

**КОВТУНЕНКО**

**Володимир Олексійович** — доктор хімічних наук, професор кафедри органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка

**МИРОШНИЧЕНКО**

**Микола Степанович** — доктор біологічних наук, професор кафедри біофізики ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка

## СИНТЕТИЧНІ МОЛЕКУЛЯРНІ МАШИНИ

### Нобелівська премія з хімії 2016 р.

Нобелівську премію в галузі хімії в 2016 р. присуджено Жан-П'єру Соважу (Університет Страсбурга, Франція), серу Фрейзеру Стоддарту (Північно-Західний університет, США) та Бернарду Лукасу Ферінзі (Університет Гронінгена, Нідерланди) за «дизайн та синтези молекулярних машин». Їхні роботи ґрунтуються на синтезах катенанів, ротоксанів, циклів Боромео, характерною особливістю яких є поєднання кількох індивідуальних органічних молекул у супрамолекулярне утворення, що утримується механічним зв'язком. Представники Королівської академії наук Швеції заявили, що *троє науковців «оживили» поле досліджень топологічної хімії, а «найменші машини у світі» можуть бути використані для розроблення новітніх матеріалів, датчиків і систем зберігання енергії.*

**Ключові слова:** молекулярні машини, механічний зв'язок, катенани, ротоксани, молекулярні кільця Боромео.

### Нобелівські лауреати з хімії 2016 р.

**Жан-П'єр Соваж** (*Jean-Pierre Sauvage*) народився в 1944 р. в Парижі. Ступінь PhD здобув в Університеті Луї Пастера (Страсбург). Працюючи над своєю дисертаційною роботою під керівництвом нобелівського лауреата з хімії за 1987 р. Жан-Марі Лена, він зробив вагомий внесок у перші синтези криптандних лігандів. Постдокторальні дослідження проводив в Оксфорді під керівництвом професора неорганічної хімії М. Гріна (M.L.H. Green), після чого повернувся до Страсбурзького університету і зараз є його почесним професором.

Наукові праці Ж.-П. Соважа сфокусовані на створенні молекул, що імітують функції машин, змінюючи свої конформації у відповідь на зовнішній сигнал. Отримання ним Нобелівської премії за 2016 р. ґрунтується на тому, що він зробив перший крок на шляху до створення молекулярних машин, застосувавши в 1983 р. темплатний метод (від англ. *template* — шаблон, трафарет) до синтезу катенанів — класу хімічних сполук, у яких два молекулярних кільця, що пронизують одне одного, сполучені більшою мірою механічно, ніж хімічно. Зв'язані в



Жан-П'єр Соваж  
(Jean-Pierre Sauvage)



Джеймс Фрейзер Стоддарт  
(James Fraser Stoddart)



Бернард Лукас Ферінга  
(Bernard Lucas Feringa)

такий спосіб окремі циклічні частини молекули можуть рухатися одна відносно одної, або, по суті, одне кільце може рухатися в іншому. Нобелівський комітет інтерпретує цей факт як початок ери молекулярних машин.

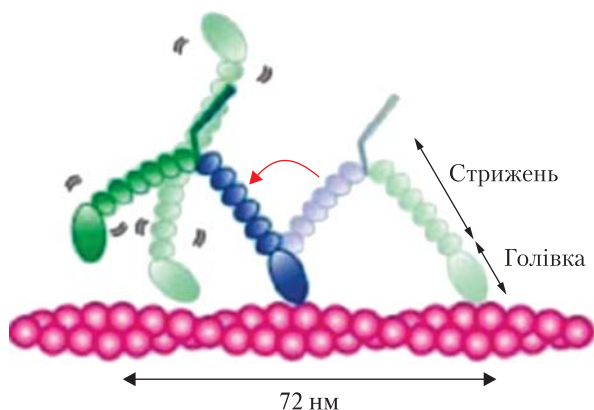
Інша тема пошуків Ж.-П. Соважа стосується електрохімічного відновлення  $\text{CO}_2$  і моделювання фотосинтетичного реакційного центра. Значна частина його наукових праць пов'язана з молекулярною топологією, особливо з молекулярною архітектурою на основі механічних зв'язків. Він також описав синтези катенанів і молекулярних вузлів, оснований на координаційних комплексах.

Ж.-П. Соваж — академік Французької академії наук (1997), нагороджений багатьма престижними науковими відзнаками.

**Сер Джеймс Фрейзер Стоддарт** (*James Fraser Stoddart*) народився у 1942 р. в Единбурзі (Шотландія). Виховувався на фермі, початкову освіту отримав у сільській школі в Керінгтоні, потім навчався у коледжі Мелвілл в Единбурзі. У 1964 р. в Единбурзькому університеті здобув ступінь бакалавра, а в 1967 р. за результатами досліджень природних смол під керівництвом Е.Л. Хірста і М.Д. Андерсона — ступінь PhD. Постдокторальні дослідження проводив в Університеті Квінз (Канада). З 1970 р. — науковий дослідник концерну

ICI при Шеффілдському університеті (Велика Британія), де згодом почав читати лекції з хімії. У 1978 р. працював запрошеним старшим науковим співробітником у Каліфорнійському університеті в Лос-Анджелесі (UCLA), а після закінчення творчої відпустки (1978—1981) — у корпоративній лабораторії концерну ICI в Ранкорні. За результатами досліджень у галузі стереохімії молекул у 1980 р. він здобув ступінь доктора наук в Единбурзькому університеті. Повернувшись до Шеффілда, у 1982 р. обійняв посаду доцента, у 1990 р. перейшов на кафедру органічної хімії в Університеті Бірмінгема і став керівником хімічної школи (1993—1997). У 1997 р. Ф. Стоддарт переїхав до США в Каліфорнійський університет у Лос-Анджелесі на посаду професора хімії на кафедрі органічної хімії С. Вінштейна — наступником нобелівського лауреата Д. Крама. У липні 2002 р. він став виконавчим співдиректором Каліфорнійського інституту наносистем (CNSI). У травні 2003 р. очолив кафедру наносистемних наук ім. Фреда Кавлі і водночас до серпня 2007 р. працював як директор CNSI.

У 1991 р. Ф. Стоддарт синтезував одні з перших ротаксанів — клас сполук з молекулами гантелеподібної форми, на стрижень якої на низане кільце, яке, як і в катенанах, може вільно рухатися вздовж нього.



**Рис. 1.** Молекула міозину V «крокує» вздовж актинової нитки [2]

Упродовж 35 років у лабораторіях Ф. Стоддарта навчалися близько 300 докторів філософії і дослідників-постдоків. У 2008 р. він заснував групу механостереохімії, його обрали професором хімії до ради попечителів Північно-Західного університету (США). Сер Ф. Стоддарт є членом Лондонського королівського товариства, Американської академії мистецтв і наук, Національної академії наук США. Його наукові досягнення були відзначені численними нагородами, в тому числі міжнародною премією короля Фейсала (2007).

