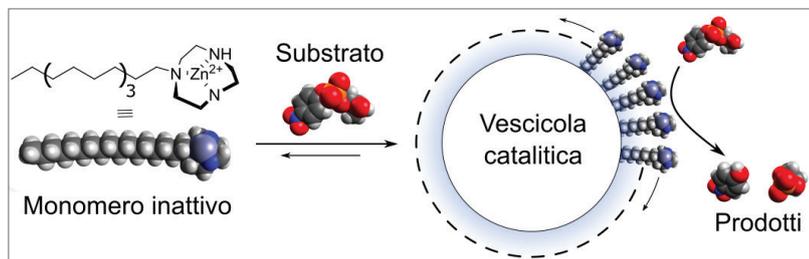


Fig. 2 - In forma monomerica il surfattante rappresentato è inattivo come catalizzatore. In presenza del substrato si ha la formazione di vescicole cataliticamente attive: un primo elemento di asimmetria, che pone le basi per ottenere strutture ad alta energia, quali ad esempio la nuda vescicola catalitica, che spontaneamente non si formerebbe

Quindi il principio fondamentale per muoversi a livello molecolare è l'accoppiamento del consumo di energia ad un'asimmetria cinetica.

Lo stesso ragionamento vale per l'assemblaggio di strutture supramolecolari ad alta energia. Per poter formare una struttura instabile, il consumo di energia deve avvenire in concomitanza con la formazione della struttura stessa. Prendendo ancora il consumo di ATP come esempio, l'ATP deve favorire la formazione di una struttura che catalizzi la sua idrolisi. In questo modo, si ha l'accoppiamento fra consumo di energia e formazione di una nuova specie: un aggregato supramolecolare che immagazzina parte dell'energia fornita dall'ATP.

Riconoscere questo parallelo è stato probabilmente il contributo più rilevante del periodo di post-dottorato nel gruppo del Prof. Prins. La bellezza della chimica organica è che permette di sintetizzare l'oggetto dei propri studi, così abbiamo cercato di ingegnerizzare un sistema che potesse implementare alcuni aspetti del concetto presentato. Un primo passo è quello di ottenere un sistema chimico in cui un substrato riesce ad assemblare un catalizzatore. Con questa idea abbiamo studiato dei surfattanti capaci di catalizzare una reazione di transesterificazione, ma solo (preferenzialmente) quando assemblati in micelle o vescicole (Fig. 2) [7]. In altre parole, è stato studiato un catalizzatore "dormiente", che si attiva solo in presenza di una concentrazione sufficiente del suo substrato, in seguito alla formazione di vescicole catalitiche.

Questi studi rappresentano i primi passi verso dei sistemi che non siano governati solamente dai principi della termodinamica, ma anche dagli effetti - largamente inesplorati - che si originano dal consumo

di energia combinato con l'asimmetria cinetica. Si pensa che la Natura abbia selezionato questa strategia per ottenere delle strutture resistenti, ma allo stesso tempo dinamiche, quindi capaci di adattarsi, come conseguenza del loro continuo rigenerarsi. Questo processo domina anche il nostro corpo: forse ingegnerizzare delle semplici molecole organiche ci aiuterà a capire qualcosa di più della nostra complessità.

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare il mio supervisore di post-dottorato, Prof. Leonard J. Prins, oltre a Emanuele Penocchio e Giancarlo Cinini per i loro commenti e le numerose discussioni.

BIBLIOGRAFIA

- [1] G.M. Whitesides, R.F. Ismagilov, *Science*, 1999, **284**, 89.
- [2] B. Rieß, R.K. Grötsch, J. Boekhoven, *Chem.*, 2020, **6**, 552.
- [3] E. Del Grosso, A. Amodio, G. Ragazzon, L.J. Prins, F. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 10489.
- [4] E. Del Grosso, G. Ragazzon, L.J. Prins, F. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**, 5582.
- [5] G. Ragazzon, L.J. Prins, *Nat. Nanotechnol.*, 2018, **13**, 882.
- [6] R.D. Astumian, *Nat. Commun.*, 2019, **10**, 3837.
- [7] P. Solís Muñana, G. Ragazzon, J. Dupont, C.Z.-J. Ren, L.J. Prins, J. L.-Y. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 16469.

Asymmetry to Escape from Equilibrium

What are the opportunities that originate from the coupling of an energy source to a chemical system? In the simplest scenario, the system can adjust to the presence of a chemical fuel according to the Le-Chatelier principle. On the other hand, being able to harvest part of that energy would open unexplored scenarios, such as the assembly of otherwise impossible nanomaterials. Understanding the secrets of Nature can help us to tackle this technological challenge.