

Máquinas Moleculares. El control de las cosas a escala molecular.

Resumen

Desde los inicios de la revolución industrial ha existido el interés por reducir el tamaño de los dispositivos, máquinas, equipos, etc., que regularmente utilizamos para el trabajo o inclusive para nuestro entretenimiento, por ejemplo la televisión. Esta inquietud se apoyó fuertemente en el siglo XX, para tratar de llegar a dispositivos electrónicos y mecánicos con el menor tamaño posible. La primera vez que se utilizó el concepto «máquina molecular» fue en 1959 propuesto por el físico Richard Feynman.

Actualmente, el estudio de máquinas moleculares es toda una división de investigación que forma parte de la química supramolecular. En la presente discusión se da una explicación detallada de los conceptos que definen a una máquina molecular y algunos ejemplos representativos de ellas.

Máquinas a escala molecular

¿Cuál debe ser la utilidad de dichas máquinas?

Las palabras textuales de Richard Feynman (1960), «No puedo ver exactamente qué es lo que pasa a nivel molecular, pero apenas dudo que al tener algún control sobre el arreglo de las cosas a escala molecular, se podría llegar a obtener una gran cantidad de propiedades de esas sustancias; así como también, hacer diversos trabajos con ellas»,¹ resumen



Richard P. Feynman (1959).

Richard P. Feynman nació en la ciudad de Nueva York el 11 de mayo de 1918. Estudió en el Instituto Tecnológico de Massachusetts donde obtuvo su grado de B.Sc. en 1939 y en la universidad de Princeton donde obtuvo su grado de Ph.D. en 1942. Fue investigador asistente en Princeton de 1940 a 1941, profesor de física teórica en la universidad de Cornell (1945-1950), profesor visitante y posteriormente profesor de física teórica en el Instituto Tecnológico de California. Recibió los siguientes premios: premio Albert Einstein (1954, Princeton); premio Lawrence (1962). Recibió el premio Nobel en física en 1965 por sus trabajos en electrodinámica cuántica, fundamentales en el estudio de las partículas elementales. Richard Feynman murió en 1988.

la importancia de comprender el funcionamiento de máquinas a escala molecular. En esos tiempos, resultaba novedoso y hasta cierto punto incomprensible el concepto de máquina molecular, si se toma en consideración que todavía no existían formas de identificar de manera rápida e inequívoca las estructuras moleculares de una complejidad relativa, por ejemplo los compuestos macrocíclicos, constituidos por más de 50 átomos y las técnicas espectroscópicas apenas estaban surgiendo; actualmente, estas técnicas son una herramienta poderosa para la caracterización de compuestos químicos.

La construcción de máquinas moleculares que mimetizan sistemas físicos y biológicos ha cautivado la atención de muchos científicos en los últimos 30 años.² Este interés se debe en gran parte al esfuerzo por reducir el tamaño de los dispositivos mecánicos. La miniaturización de motores implica una fascinación particular. En 1959, el premio Nobel de Física, Richard Feynman, ofreció un premio de \$1000 dólares a quien desarrollara el primer «motor eléctrico de un tamaño de apenas 1/64 pulgadas cúbicas».³ Recientemente, utilizando técnicas de microfabricación fotolitográfica, se ha llegado a la obtención de motores cuyos diámetros son más pequeños que el de un cabello humano, esto no quiere decir que sean máquinas moleculares, pero sí es un paso importante en el diseño de máquinas a microescala.⁴ Durante décadas, los físicos, bioingenieros, matemáticos, entre otros, le han dado mucha atención a los motores de combustión molecular.⁵

Definición de una máquina

Cada día de nuestra vida hacemos uso extensivo de máquinas (macroscópicas). Una máquina «es un aparato para aplicar poder mecánico, compuesto de varias partes y cada una de esas partes con una función específica».

El principio operacional de cualquier máquina indica, que al menos alguno de sus componentes presenta un cambio en las posiciones relativas de los mismos. Técnicamente, una máquina se caracteriza por:

¹⁾ Feynman R. P., Eng. Sci., 23, 22, (1960).

²⁾ Joachim C., Gimzewski J. K., Aviram A., Nature, 408, 541, (2000).

³⁾ Symon K. R., Mechanics, Addison-Wesley, London, (1961).

⁴⁾ Schnapp B. J., Nature, 273, 655, (1995).

⁵⁾ Magnasco M. O., Phys. Rev. Letter, 72, 2656, (1994).