**Бернард Лукас Ферінга** (*Bernard Lucas Feringa*) народився в 1951 р. у Нідерландах. Він був другим з десяти дітей у великій католицькій сім'ї. Юність провів на родинній фермі, розташованій безпосередньо на кордоні з Німеччиною. Ступені бакалавра і магістра здобув у Гронінгенському університеті, PhD — там само в 1978 р. за роботу «Асиметричне окиснення фенолів. Атропоізомеризм і оптична активність». Короткий період працював хіміком-дослідником у фірмі Royal Dutch Shell. З 1984 р. викладав органічну хімію в Університеті Гронінгена, в 1988 р. став повним професором, завідував кафедрою, потім у 2003–2011 рр. був директором Інституту хімії ім. Стратинга (Stratingh Institute for Chemistry).

Б. Ферінга зробив молекулярний мотор, робота якого заснована на добре відомій реакції фотоізомеризації сполук з подвійним зв'язком.

Причому завдяки своїй структурі ротор Ферінги може обертатися лише в один бік — за чи проти годинникової стрілки.

Зараз Б. Ферінга академічний професор і керівник колегії наукового відділу Нідерландської королівської академії наук. Він має понад 30 патентів, був науковим керівником близько 100 PhD робіт, опублікував понад 650 наукових статей, його індекс Хірша становить більш як 90. Б. Ферінга є членом Нідерландської королівської академії наук (2006), Європейської академії (2010), іноземним членом Американської академії мистецтв і наук (2004). З 2011 р. він — віце-президент Нідерландської королівської академії наук. Його удостоєно багатьох фахових нагород.

### Природні молекулярні машини

Практично вся жива природа побудована на основі функціонування молекулярних машин. У певному сенсі ми навіть можемо стверджувати, що жива природа — це світ молекулярних машин. І цьому є безліч прикладів. Це й «машини» для синтезу ДНК та білка, і дивовижний супрамолекулярний ансамбль, який називається АТФ-синтазою, і багато інших природних механізмів. Ми наведемо лише кілька прикладів функціонування природних молекулярних машин, щоб показати, як далеко просунулася наука у створенні синтетичних молекулярних машин.

**Міозин.** Цей найбільш вивчений білковий мотор [1] привертає до себе значну увагу дослідників насамперед тим, що відіграє важливу роль у м'язовому скороченні і внутрішньоклітинній рухливості, перетворюючи хімічну енергію гідролізу АТФ на механічну роботу. Завдяки АТФазним центрам і центрам зв'язування з актином, локалізованим у голівці міозину, вона виконує роль молекулярного мотора і під час скорочення м'яза створює активну тягову силу в саркомері. На рис. 1 показано, як молекула міозину V «крокує» вздовж актинової нитки. Рух відбувається справа наліво. Спочатку одна з «ніг» міозину (зелена) відокремлюється від актинової нитки, а потім друга нога (синя) на-

хляється уперед. Саме в цей момент витрачається енергія. Після цього зелена нога хаотично обертається в шарнірі доти, доки не натрапить на актинову нитку [2].

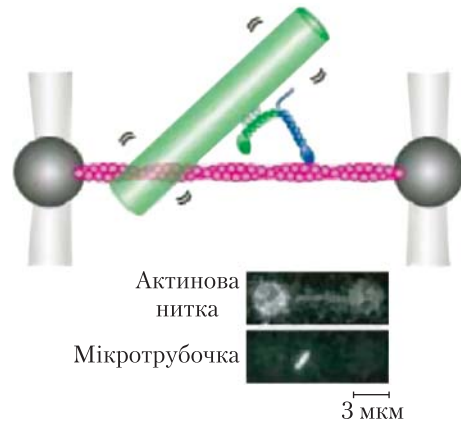
На рис. 2 наведено схему експерименту, в якому тубулінову мікротрубочку (зелений циліндр) приєднано до однієї з «ніг» міозину. При цьому актинова нитка зафіксована в просторі. В експерименті пошук актинової нитки вільною «ногою» міозину тривав кілька секунд, у живій клітині це, ймовірно, відбувається швидше, оскільки там міозин «крокує» без вантажу. Вантаж (наприклад, внутріклітинні везикули) кріпиться не до «ніг», а до тієї частини молекули, яку на малюнку зображено як «хвостик».

Міозин є в усіх еукаріотичних клітинах, особливо в м'язах (скелетних, гладеньких, у серцевому м'язі), де він формує впорядковані структури.

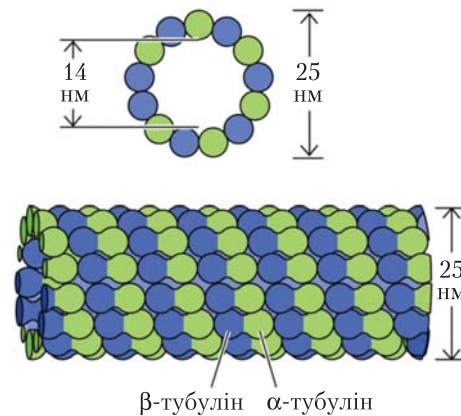
**Динеїни і кінезини.** Для функціонування клітини потрібна система внутріклітинного транспортування, для чого в клітині є апарат мікротрубочок, який і використовується як канал для «переміщення вантажів» (рис. 3). У цитоплазмі транспортуються органели, лізосоми, міхурці з медіаторами тощо. Мікротрубочки є найбільшими фібрилярними ниткоподібними білковими утвореннями цитоскелету в клітинах. Вони збираються з димерів, сформованих з  $\alpha$ - і  $\beta$ -субодиниць білка тубуліну. Орієнтація мікротрубочок в аксоплазмі визначає напрям переміщення «вантажів»: від центрисоми до клітинної периферії (так зване переміщення до плюс-кінця мікротрубочки) і, навпаки, від периферії до центрисоми (переміщення до мінус-кінця). Транспортування у мікротрубочках відбувається за допомогою моторних білків, здатних рухатися вздовж мікротрубочок [3, 4]. Виділяють два види моторних білків:

- *динеїни*, які переміщують «вантаж» тільки від плюс-кінця до мінус-кінця мікротрубочки, тобто з периферійних областей клітини до центросоми;

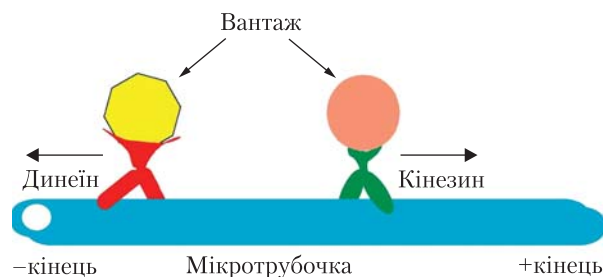
- *кінезини*, які переміщують «вантаж» до плюс-кінця, тобто від центросоми до клітинної периферії (рис. 4).



