

# Molekularni strojevi

---

**Davidović, Ana**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:617796>

*Rights / Prava:* [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-15**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Preddiplomski studij Biotehnologija**

**Ana Davidović**  
0058213602

# **MOLEKULARNI STROJEVI**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Fizikalna kemija

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Mojca Čakić Semenčić

**Zagreb, godina 2022.**

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Preddiplomski sveučilišni studij Biotehnologija

Zavod za kemiju i biokemiju  
Laboratorij za fizikalnu kemiju i koroziju

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti  
Znanstveno polje: Biotehnologija

Molekularni strojevi

Ana Davidović, 0058213602

**Sažetak:** Molekularni strojevi relativno su mlada tema istraživanja znanstvenika širom svijeta. Zbog svoje veličine i najčešće kompleksne strukture predstavljaju izazov znanstvenicima iz mnogih područja, uključujući kemiju, biologiju, biokemiju, fiziku, strojarstvo, a pripadaju području nanotehnologije. Njihova djelotvornost istražuje se s ciljem primjene u različitim spektrima života, a ponajviše medicini i kemiji. Brojne podjele se mogu sažeti u jednu sveobuhvatnu, a to je na prirodne, sintetske i hibridne molekularne strojeve. Svaka kategorija te podjele ima brojne prednosti i nedostatke vezane za istraživanje, ali i primjenu u industriji i medicini. Cilj rada bio je predstaviti različite vrste molekularnih strojeva, dati uvid u izazove koji stoje pred znanstvenicima vezane uz njihovu primjenu i opisati neka od dostignuća nanotehnologije.

**Ključne riječi:** molekularni strojevi, primjena, energija, struktura

**Rad sadrži:** 23 stranica, 9 slika, 0 tablica, 19 literaturnih navoda, 0 priloga

**Jezik izvornika:** hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Mojca Čakić Semenčić

**Datum obrane:** X. rujan 2022.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb  
Faculty of Food Technology and Biotechnology  
University undergraduate study Biotechnology

Department of chemistry and biochemistry  
Laboratory for physical chemistry and corrosion

Scientific area: Biotechnical Sciences  
Scientific field: Biotechnology

Molecular machines

Ana Davidović, 0058213602

**Abstract:** Molecular machines are relatively new topic of scientific research. Because of their small size and often complex structure they present challenge for scientist from many areas of research, including chemistry, biology, physics, and mechanical engineering. They belong to nanotechnology. Effectiveness of molecular machines is researched with purpose of application in different spectrums of life, mostly in medicine and chemistry. There are many different classifications/divisions of molecular machines but only one is all-encompassing - and that is division on natural, synthetic and hybrid molecular machines. Every category has different positive and negative sides regarding scientific research and application in industry and medicine. Purpose of this thesis was to present different types of molecular machines, give insight in challenges regarding their application and describe new achievements of nanotechnology.