- 1) La clase de energía suministrada para hacer el trabajo.
- 2) Los tipos de movimientos realizados por sus componentes.
- 3) La forma de monitorear y controlar su operación.
- 4) La posibilidad de repetir la operación y establecer un proceso cíclico.
- 5) La escala de tiempo para medir un ciclo de operación.
- 6) La función realizada por la máquina.

Definición de una máquina molecular⁶

El concepto de una máquina puede extrapolarse a nivel molecular. Una máquina molecular se puede definir como un arreglo de un número discreto de componentes moleculares, previamente diseñado para realizar movimientos mecánicos (salida) como una consecuencia de estímulos externos apropiados (entrada). Aunque hay muchos componentes mecánicos, cuyas constituciones y/o formas pueden modificarse por estímulos externos, el término «máquina molecular» sólo se usa para sistemas cuyos componentes sufren movimientos relativamente grandes (por ejemplo, moléculas capaces de sufrir isomerizaciones *cis/trans* al fotoinducir los enlaces C=C, C=N o N=N)⁷. Además, aquellos sistemas en los que los movimientos no son controlados por algún estímulo fácilmente identificable y bien caracterizado, no se pueden considerar como máquinas moleculares. La extensión del concepto de una máquina molecular no sólo es interesante para la búsqueda de investigación básica, debido a que la combinación de conocimiento en nanociencia, como en nanotecnología serán las bases para el desarrollo de un gran número de nanoproduitos, como por ejemplo, capacitores moleculares, bombas moleculares, celdas moleculares, propelas moleculares, etc.

Cualquier clase de proceso químico que cause movimiento del componente de una máquina, como las isomerizaciones, reacciones ácido/base, procesos de óxido/reducción, equilibrios de quelación-desquelación, y de manera más específica, al involucrar la formación y ruptura de enlaces de hidrógeno, sin duda alguna son medios que podrían servir para la obtención de la energía vital de máquinas moleculares, y consecuentemente dar origen a una máquina molecular.

La mayoría de las reacciones químicas ocurren como

⁶⁾ Blazani V., Credi A., Raymo F. M., Stoddart J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39, 3348, (2000).

⁷⁾ Shinkai S., Manabe O., *Top. Curr. Chem.*, 121, 76, (1984).

resultado de la activación, térmica y/o fotónica, de la mezcla de los reactantes. Si una máquina molecular trabaja por activación molecular se necesita la adición de reactivos en todas las etapas de su ciclo de trabajo, debido a que esta adición es el suministro de energía química. A pesar de que toda clase de suministro de «combustible» es útil, claramente la adición repetida de reactivos puede resultar en la acumulación de subproductos que después de un número de ciclos relativamente pequeños, podría llegar a comprometer la operación de la máquina, es decir, podría bloquear el ciclo de trabajo, a menos que los productos se puedan remover del sistema, lo cual no es una tarea fácil de realizar considerando que estamos hablando de un sistema a escala molecular; consecuentemente, se debe establecer la necesidad de que la máquina molecular opere a través de un proceso regido por un ciclo catalítico ideal. Desde un punto de vista químico, se puede definir como ciclo catalítico ideal, aquel donde los componentes de la máquina se preservan (el catalizador) y la energía producida se convierte en trabajo (el catalito). En teoría, la mejor clase de energía para lograr la operación de una máquina molecular es aquella que proviene de los fotones y electrones, considerando que la masa de los electrones es prácticamente despreciable, evitando así la acumulación de materia en las diferentes etapas de un proceso cíclico de una máquina molecular.

Los movimientos realizados por las partes que componen una máquina molecular dependen de la naturaleza de la máquina (molecular o supramolecular).⁸ Los movimientos de las partes componentes dentro de las moléculas, necesariamente involucran cambios en conformaciones y/o configuraciones alrededor de enlaces covalentes simples y/o dobles. Esos cambios en estructura molecular pueden estar acompañados por la formación y ruptura de enlaces intramoleculares no covalentes. Los movimientos de las partes que componen a las supramoléculas (complejos constituidos por moléculas interaccionando a través de enlaces intermoleculares no covalentes, tales como los enlaces de hidrógeno), están acompañadas por cambios dentro de los componentes moleculares enlazados covalentemente; sin embargo, esto puede ser en buena parte debido a la reorganización de enlaces no covalentes intermoleculares entre las moléculas que usualmente reflejan y constituyen los movimientos dentro de esa clase de máquinas moleculares.