**Рис. 2.** Схема експерименту з переміщення міозину з «вантажем» уздовж актинової нитки



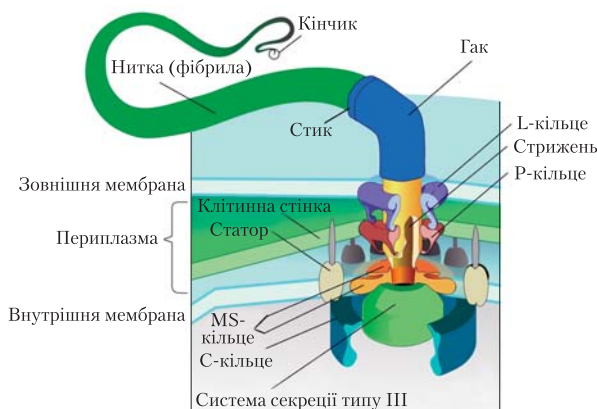
**Рис. 3.** Будова мікротрубочки



**Рис. 4.** Молекулярні машини динеїн і кінезин рухаються вздовж мікротрубочки у протилежних напрямках

Ці білкові ансамблі складаються з двох важких і кількох легких ланцюгів. У важких ланцюгах виділяють головний і хвостовий домени, які мають глобулярну будову. Два голо-





**Рис. 5.** Будова бактеріального джгутикового мотора бактерії *E. coli* (схема)

вні домени зв'язуються з мікротрубочками і є власне двигунами, а хвостові — з «вантажем» та іншими внутріклітинними утвореннями, що потребують транспортування. В обох випадках переміщення «вантажів» здійснюється з використанням енергії гідролізу АТФ, за рахунок АТФазних центрів моторних білків.

Хоча структури динеїнів і кінезінів різні, механізми їх роботи дуже подібні один до одного. Ці природні молекулярні машини є гомодимерами з двома великими моторними доменами — «голівками». Рух голівки супроводжується гідролізом молекули АТФ і вивільненням молекул АДФ і фосфату. При цьому кільцевий домен повертається відносно «хвоста» важкого ланцюга. Динеїни — найшвидші з молекулярних двигунів (швидкість проходження ними трубочки оцінюється в 14 мкм/с).

**Джгутики.** Джгутик (лат. *flagellum*) — поверхнева та позаклітинна структура клітини, яка є у багатьох прокаріотів та еукаріотів і слугує для пересування в рідкому середовищі. У прокаріотів це відбувається завдяки обертанню спіральних флагелінових філаментів (джгутиків), які працюють подібно гвинтовим пропелерам. Сам джгутик має товщину 10–20 нм і довжину 3–15 мкм.

Джгутиковий мотор — це супрамолекулярний ансамбль білків, інтегрально вмонтований у клітинну стінку бактерії. Його діаметр становить близько 50 нм. Причому він не по-

требує енергетичного забезпечення від АТФ. Конструктивно мотор складається зі статора, ротора, привідного вала і втулки, через яку привідний вал виходить назовні крізь мембрану клітини (рис. 5). Особливістю цього мотора є можливість роботи у будь-якому напрямку та швидке перемикання між різними напрямками. Джгутик може обертатися зі швидкістю до 100 об/с, при цьому напрям обертання може змінюватися менш ніж за 0,1 с. Енергію для роботи мотор отримує від електричного потенціалу цитоплазматичної мембрани, який визначається різницею іонного складу між цито- і периплазмою. Мотор пропускає протони з периплазми до цитоплазми, змінюючи електричний потенціал, що й ініціює обертання ротора відносно статора. Обертальний рух статора передається назовні і перетворюється на хвилеподібні рухи філамента. Масивніша клітина починає обертатися приблизно зі швидкістю 1/3 від швидкості джгутика у зворотному напрямі, а також набуває поступальної ходи.

Доволі часто у бактерії є кілька джгутиків, і їх узгоджений рух дозволяє клітині за 1 с долати відстань, яка в 35 разів перевищує її власну довжину.

### Синтетичні молекулярні машини

Розвиток людської цивілізації завжди був пов'язаний з конструюванням нових приладів і машин. Залежно від сфери застосування машини можуть бути як дуже великими, так і дуже маленькими. Сьогодні основною тенденцією є прагнення до зменшення ваги і розміру використовуваних компонентів настільки, наскільки це можливо. З метою мініатюризації компонентів для створення приладів і машин фізики та інженери застосовують підхід низхідного проектування. Він полягає в маніпулюванні усе дрібнішими компонентами матерії за допомогою фотолітографії та інших подібних методів. Хоча напівпровідникові машини з габаритними розмірами порядку 65 нм уже доступні на ринку, і навіть є повідомлення про створення приладів з розмірами в межах 45 нм, стає очевидним, що метод низхідного проекту-

вання має дуже істотні недоліки, зокрема, різке зростання витрат з наближенням до нанорозмірного рівня. Щоб просуватися далі у справі мініатюризації в нанорозмірному діапазоні, науці і технології потрібно шукати нові шляхи. Зазначимо, що молекулярні машини невидимі для людського ока, адже вони мають довжину всього кілька нанометрів, а це одна тисячна товщини людської волосини.

Потенціально цікавою стратегією на нанорозмірному масштабі є підхід висхідного проектування, який передбачає створення наноструктур з об'єктів нано- або субнанорозмірів, а саме, з атомів чи молекул [5]. Однак, якщо ідея застосування в нанотехнології принципу висхідного проектування від атома до атома видається фізикам доволі привабливою, для хіміків вона не виглядає переконливою, оскільки вони добре обізнані з високою реакційною здатністю багатьох видів атомів, з багатьма найдрібнішими особливостями хімічних зв'язків і властивостей молекул. Наприкінці 1970-х років з розвитком супрамолекулярної хімії активізувалися дослідження молекулярних електронних машин і в надрах деяких лабораторій зародилася ідея про те, що в процесі створення нанорозмірних машин і приладів молекули можуть бути значно зручнішими будівельними елементами, ніж атоми. Ця ідея ґрунтується на таких основних положеннях:

1) молекули є стабільними утвореннями, тоді як з атомами впоратися нелегко;

2) у природі для побудови численних найрізноманітніших наноприладів і наномашин, які підтримують життя, використовуються саме молекули, а не атоми;

3) більшість хімічних процесів, що вивчають у лабораторіях, стосуються молекул, а не атомів;

4) молекули є об'єктами з чіткими формами; вони вже мають властивості, необхідні для роботи наномашин (наприклад, властивості, якими можна маніпулювати за допомогою фотохімічних і електромеханічних методів;

5) молекули можуть збиратися самі або ж їх можна сполучати цілеспрямовано для утворення більш складних структур.