**Keywords:** molecular machines, application, energy, structure

**Thesis contains:** 23 pages, 9 figures, 0 tables, 19 references, 0 supplements

**Original in:** Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Mojca Čakić Semenčić

**Thesis defended:** e.g. September , 2022

## Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1.UVOD .....   | 1  |
| 2.TEORIJSKI DIO.....   | 2  |
| 2.1. IZVORI ENERGIJE ZA MOLEKULARNE STROJEVE .....                                       | 2  |
| 2.2. PODJELA PREMA PODRIJETLU .....  | 3  |
| 2.2.1. PRIRODNI MOLEKULARNI STROJEVI .....   | 3  |
| 2.2.2. SINTETSKI MOLEKULARNI STROJEVI .....  | 7  |
| 2.2.3. HIBRIDNI MOLEKULARNI STROJEVI.....  | 10 |
| 2.3. POVRŠINE ZA SINTEZU MOLEKULARNIH STROJEVA.....                                      | 11 |
| 2.3.1. OTOPINE KAO RADNI MEDIJ MOLEKULARNIH STROJEVA.....                                | 12 |
| 2.3.2. MOLEKULARNI STROJEVI NA ČVRSTIM PODLOGAMA.....                                    | 12 |
| 2.3.3. MOLEKULARNI STROJEVI NA DINAMIČNIM TEKUĆIM MEĐUFAZAMA .....                       | 13 |
| 2.4. PRIMJENA MOLEKULARNIH STROJEVA .....  | 14 |
| 2.4.1. MOLEKULARNI STROJEVI U BORBI PROTIV SUPERBAKTERIJA .....                          | 15 |
| 2.4.2. MOLEKULARNI STROJEVI S CITOTOKSIČNIM DJELOVANJEM .....                            | 16 |
| 2.4.3. SINTEZA STEREOIZOMERA SA PROGRAMIRANIM MOLEKULARNIM STROJEM.....                  | 16 |
| 2.4.4. SINTEZA SPECIFIČNE SEKVENCE PEPTIDNOG LANCA KORIŠTENJEM MOLEKULARNOG STROJA ..... | 17 |
| 2.4.5. PRIMJENA MOLEKULARNIH SENZORA.....  | 19 |
| 3.ZAKLJUČCI.....   | 21 |
| 4.POPIS LITERATURE .....   | 22 |



## 1. UVOD

U svakodnevnom životu čovjek se susreće i koristi s velikim brojem strojeva, koji mu na različite načine olakšavaju život. Hrvatska tehnička enciklopedija (2017) navodi da je stroj uređaj koji pretvara jedan oblik energije u drugi ili pomoću dovedene energije obavlja mehanički rad. Iako se pojam stroj uglavnom povezuje sa konvencionalnih strojevima poput kućanskih aparata, prijevoznih sredstava ili građevinskih strojeva poput bagera i bušilica, strojevi nisu ograničeni veličinom. U građi svih živih bića nalazimo strojeve s raznolikim funkcijama i karakteristikama. Ti strojevi pripadaju grupi molekularnih strojeva, a definiramo ih kao nakupinu određenog broja molekularnih komponenti dizajniranu da provodi mehanički rad kao odgovor na vanjski stimulans (Balzani i sur., 2000).

Podjele molekularnih strojeva su brojne. Najšira podjela je na prirodne ili biološke, sintetičke ili umjetne i prirodno-sintetičke odnosno hibridne molekularne strojeve. Strojeve koje nalazimo u ljudskom tijelu svrstavamo u biološke molekularne strojeve, a oni su u središtu svih procesa koji se odvijaju u prirodi (Hindi, 2017). Umjetni molekularni strojevi dizajniraju se po uzoru na biološke molekularne strojeve ili po uzoru na strojeve makroskopskih veličina poput automobila, vjetrenjača, dizala, itd. (Tasbas i sur., 2021).

Bez obzira na vrstu, molekularni strojevi smatraju se efikasnijima u odnosu na makroskopske strojeve. Potrebno im je manje energije za rad, a načini snabdijevanja energijom i njena vrsta ovise o samom stroju i njegovoj funkciji. Funkcija im ovisi o intermolekularnim i intramolekularnim interakcijama, a većina ih se sastoji od proteina ili proteinskih komponenti te DNA.

Molekularni strojevi su karakterizirani vrstom energije odnosno vanjskog stimulansa koji ih pokreće, načinom kretanja komponenti stroja, vrstom nadzora i kontrole operacija koje provode, mogućnošću kružnog ponavljanja radnji, vremenom potrebnim za provođenje ciklusa radnji i svrhom radnji koje provode (Balzani i sur., 2000).

Cilj ovog rada je opisati najvažnije predstavnike različitih skupina molekularnih strojeva, njihove strukture i načine djelovanja te dati uvid u budućnost primjene molekularnih strojeva.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. IZVORI ENERGIJE ZA MOLEKULARNE STROJEVE

Izvori energije koje upotrebljavaju molekularni strojevi za provođenje rada ovise o vrsti molekularnog stroja, radu koji provodi i mjestu gdje se nalazi. Kada govorimo o prirodnim molekularnim strojevima, za njih je priroda izabrala kemijsku i svjetlosnu energiju kao glavne izvore energije. Znanstvenici su eksperimentirali sa različitim izvorima energije, kako bi pronašli najpovoljnije za sintetske molekularne strojeve (Cheng i Stoddart, 2016). Iako se mogu napajati iz različitih izvora ipak se kod većine sintetskih strojeva pokazalo ispravno oponašati prirodu.