Para monitorear y controlar la operación de una máquina

⁸⁾ Lehn J. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 29, 1304, (1990).

molecular, los movimientos de las partes que la conforman deben provocar cambios en ciertas propiedades específicas del sistema. Cualquier clase de prueba física o química es útil para proporcionar lecturas de salida, y las diferentes clases de espectroscopías, son las herramientas de monitoreo que más se utilizan (por ejemplo: resonancia magnética nuclear, fluorescencia, ultravioleta, visible, etc). Adicionalmente, se debe señalar que la fotoquímica y la electroquímica (subdivisiones de la química que se encargan del estudio de los procesos de transformaciones químicas, inducidos por fuentes externas de fotones y electrones respectivamente) son útiles, debido a que tanto los fotones como los electrones tienen un papel dual y consecuentemente pueden ser detectados fácilmente por técnicas específicas derivadas de estas subáreas de investigación.

Características de una máquina molecular

La primera función de una máquina molecular es el de la «escritura», realizar cambios en el sistema. Mientras que la segunda función es la «lectura», es decir, reportar las condiciones resultantes en el sistema. Además, la escala de tiempo de operación de las máquinas moleculares, se encuentra en el intervalo de nanosegundos a segundos, este intervalo de tiempo, depende de la naturaleza de los componentes químicos involucrados y del tipo de movimientos moleculares (por ejemplo: las isomerizaciones). Respecto a los movimientos, se debe de tomar en cuenta que la descripción de ellos implica la definición de un sistema de referencia, actualmente, todavía no existen estándares de referencia, y consecuentemente la descripción del suceso se fija arbitrariamente.

Máquinas moleculares naturales

La presencia de máquinas moleculares en cualquier sistema vivo implica la importancia de estos mecanismos en el complejo tema de la vida. Cada una de las unidades de los sistemas biológicos, tales como células y bacterias, está provista de motores moleculares que les permiten una vida independiente para interactuar con otros sistemas más complejos. Como en el caso de motores mecánicos macroscópicos, los motores biológicos usan energía, pero estos últimos, utilizan energía química en forma de ATP (adenosil trifosfato) o fuerzas zwitteriónicas supramoleculares, por

ejemplo: enlaces de hidrógeno; y no electricidad o petróleo como sucede a escala macroscópica.

Las funciones de los organismos vivos, involucran diferencias de energías libres y éstas son causadas por:

- 1) Cambios en el potencial químico, fuerzas mecánicas, temperatura, presión, etc.
- 2) Cambios originados de la absorción de luz u otras radiaciones electromagnéticas.

La tarea de las máquinas moleculares biológicas, que están constituidas de proteínas, consiste en convertir energía a trabajo, o canalizarla hacia otros tipos de energía. Cuando la energía, en una de las formas descritas arriba, está disponible para construir la proteína correcta, se trata entonces de una máquina molecular específica y que en el más exquisito de los casos se llaman máquinas autorreplicables. Los organismos vivos representan la integración sinérgica de máquinas moleculares funcionalmente diversas, por ejemplo la fotosíntesis, Figura 1.

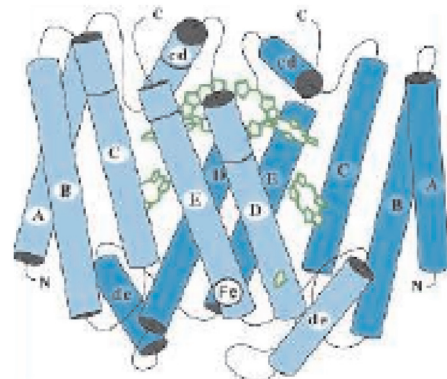


Figura 1. Máquina molecular que existe en la naturaleza para transformar energía solar en nutrientes.

En los últimos años, el destacado desarrollo de la manipulación y la observación de moléculas simples, particularmente por técnicas espectroscópicas, ha ayudado a entender los mecanismos operacionales de varias máquinas biológicas.

La edición más reciente (1995) de Stryer's «Biochemistry»⁹ tiene un capítulo completo dedicado al tópico titulado «motores moleculares»; este libro, ofrece varias ilustraciones esquemáticas de cómo un músculo genera movimiento y como la energía química del ATP se transforma a un movimiento coordinado. Así mismo, la última edición de Voet and

Voet's «Biochemistry»¹⁰ contiene una ilustración de cómo se ve un flagelo a través de un microscopio poderoso.