Надалі супрамолекулярна хімія розвивалася дуже стрімко, і невдовзі з'ясувалося, що супрамолекулярний підхід з просуванням від низу до верху відкриває практично безмежні можливості для проектування і створення штучних молекулярних приладів та машин. Молекулярний прилад можна означити як поєднання дискретної кількості молекулярних компонентів, призначених для виконання спеціальних функцій. Кожний молекулярний компонент виконує одну дію, але вся супрамолекулярна конструкція через взаємодію різних компонентів реалізує набагато складніше завдання.

Молекулярна машина — це особливий вид молекулярного приладу, в якому компоненти можуть змінювати своє положення один відносно одного внаслідок дії певного зовнішнього чинника [6]. Прилади і машини молекулярного рівня функціонують завдяки електронному перекомпонуванню і, подібно до макроскопічних приладів і машин, потребують енергії для своєї роботи, а також для передачі сигналів зв'язку з оператором. Поширення поняття *прилад* чи *машина* на молекулярний рівень становить інтерес не лише для фундаментальних наукових досліджень, а й для загального розвитку нанонауки і нанотехнологій. «Фізичний» метод низхідного проектування дозволив розробити велику кількість твердотільних мікроелектронних приладів і мікроелектромеханічних систем. Нині очікується, що «хімічний» метод висхідного проектування просуне науку і технологію не лише від мікро- до наномасштабів, а й від електроніки до фотоніки і хіміоніки, оскільки постачання світла і хімічних речовин є зручними способами живлення молекулярних приладів енергією і обміну інформацією на молекулярному рівні.

**Молекулярні човники.** Загалом молекулярні машини можна проектувати на основі кількох видів молекулярних і супрамолекулярних систем, у тому числі ДНК. Проте через зазначені нижче причини більшість сконструйованих на сьогодні штучних систем заснована на взаємозв'язаних молекулярних сполуках, таких як ротаксани, катенани та інші, споріднені з ними.

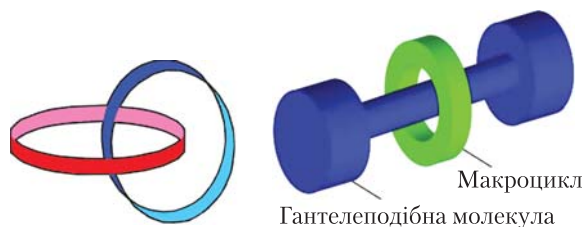


Рис. 6. Схематичне зображення катенану і ротаксану

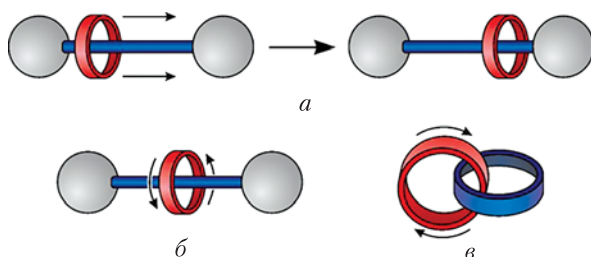


Рис. 7. Схематичне зображення міжкомпонентного руху, який можна отримати за допомогою простих архітектур взаємозв'язаних молекул: коловий човниковий рух у ротаксанах (а), кільцевий рух у ротаксанах (б) і катенанах (в)

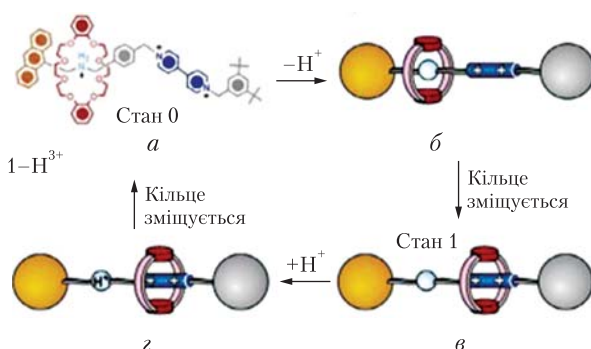


Рис. 8. Схематичне зображення функціонування ротаксану  $1\text{-H}^{3+}$  як зворотного молекулярного човника, що керується хімічним кислотно-основним стимулюванням у розчині ацетонітрилу

Катенани (від лат. *catena* — ланцюг) складаються принаймні з двох зчеплених між собою макроциклів. Ротаксани дістали свою назву від латинських слів *rota* і *axis*, що означають «колесо» і «вісь», вони складаються з гантелеподібної молекули, на кінцях якої розміщуються великі групи — «обмежувачі», що запобігають зісковзуванню макроциклічного кільця, надітого на стрижень «гантелі» (рис. 6). Ці системи

відрізняються від інших насамперед наявністю в них нековалентних взаємодій між компонентами, які містять комплементарні центри розпізнавання [7]. До взаємодій, які також відповідають за ефективні керовані матрицею синтези ротаксанів і катенанів, належать: здатність до переносу заряду, утворення водневого зв'язку, гідрофобно-гідрофільні взаємодії,  $\pi$ – $\pi$ -стекинг, сили електростатичної взаємодії і як доповнення до межі сильної взаємодії — утворення зв'язку метал–ліганд [8].

Ротаксани і катенани є дуже привабливими системами для побудови молекулярних машин, оскільки:

1) механічний зв'язок надає великі можливості для створення взаємних розташувань молекулярних компонентів, водночас стабілізуючи систему;

2) взаємозв'язана архітектура обмежує амплітуду міжкомпонентного руху в трьох напрямках;

3) стабільність спеціального розташування визначається міцністю міжкомпонентних взаємодій;

4) такі взаємодії можна регулювати зовнішнім стимулюванням.

Рух з великою амплітудою, який можна отримати з використанням ротаксанів і катенанів, схематично зображено на рис. 7. Зокрема, в ротаксанах є два типи руху:

- 1) човникове переміщення кільця вздовж осі;
- 2) обертання кільця навколо осі.

Тому ротаксани є хорошими прототипами для побудови як лінійних молекулярних двигунів, так і обертальних. Найбільш поширені системи першого типу, або *молекулярні човники* (рис. 7а).