U počecima razvoja kemijske sinteze molekularnih strojeva glavni izvor energije bila je toplinska energija okoliša. Glavni nedostatak tog oblika energije je bila nedovoljna kontrola rotacije i drugih nasumičnih kretanja strojeva i njihovih rotirajućih dijelova. Kako bi se uvela viša razina kontrole nad kretanjima molekula bilo je potrebno uvesti komponente koje su odgovarale na određeni podražaj. Podražaji su bili u obliku kemijskih, električnih, optičkih i magnetskih podražaja (Cheng i Stoddart, 2016). Kao dodatan oblik energije znanstvenici su prvo uveli kemijsku energiju, zbog mogućnosti korištenja pri različitim reakcijama. Iako je doziranje energije omogućilo bolju kontrolu nad nasumičnim kretanjem molekula, kemijska energija postavila je nove izazove za znanstvenike zbog nakupljanja otpada i kratkog roka djelovanja molekularnih strojeva (Cheng i Stoddart, 2016). Najbolju alternativu kemijskoj energiji ponudila je svjetlosna energija.

Ideja ponovno proizlazi iz prirode, konkretnije procesa fotosinteze, kojim se uz pomoć sunčeve energije stvaraju visokoenergetski kemijski spojevi, koji se dalje koriste kao hrana za žive organizme. Mnoge su prednosti korištenja fotona u odnosu na kemijska „goriva“. Jedna od značajnijih prednosti je izostanak otpadnih nusproizvoda i potrebe za konstantnim dodavanjem supstrata da se osigura dostatna količina energije za rad molekularnih strojeva. Nadalje, uz pomoć kontrole valne duljine i intenziteta svjetlosti omogućena je kontrola nad količinom energije koja ulazi u sustav. Sunčeva energija se do molekularnih strojeva prenosi pomoću fotona te nema potrebe za fizičkim povezivanjem molekula s izvorom energije, jedino je potrebno osigurati propusnost medija za odabranu valnu duljinu svjetlosti (Blazani i sur., 2009). Kako je riječ o strojevima nanometarskih dimenzija potrebno je osigurati i mogućost praćenja reakcije, a fotoni svojom dvostrukom ulogom uvođenja promjena u sustav i



prijavljivanja stanja sustava olakšavaju procese praćenja (Blazani i sur., 2012). Bez obzira na veličinu strojeva i njihovu ulogu, svakim danom se postavljaju novi, stroži kriteriji vezani uz efikasnost, ali i ekološko-političke efekte. Razvoj nanotehnologije ovisi upravo o tim parametrima. Sunčeva energija kao obnovljiv izvor energije, koji je dostupan u većem dijelu svijeta i neovisan o društveno-političkoj situaciji, zadovoljava kriterije održivosti.

## **2.2. PODJELA PREMA PODRIJETLU**

Iako postoji više podjela molekularnih strojeva ovisno o njihovoj građi, izvoru energije koje koriste ili funkciji, svi molekularni strojevi mogu se svrstati u jednu od tri kategorije molekularnih strojeva prema podrijetlu. U nastavku je navedena podjela na prirodne, umjetne i hibridne strojeve te glavni predstavnici.