Los motores moleculares de sistemas biológicos se pueden clasificar en motores lineales y rotatorios. Comúnmente asociamos el concepto de movimiento con cambio de posición (traslación), además, esto es fundamental para el transporte de moléculas en sistemas vivos. Pero el movimiento rotatorio también tiene un papel importante en biología. La sintetasa ATP y la flagela son los ejemplos más conocidos, pero hay muchas enzimas alostéricas activadas por cambios conformacionales mediante la rotación de un enlace sencillo. En las Figuras 2 y 3 se presentan algunos de los motores más estudiados, la sintetasa ATP, el motor kinesina y la miosina, clasificados por el tipo de movimiento.

Todos los motores biológicos conocidos, usan energía química para producir movimiento coordinado. En el caso de la sintetasa ATP, el motor biológico más pequeño conocido,¹³ la energía normalmente se obtiene de un gradiente de protones y la función del motor se logra por rotación.^{14, 15} El motor rotatorio flagelar también usa fuerzas derivadas de gradientes de protones. Este motor bacteriano permite movimientos a la velocidad de 100 mm/seg, una velocidad que si se extrapolara al peso de los automóviles, fácilmente rompería la barrera del sonido. El ATP se usa como una fuente de energía por muchos otros motores biológicos complejos, por ejemplo, la miosina (el motor componente del músculo) y la kinesina.¹⁶

Generalmente las kinesinas basadas en microtúbulos y las miosinas basadas en actinios, son enzimas que están relacionadas con los movimientos asociados al tráfico intracelular, división celular y contracción muscular.

Máquinas moleculares artificiales

En cualquier discusión importante se requiere de dos factores, el orden y la estructura. Esta tarea nunca es fácil cuando se discuten sistemas químicos. Las máquinas moleculares artificiales no son la excepción. Sin embargo, se puede hacer una distinción clara entre diferentes tipos de máquinas moleculares artificiales al contemplar las siguientes consideraciones:

- 1) Cuando las partes implicadas rotan únicamente alrededor de enlaces covalentes simples o parcialmente dobles en moléculas convencionales.
- 2) Y cuando las partes componentes están asociadas con cambios topológicos u otros geoméricamente relacionados en moléculas entrelazadas, por ejemplo, los rotaxanos y los catenanos, que son macromoléculas conformadas por anillos macrocíclicos atravesados por un «hilo» (molécula lineal) y macrociclos entrelazados a través de sus cavidades formando cadenas, respectivamente, estas macromoléculas se pueden ensamblar

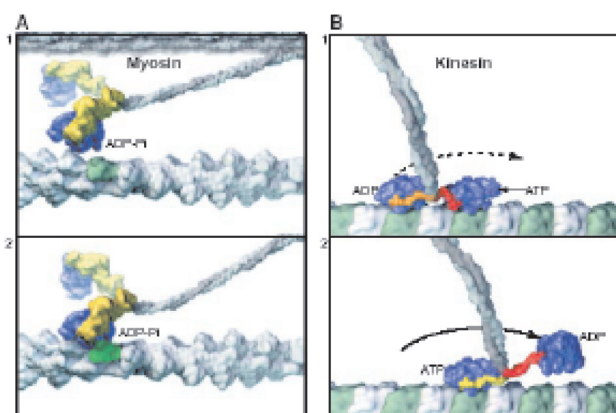


Figura 2. Estructura de la miosina A y la kinesina B, que tienen comportamiento de motor molecular lineal.¹¹

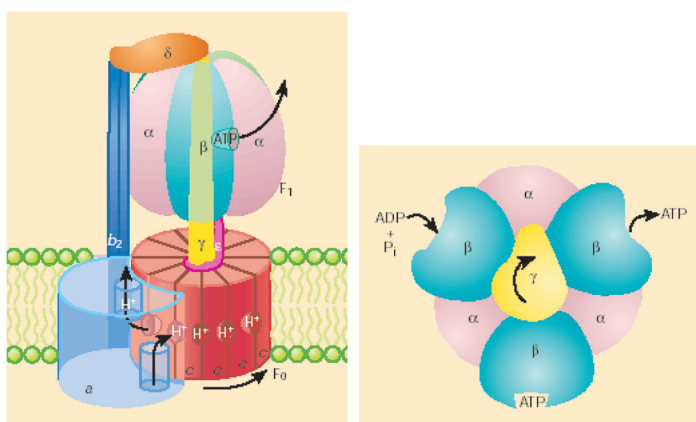


Figura 3. Estructura de la sintetasa ATP, que tiene un comportamiento de motor molecular rotatorio.¹²

⁹⁾ Stryer L., Molecular Motors. In Biochemistry, 4th ed. WH Freeman and Co. New York, Cap. 15, (1995).