Описано багато керованих молекулярних човників на основі хімічного, електрохімічного і фотохімічного стимулювання [9]. Хімічно керованою системою з хорошими робочими параметрами щодо перемикання і стабільності є сполука ротаксану  $1\text{-H}^{3+}$  (рис. 8). Ця система складається з гантелеподібного і кільцевого компонентів. Гантелеподібний компонент містить амоній і акцептори електронів, роль яких виконує основа біпіридину, що може утворюва-

ти водневій зв'язки і взаємодії з переносом заряду, відповідно, з кільцевим компонентом дибензо-24-краун-8-етером, тобто краун-етером, що має властивості донора електронів. Як обмежувач на кінці цієї складеної молекули вбудовано антрацен, з огляду на його адсорбційні, люмінесцентні та окисно-відновні властивості, корисні для контролю за станом системи. Оскільки  $N^+ - H \dots O$  взаємодії водневих зв'язків між макроциклічним кільцем і амонієвим центром набагато міцніші за взаємодії з переносом заряду між кільцем і сполукою біпіридину, ротаксан існує у вигляді одного з двох можливих ізомерів (рис. 8а, стан 0). Депротонування амонійного центру  $1-H^{3+}$  (рис. 8б) послаблює взаємодії водневих зв'язків і спричинює переміщення кільця дибензо-24-краун-8-етеру внаслідок броунівського руху до біпіридину (рис. 8в, стан 1). І навпаки, протонування кислотою (рис. 8г) спрямовує кільце назад до амонійного центру. Такий процес перемикавання має доказову базу в ЯМР-спектрах розчинів і в низці електрохімічних і фотофізичних вимірювань.

**Молекулярний ліфт.** Поєднуючи архітектурні особливості кислотно-основного перемикача (ротаксану  $1-H^{3+}$ , рис. 8) в архітектурі тричі зв'язаного двокомпонентного супрамолекулярного вузла, було розроблено двокомпонентний молекулярний прилад  $2-H_3^{9+}$  (рис. 9), який діє як наномасштабний ліфт. Ця наномашинка (близько 2,5 нм заввишки і діаметром 3,5 нм) складається з компонента з трьома опорами і платформи. Кожна опора має дві різні зони: амонієвий центр і 4,4'-біпіридин.

Опори сполучені з трьома вершинами механізму, який відіграє роль платформи. Цю платформу можна зупинити на двох різних рівнях. Усі три опори оснащені стопорами на кінцях, щоб не допустити втрати платформи. Спочатку платформа перебуває на «верхньому рівні», тобто в положенні з трьома кільцями навколо амонієвих центрів, які утримуються завдяки утворенню досить сильних водневих зв'язків  $N^+ - H \dots O$ , що стабілізують  $\pi - \pi$ -взаємодії між ароматичними ядрами платформи і ароматичними компонентами вершини тринози. Після додавання сильної нуклеофільної фосфазе-

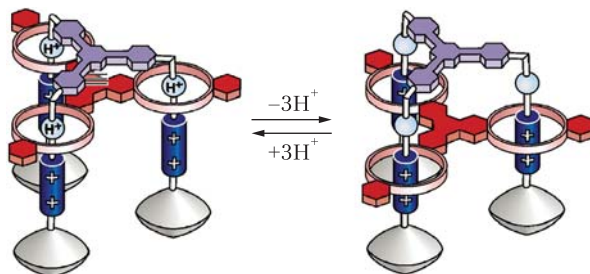


Рис. 9. Схема роботи молекулярного ліфта  $2-H_3^{9+}$  в ацетонітрильному розчині

нової основи відбувається відрив протона від амонієвого центру, внаслідок чого платформа вирушає на «нижній рівень», тобто в положення, в якому кільця дибензо-24-краун-8-етерів оточують кільця біпіридину. Ця структура стабілізується переважно завдяки взаємодіям з переносом заряду між багатими на електрони ароматичними сполуками платформи і електронодефіцитними сполуками біпіридину в основі тринози. Подальше додавання кислоти відновлює амонієві центри, і платформа рухається у зворотному напрямі на верхній рівень. Такий ліфтовий рух вниз-вгору може повторюватися багаторазово і його можна контролювати за допомогою ЯМР-спектроскопії, методів електрохімії, електронної і флуоресцентної спектроскопії тощо [10]. У принципі поведінку цієї наномашини можна використовувати для керування прийманням і випусканням гостьової молекули, ця функція є корисною для розроблення систем доставки лікарських речовин.

Отже, з викладеного вище зрозуміло, що конструкційні елементи молекулярних машин повинні мати можливість рухатися один відносно одного [11]. Два взаємозамкнуті кільця або патик з нанизаним на нього молекулярним кільцем чудово для цього підходять. І коли такі «надмолекули» зазнають хімічного або фотохімічного впливу, вони починають здійснювати внутрішні повороти: частини молекули зміщуються одна відносно одної і цей рух на молекулярному рівні імітує рух класичних механізмів. Цікавим є те, що молекула при цьому рухається в просторі не хаотично, внаслідок броунівського руху, а напрямлено (і не-



хай тут насамперед йдеться про обертання, а не про поступальний рух). Тобто у відповідь на який-небудь вплив частина молекули починає певним (а не випадковим) чином обертатися, виконуючи роботу, що і наближує таку молекулярну систему до класичних механізмів.

### Конструкційні елементи молекулярних машин

**Катенани.** Незалежність руху однієї частини ансамблю від іншої гарантує механічний зв'язок конструкційних елементів. До таких хімічних ансамблів належать катенани, в яких циклічні макромолекули з'єднані як окремі ланки в ланцюгу. Такий тип з'єднання трапляється і в природних об'єктах. Відомо, наприклад, що деякі молекули ДНК мають катенанову структуру, причому було доведено, що при окремих формах раку, зокрема лейкемії, спостерігається підвищений вміст катенанових ДНК.

Є два підходи до органічного синтезу катенанів. Перший полягає в проведенні простих реакцій замикавання циклів з надією, що деякі з них сплетуться один з одним і утворять бажаний катенановий продукт. Це так зване «статистичне наближення». Саме в його рамках Шілл і Люттрінгхауз у 1960-х роках здійснили перші успішні синтези катенанів [12]. Зокрема, вони описали катенан, який складається з трьох циклів, з'єднаних механічним зв'язком. Проте цей метод є вкрай неефективним, потребує високого розбавлення реагенту, що «замикає» цикл, великого надлишку заздалегідь отриманого макроциклу, а тому сьогодні використовується дуже рідко.