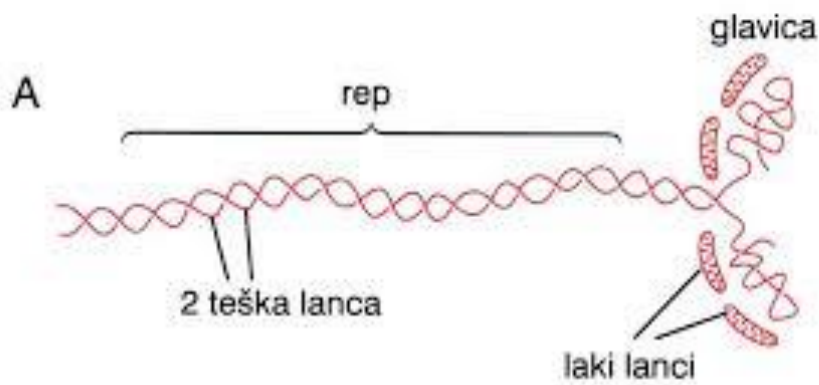
### **2.2.1. PRIRODNI MOLEKULARNI STROJEVI**

Prirodni molekularni strojevi su većinom nakupine proteina čija je glava uloga prevođenje energije iz jednog oblika u drugi, a najčešće se radi o korištenju kemijske energije za izazivanje linearnih ili kružnih kretanja (Browne i Feringa, 2006). Često je djelovanje molekularnih strojeva ovisno o ATP-u kao glavnom izvoru energije. Sinergijsko djelovanje svih strojeva organizma je ključno za preživljavanje živih bića. Zbog njihove kompleksne kemijske strukture i molekulske veličine mehanizmi djelovanja bili su nepoznanica sve do primjene fluorescentne spektroskopije, nakon čega se ubrzano razvija manipulacija i promatranje pojedinih molekula (Balzani i sur., 2000). Prirodni molekularni strojevi su sposobni za kompleksne radnje, ali na njih značajno utječu promjene uvjeta u kojima se prirodno nalaze. Iako priroda ima razvijene mehanizme održavanja i popravka strojeva, ti mehanizmi su i dalje za znanstvenike velika nepoznanica. Upravo su zbog toga nepogodni za korištenje u nanotehnologiji i industriji novih dinamičkih materijala (Browne i Feringa, 2006).

Molekularni motor je središte molekularnog stroja. Motore dijelimo na linearne, one koji uzrokuju linearno kretanje, i rotacijske, one koji uzrokuju kružno kretanje ili rotaciju. ATP ovisni proteinski molekularni strojevi ovise o energiji dobivenoj hidrolizom ATP-a. Ovisno o vrsti kretanja koju uzrokuju imaju linearne ili rotacijske motore (Mavroidis i sur., 2004). Proteini koji grade linearne motore imaju glavnu ulogu u kontrakciji mišića, intracelularnom prijenosu, sintezi ATP-a, prijenosu signala i kretanju bakterijskih stanica pomoću flagela. Rotacijski

motori imaju ključnu ulogu u sintezi i hidrolizi ATP-a (Hindi, 2017).

**Miozin** je protein odgovoran za kontrakcije mišića, a spada u linearne motore. To je enzim koji katalizira hidrolizu ATP-a te energiju hidrolize direktno prevodi u mehanički rad uz pomoć aktina. Građa miozina prikazana je na slici 1. Miozin se sastoji od teških i lakih polipeptidnih lanaca. Dvostruka zavojnica sastoji se od dva zavijena teška lanca koje nazivamo „repom“ molekule. Osim repa, molekula miozina sadrži i dvije „glavice“ koje se sastoje od nabranih krajeva teških lanaca i četiri laka polipeptidna lanca. U mišiću se molekule miozina povezuju repovima, a lance aktina koriste kao ljestve za penjanje. Do pomaka dolazi nakon hidrolize ATP-a, kada se oslobađa energija koja dovodi do promjene strukture miozinske glave i povlačenja miozina uzduž aktinskih vlakana (Blazani i sur., 2000). Samo jedna glava je u aktivnom stanju. Po građi i načinu kretanja miozin slični kinezinu.