¹⁰⁾ Voet D., Voet J. G., Biochemistry, 2da edn., Wiley New York, (1995).

¹¹⁾ Imagen reproducida de: The Way Things Move: Looking Under the Hood of Molecular Motor Proteins, Vale R. D., Milligan R. A., Science, 288, 88, (2000).

¹²⁾ Imagen reproducida de: What makes ATP synthase spin?, Boyer P. D., Science, 402, 247, (1999).

¹³⁾ Block S. M., Nature, 386, 217, (1997).

¹⁴⁾ Noji H., Yasuda R., Yoshida M., Kinosita K. Jr., Nature, 386, 299, (1997).

¹⁵⁾ Mitchell P., Science, 206, 1148, (1979).

¹⁶⁾ Howard J., Nature, 389, 561, (1997).

entre sí (vide supra).

Rotaxanos y Catenanos como posibles dispositivos moleculares artificiales¹⁷

Una de las metas de la química supramolecular (la química supramolecular, se define como la química de los enlaces intermoleculares, referente a la estructura y funciones de las entidades formadas por la asociación de dos o más especies químicas) es crear dispositivos a escala molecular que sean capaces de interpretar, almacenar, procesar y enviar información justo como las máquinas sofisticadas que se encuentran en la naturaleza. Posiblemente, la influencia más profunda sobre el arte de la síntesis química en tiempos recientes ha sido la síntesis supramolecular, donde los enlaces intermoleculares (responsables de la estructura de muchas proteínas, como por ejemplo, del ADN y de la queratina) tienen un papel importante en las reacciones de hormado y ensamblado molecular. La síntesis supramolecular ha llevado a la creación de los rotaxanos bajo control termodinámico; por otra parte, la asistencia supramolecular en la síntesis molecular bajo control termodinámico y cinético ha contribuido a la construcción de catenanos, la síntesis de catenanos presenta cierto grado de complejidad debido a que se tiene que controlar el número de macrociclos entrelazados, es aquí cuando se tienen que establecer los controles cinéticos (influencia de los tiempos de reacción). Como se ha visto en la naturaleza, el autoensamblaje en su más estricto sentido, ha dado la inspiración para el desarrollo de la química supramolecular hasta un punto donde la síntesis de catenanos y rotaxanos se ha vuelto rutinaria.

La importancia de los rotaxanos y catenanos, que tienen características de engranes moleculares, se basa principalmente en las propiedades y aplicaciones. Las supramoléculas en forma de engranes, tienen propiedades marcadamente diferentes a las moléculas que las anteceden. Los rotaxanos y catenanos tienen diferencias en respuestas espectroscópicas, reactividad química y propiedades mecánicas. Además, se piensa que en un futuro estas supramoléculas podrán utilizarse en la limpieza de arterias dañadas por la arteriosclerosis, se podrían llegar a utilizar en la reparación ADN, en la reconstrucción de células y seguramente formarán parte de computadoras a nivel nanoscópico, etc.

¹⁷⁾ Raymo F. M., Stoddart J. F., Chem. Rev., 99, 1643, (1999).

¿Qué son los rotaxanos?

Los rotaxanos son supramoléculas compuestas de un macrociclo y un compuesto lineal que atraviesa al macrociclo a través de su cavidad, Figura 4. El compuesto lineal debe contener en sus extremos grupos voluminosos que eviten la separación a sus componentes individuales.

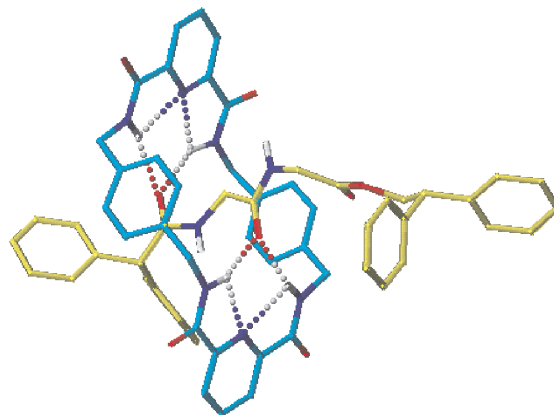


Figura 4. Estructura química de un rotaxano.