Інший метод отримання механічного зв'язку між молекулами був істотно вдосконалений цьогорічними нобелівськими лауреатами. Цей спосіб загалом ґрунтується на супрамолекулярній передорганізації макроциклического попередника з реагентом, яка полягає у зв'язуванні їх між собою за допомогою водневих зв'язків, координації металом, гідрофобного ефекту або кулонівських взаємодій. Такі нековалентні взаємодії компенсують певну

частину витрат на ентропію асоціації і допомагають позиціонувати компонент на завершальному етапі замикавання циклу при формуванні катенану. Таке темплат-спрямоване наближення реагенту і субстрату разом із підвищеним тиском забезпечує вихід продукту понад 90%, що дуже важливо для прикладних досліджень. Темплат-спрямовані синтези виконують здебільшого під кінетичним контролем, коли макроциклізація (утворення катенану) є необоротною. Зараз відомі також і динамічні комбінаторні підходи, що використовують термодинамічно контрольовані реакції, які можуть бути успішними в синтезі нових катенанів з непередбачуваною структурою. Термодинамічно контрольовані синтези забезпечують механізм виправлення помилок — навіть якщо макроцикл закривається без формування катенану, він може повторно відкритися і пізніше дати бажану внутрішньо закриту структуру.

Внутрішньо блоковані молекули мають потенційні можливості використання як молекулярні сенсори, виконавчі механізми, підсилювачі, молекулярні вимикачі і можуть бути хімічно, електрично чи оптично керованими [13]. Коли катенан синтезується координацією макроциклів навколо іона металу з подальшим переміщенням іона і повторним включенням іона металу в комплекс, стає можливим перемкнути вільний рух циклів з позиції «вкл» на «викл» і навпаки.

Ж.-П. Соваж довів, що циклічні частини катенану можуть рухатися одна відносно одної (по суті, одна в одній). Ефективні процедури, розвинуті в синтезах цих молекулярних побудов, були використані в конструюванні молекулярних вимикачів, дія яких основана на русі різних компонентів один відносно одного. Обертальний рух циклів у катенанах можна визначити і виміряти. Серед методів ідентифікації особливо інформативною є ЯМР-спектроскопія. Коли в кінцевому катенані є молекулярні мотиви розпізнавання (зазвичай тих компонентів, які були використані в синтезі катенану), останній може мати одну або більше термодинамічно домінуючих позицій циклів [14]. У випадку присутності одного сайту

розпізнавання і частини, яка перемикається, така система має властивості механічного молекулярного перемикача.

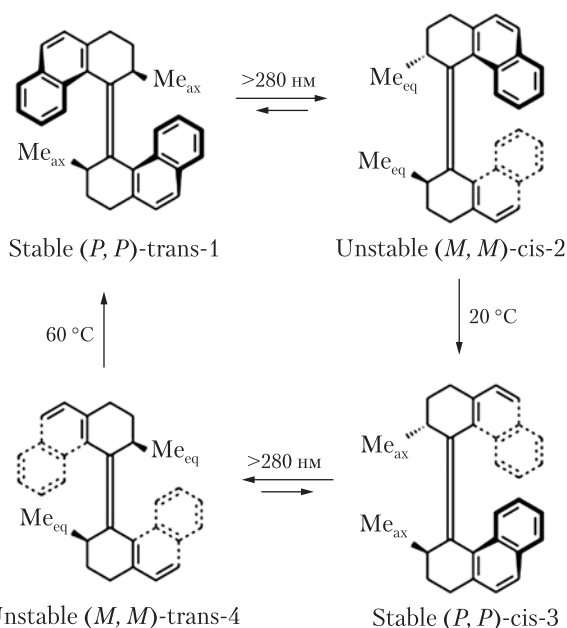
На сьогодні синтезовано катенани з включенням багатьох функціональних пристроїв, у тому числі редокс-активних груп (віологен, тетратіафульвален, або TTF), груп, здатних до фотоізомеризації (типу азобензену), флуоресцентних і хіральних груп. Роботи в цьому напрямі — це прориви, місточки між хімією та науковими і технічними викликами наноелектромеханічних систем.

**Ротаксани.** Іншими молекулярними структурами з механічним зв'язком є ротаксани.

Компоненти ротаксанів (лінійна та циклічна молекули) зв'язані цілком механічно, без участі хімічних зв'язків. У 1991 р. Ф. Стодарту вдалося насадити молекулярне кільце на молекулярну вісь [15]. Більше того, він показав, що кільце може рухатися вздовж цієї осі. Згодом він розробив молекулярний ліфт, молекулярний м'яз та мікросхеми на основі ротаксанів.

Ф. Стодарт продемонстрував можливість використання молекулярних побудов з механічним з'єднанням у виробництві наноелектронних пристроїв і наноелектромеханічних систем. «Заслуга того, щоб зробити молекулярні машини привабливими для хіміків, належить Ф. Стодарту... Його бачення дозволило розуміти, що ці побудови відкривають можливість великоамплітудних контрольованих рухів, і що це може бути покладено в основу молекулярних машин», — пояснював в одному з інтерв'ю відомий британський хімік Девід Лейх (David Alan Leigh) [16].

**Молекулярні ротори.** Головною особливістю молекулярного ротора, вперше розробленого і синтезованого Б. Ферінгою, є повторювані односпрямовані обертальні рухи, які відбуваються при енергетичному ініціюванні [17]. Роботи Б. Ферінги сфокусовано переважно на стереохімії, асиметричному каталізі і динамічних молекулярних системах. Очолований ним колектив в Університеті Гронінгена відкрив шлях до контролю і використання динамічних функцій та молекулярного руху. Ранні дослідження хіроптичних молекулярних вимикачів



**Рис. 10.** Схема функціонування молекулярного ротора з однонаправленим рухом

були основані на дизайні перших хіральних переважених алкенів і демонстрації оптично контрольованого молекулярного перемикачання. Його експерименти з підсилення хіральності в мезоскопічних системах привели до створення молекулярних роторів, у яких хіральність відіграє критичну роль у досягненні функцій, притаманних природі, наприклад, однонаправленого обертання ретиналю в родопсині. Ця робота привела до світового відкриття однонаправлених молекулярних роторних двигунів і заклала фундамент для ключового компонента майбутньої молекулярної нанотехнології — наномашин і нанороботів з силовим приводом від молекулярних двигунів.