¿Qué son los catenanos?

Los catenanos son supramoléculas compuestas por dos (o más) moléculas macrocíclicas entrelazadas, por ejemplo, dos macrociclos entrelazados forman un [2]catenano. En estos compuestos, el enlace mecánico (unión de dos moléculas macrocíclicas a través de sus cavidades, forman el eslabón de una cadena), que los une y no se pueden separar a menos que se rompa un enlace covalente. Como resultado, un [2]catenano^{18,19} es un componente molecular que no puede disociarse a sus componentes macrocíclicos individuales sin la ruptura de al menos un enlace covalente, que no siempre resulta fácil de hacer, figura 5.

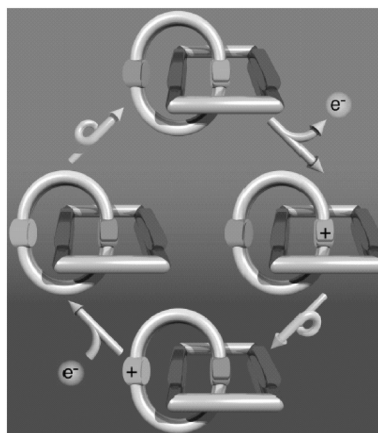


Figura 5. Un proceso redox en solución de un [2]-catenano.

La composición química de un catenano o un rotaxano es idéntica a los dos (o más) componentes separados; en el caso de los catenanos, la catenación (formación de cadenas) de un componente a otro tiene consecuencias relevantes en las propiedades físicas y químicas del agregado resultante, hay cambios en puntos de fusión, punto de ebullición, fase, solubilidad, etc. Esta observación, permite clasificar a las especies entrelazadas como una forma de isomerismo (diferente del isomerismo químico tradicional, por ejemplo *cis/trans* o *fac/mer*). Los catenanos se definen como isómeros «topológicos» de los componentes macrocíclicos separados. En este contexto, se entiende la topología del agregado por medio del número y tipo de puntos de cruzamiento, si la estructura está ilustrada en dos dimensiones. En el plano del papel, no se puede dibujar un [2]catenano sin al menos tener dos puntos cruzados, mientras que dos macrociclos, independientes uno del otro, no requieren de puntos de cruzamiento, por lo que podemos mencionar que las dos estructuras son diferentes. Los catenanos son homeomórficos (un mapeo continuo que conmuta con el corrimiento) sin ser isotópicos. Considerando esta definición estricta, los rotaxanos no son isómeros de sus componentes individuales, debido a que éstos últimos tienen estructuras diferentes.

Perspectivas

Actualmente, la construcción de dispositivos moleculares (prototipos de máquinas moleculares) se puede considerar una realidad, pero no así una máquina molecular. Debido a que las moléculas por su naturaleza, se comportan incoherentemente y consecuentemente no pueden ser tratadas individualmente y de manera simultánea controlarse... por el momento.

Consecuentemente, podemos concluir que antes de pensar en utilizar los arreglos supramoleculares como máquinas, estos arreglos se tienen que interconectar con el mundo macroscópico organizándolos de alguna forma. Es decir, se necesita establecer el contacto entre las nanoestructuras, los agregados de moléculas y las microestructuras; y así llegar a estructuras de nivel microscópico, para que se puedan controlar con la tecnología que existe actualmente, o en su defecto crear nuevas herramientas que permitan la manipulación de estructuras a nanoescala, esta última observación resulta más difícil de crear.

Otra consideración que se debe tomar en cuenta, es que la siguiente generación de máquinas moleculares necesitará estar organizada en las interfaces o estar depositadas en superficies para que se puedan inducir cambios controlados en su comportamiento (en paralelo o en serie) y a su vez ser tratadas a escala microscópica

Raúl Salas-Coronado,
Norma F. Santos-Sánchez.
Instituto de Agroindustrias, Universidad Tecnológica de
la Mixteca.

T

¹⁸⁾ Wasserman E., J. Am. Chem. Soc., 82, 4433, (1960).

¹⁹⁾ Schill G., Catenanes, Rotaxanes and Knots; Academic Press: New York, (1971).