У 1999 р. Б. Ферінга повідомив [18] про створення однонаправленого молекулярного мотора. Цей молекулярний ротор з циклом обертання на  $360^\circ$  складався з *bis*-геліцену, сполученого подвійним зв'язком, і мав два центри хіральності (рис. 10). Цикл однонаправленого обертання поділяється на 4 кроки. Перший крок — стадія низькотемпературної ендотермічної фотоізомеризації *транс*-ізомеру (*P,P*) 1 в *цис*-ізомер (*M,M*) 2, де *P* означає правозакру-

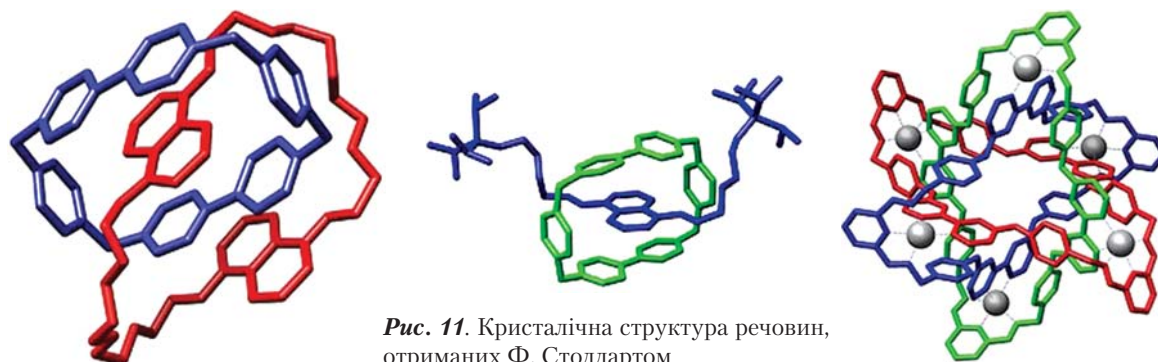


Рис. 11. Кристалічна структура речовин, отриманих Ф. Стоддартом

чену спіраль, а *M* — лівозакручену. При цьому дві аксіальні метильні групи перетворюються на дві менш стерично напружені екваторіальні метильні групи. Зі збільшенням температури до 20°C ці метильні групи конвертуються назад екзотермічно в (*P,P*) 3 *цис*-аксіальну групу в інвертованій спіралі. Оскільки аксіальний ізомер стійкіший, ніж екваторіальний, зворотне обертання заблоковане. Друга фотоізомеризація конвертує (*P,P*) *цис*-3 в (*M,M*) *транс*-4, знову з супутнім утворенням стерично несприятливих екваторіальних метильних груп. Тепловий процес ізомеризації за 60°C є завершальним кроком в обертанні циклу на 360°, назад до аксіальних позицій.

Дизайн Б. Ферінгі і синтез наномолекулярних машин [19], особливо молекулярних вимикачів і молекулярних двигунів, ініціювали створення нових підходів до складних і динамічних хімічних систем та динамічного контролю функції.

**Молекулярні кільця Боромео.** Це ще один приклад механічно з'єднаних молекулярних структур. Молекулярні кільця Боромео мають механічно внутрішньоблоковану молекулярну архітектуру, в якій три макроцикли блоковані так, що руйнування будь-якого з них дозволяє роз'єднуватися іншим. Молекулярні кільця є прикладами найменших з кілець Боромео. У 1997 р. група біологів Нью-Йоркського університету під керівництвом Ченде Мао (Chengde Mao) показала можливість формування кілець Боромео з циклічних форм ДНК [20]. У 2003 р. у Каліфорнійському університе-

ті група Ф. Стоддарта, використавши комплексні сполуки як темплат, методом динамічної ковалентної хімії за одну операцію побудували кільця Боромео з 18 компонентів [21].

Слід зазначити, що важливим внеском усіх цьогогорічних нобелівських лауреатів з хімії у розвиток механічно взаємоблокованої молекулярної архітектури серед ротаксанів і катенанів було відпрацювання ефективних синтетичних протоколів, оснований на зв'язуванні циклобіс[параquat-*пара*-фенілену] з електроно-збагаченими ароматичними «гостями». Так званий боромеат складається з трьох механічно з'єднаних макроциклів і утворюється при взаємодії між 2,6-диформілпіридином (піридин з двома формільними групами) і діаміном, що містить 2,2'-біпіридиновий залишок, які закомплексовані іоном цинку. Ацетат цинку додається як темплат реакції, зумовлюючи наявність одного атому цинку в кожному з шести пентакоординованих сайтів комплексування. Трифтороцетова кислота (TFA) додається як каталізатор утворення в процесі реакції імінового зв'язку. Сам синтез трициклічного боромеату включає в підсумку 18 молекул попередників і стає можливим тільки тому, що будівельні блоки самозбірні завдяки 12 ароматичним  $\pi$ - $\pi$ -взаємодіям і 30 дативним зв'язкам до N з боку іонів Zn. Завдяки цим взаємодіям боромеат є термодинамічно найстійкішим продуктом реакції і при досягненні рівноваги виокремлюється як домінуючий продукт реакції.

Дійсно, в системі боромеату розкриття одного імінного зв'язку (на амін та ацеталь),

провокує руйнацію механічного зв'язку між трьома макроциклами-засновниками, вивільнюючи інші два індивідуальні цикли. Органічний синтез цієї, на перший погляд складної, сполуки фактично є доволі простим; тому група Ф. Стоддарта запропонувала його для експериментів у масштабах до грама.

Дослідницькі досягнення Б. Ферінги сягають від фундаментальних внесків у сучасну стереохімію і хіральність до швидко еволюціонуючої галузі молекулярної нанотехнології і динамічних молекулярних систем з плідним внеском в органічний синтез, асиметричний катализ, молекулярне розпізнавання і самоскладання [18]. Прикладні додатки до молекулярних вимикачів, що розробляються в його групі, охоплюють чутливі матеріали і поверхні, як наприклад, рідкі кристали і електрохромні пристрої для оптоелектроніки, ДНК як молекулярні карти пам'яті, що фотоперемикаються, чутливі гелі, полімери і білкові канали, що перемикаються світлом, для нанорозмірних систем доставки ліків, ідентифікації аніонів, чутливих катализаторів і фотофармакології, а також абсолютно нові підходи до використання швидкодіючих ліків серед протиракових агентів, лікування антибіотиками і антибіотичного опору, утворення біоплівки.

Встановлення зв'язку молекулярних моторів з макроскопічним світом через поверхневі ансамблі на наночастинках золота і макроскопічній золотій плівці показало, що функціонування мотора, хімічно прив'язаного до поверхні, є ключовим результатом для майбутнього наномашин, наприклад для молекулярного транспортного поясу [22]. Експерименти, які включають додавання рідких кристалів до мо-

лекулярних двигунів, демонструють, що рух двигуна можна використати, щоб спонукати макроскопічні об'єкти обертатися на рідкій кристалічній плівці і керувати молекулярною системою, що вийшла з рівноваги.

У 2011 р. молекулярна наномашина — система, яка містить молекулярний мотор, базований на колесах, — продемонструвала рух твердою поверхнею під дією електричного струму з наконечника синхронного транспортного модуля, що було описано в міжнародних наукових журналах і спричинило сплеск інтересу засобів масової інформації по всьому світу. Китайська академія наук вибрала цю розробку як одне з 10 найголовніших відкриттів світової науки.

З погляду майбутнього прогресу системної хімії розвиток багатоступінчастих хіральных катализаторів щодо інтегрованих супрамолекулярних систем охоплює молекулярне розпізнавання, хіральну індукцію, катализ, стереоелектронний контроль і енантіоселективність [23]. Проте всі ці процеси можуть бути дозволені або заблоковані через внутрішню моторну функцію, ініціюючи тим самим піднесення дизайну та розвиток прикладних аспектів молекулярних двигунів на абсолютно новий рівень витонченості.

Цікаво, що крім молекулярних машин роботи Б. Ферінги стосуються багатьох дисциплін, у тому числі використання хіральної електромагнітної радіації для провокації енантіоселективності, створення гелеутворювачів з низькою молекулярною масою, формування порфіринів із синхронним транспортним модулем (STM), зневоднення, спричиненого самоасоціацією, органічного синтезу, спектроскопії кругового дихроїзму, асиметричного каталізу.

## REFERENCES

1. Kostyuk P.G., Zyma V.L., Magura I.S., Miroshnychenko M.S., Shuba M.F. *Biophysics*. (Kyiv: Taras Shevchenko National University of Kyiv, 2008).  
[Костюк П.Г., Зима В.Л., Магура І.С., Мірошніченко М.С., Шуба М.Ф. *Біофізика*. К.: КНУ ім. Тараса Шевченка, 2008].
2. Shiroguchi K., Kinosita K. Jr. Myosin V walks by lever action and brownian motion. *Science*. 2007. **316** (5828): 1208.
3. Karp G. *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*. (Hoboken, NJ: Wiley, 2005). P. 346–358.
4. Schroer T.A. Dynactin. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2004. **20**: 759.
5. Stoddart J.F. The chemistry of the mechanical bond. *Chem. Soc. Rev.* 2009. **38**: 1802.



6. Browne W.R., Feringa B.L. Making molecular machines work. *Nat. Nanotechnol.* 2006. **1** (1): 25.
7. Cesario M., Dietrich-Buchecker C., Guilhem J., Pascard C., Sauvage J.-P. Molecular structure of a catenand and its copper(I) catenate: complete rearrangement of the interlocked macrocyclic ligands by complexation. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985. (5): 244.
8. Frey J., Kraus T., Heitz V., Sauvage J.-P. A catenane consisting of a large ring threaded through both cyclic units of a handcuff-like compound. *Chem. Commun.(Camb.)*. 2005. (42): 5310.
9. Coskun A., Banaszak M., Astumian R.D., Stoddart J.F., Grzybowski B.A. Great expectations: can artificial molecular machines deliver on their promise? *Chem. Soc. Rev.* 2012. **41** (1): 19.
10. Ashton P.R., Brown C.L., Chrystal E.J.T., Goodnow T.T., Kaifer A.E., Parry K.P., Philp D., Slawin A.M.Z., Spencer N., Stoddart J.F., Williams D.J. The self-assembly of a highly ordered [2]catenane. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991. (9): 634.
11. Fletcher S.P., Dumur F., Pollard M.M., Feringa B.L. A reversible, unidirectional molecular rotary motor driven by chemical energy. *Science*. 2005. **310** (5745): 80.
12. Schill G., Lüttringhaus A. Preparation of Catena Compounds by Directed Synthesis. *Angew. Chem.* 1964. **3**: 546.
13. Sauvage J.P. Transition metal-containing rotaxanes and catenanes in motion: toward molecular machines and motors. *ChemInform*. 1999. **30** (4).
14. Dietrich-Buchecker C.O., Sauvage J.-P. A synthetic molecular trefoil knot. *Angew. Chem.* 1989. **28** (2): 189.
15. Stoddart J.F., Bruns C.J. *The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines*. (Wiley, 2016).
16. Richards V. Molecular Machines. *Chemistry World*. 16 February 2016. <https://www.chemistryworld.com/feature/molecular-machines/9457.article>.
17. Fletcher S.P., Dumur F., Pollard M.M., Feringa B.L. A reversible, unidirectional molecular rotary motor driven by chemical energy. *Science*. 2005. **310** (5745): 80.
18. Feringa B.L., Koumura N., Zijlstra R.W.J., Van Delden R.A., Harada N. Light-driven monodirectional molecular rotor. *Nature*. 1999. **401** (6749): 152.
19. Vicario J., Walko M., Meetsma A., Feringa B.L. Fine tuning of the rotary motion by structural modification in light-driven unidirectional molecular motors. *J. Am. Chem. Soc.* 2006. **128** (15): 5127.
20. Mao C., Sun W., Seeman N.C. Assembly of Borromean rings from DNA. *Nature*. 1997. **386**: 137.
21. Chichak K.S., Cantrill S.J., Pease A.R., Chiu Sh.-H., Cave G.W.V., Atwood J.L., Stoddart J.F. Molecular Borromean Rings. *Science*. 2004. **304** (5675): 1308.
22. Carroll G.T., Pollard M.M., Van Delden R., Feringa B.L. Controlled rotary motion of light-driven molecular motors assembled on a gold film. *Chem. Sci.* 2010. (1): 97.
23. Wang J., Feringa B.L. Dynamic control of chiral space in a catalytic asymmetric reaction using a molecular motor science. *Science*. 2011. **331** (6023): 1429.

Стаття надійшла 14.11.2016.

V.O. Kovtunenکو, M.S. Miroshnychenko

Taras Shevchenko National University of Kyiv

#### ARTIFICIAL MOLECULAR MACHINES

#### Nobel Prize in Chemistry for 2016

The Nobel Prize in Chemistry in 2016 for "design and synthesis of molecular machines" was awarded to Jean-Pierre Sauvage (University of Strasbourg, France), Sir J. Fraser Stoddart (Northwestern University, USA) and Bernard Lucas Feringa (University of Groningen, Netherlands). Awarding the Nobel Prize is based on synthesis of catenanes, rotaxanes, Borromean rings, the characteristic feature of which is the combination of several individual organic molecules in a supramolecular entity that is held by mechanical coupling. Representatives of the Royal Swedish Academy of Sciences said that the three scientists have "revived" the topological field research in chemistry, and "the smallest machines in the world" can be used to develop new materials, sensors and energy storage systems.

**Keywords:** molecular machines, mechanical connection, catenanes, rotaxanes, molecular Borromean rings.