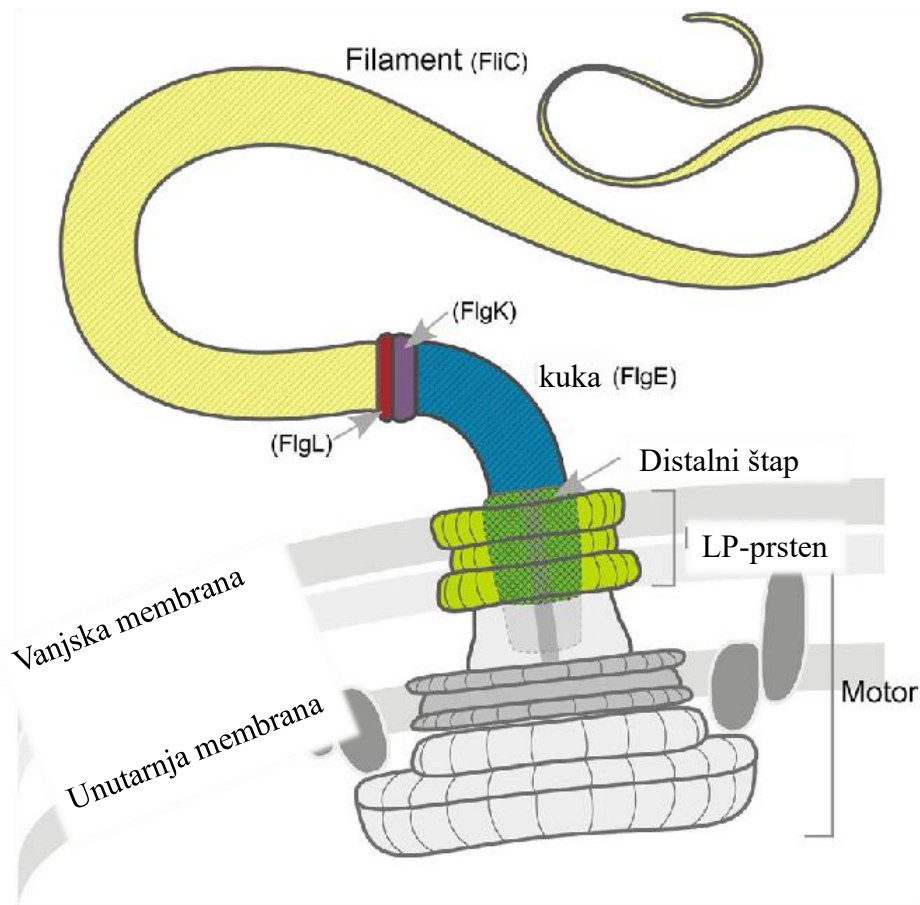
Slika 1: Građa molekule miozina (Hrašćan, 2016)

**Kinezin** pripada skupini enzima odgovornih za celularni prijenos tereta uzduž mikrotubula. Mikrotubuli su polarni, jedan im je kraj pozitivno, a drugi negativno nabijen. Kinezin se kreće od negativnog prema pozitivnom kraju mikrotubula, a način na koji se veže za mikrotubule i način na koji se kreće uzduž njih nalikuju hodu. Motorna domena odnosno glava kinezina je samo jedan polipeptidni lanac. Dvije glave kinezina povezane su pomoću vratnih spojeva u dvostruku zavojnicu. Svaka glava sadrži domenu za vezanje na mikrotubul i nukleotid. Koordinacijom zasebnih vezanja svake glave za mikrotubul i ATP/ADP omogućen je hod kinezina. Kinezin može napraviti 100 „koraka“ prije odvajanja od mikrotubula (Mavroidis i sur., 2004).

**Dinein** pripada obitelji superenzima. Postoji u dva izooblika. Citoplazmatski oblik je

odgovoran za prijenos tereta, a aksonemski (engl. axonemal) oblik za savijanje cilija flagela. Struktura mu je složenija od miozinske i kinezinske iako ima i sličnosti. Sastoji se od dva teška lanca u obliku globularnih glava, tri srednja lanca i četiri laka lanca. Glave sadrže ATPazu i mikrotubularnu motornu domenu. Dinein spada u AAA (engl. ATPases associated with diverse cellular activities) superskupinu mehanoenzima, njegovi teški lanci sadrže sedam tandemski povezanih AAA modula (Mavroidis i sur., 2004).

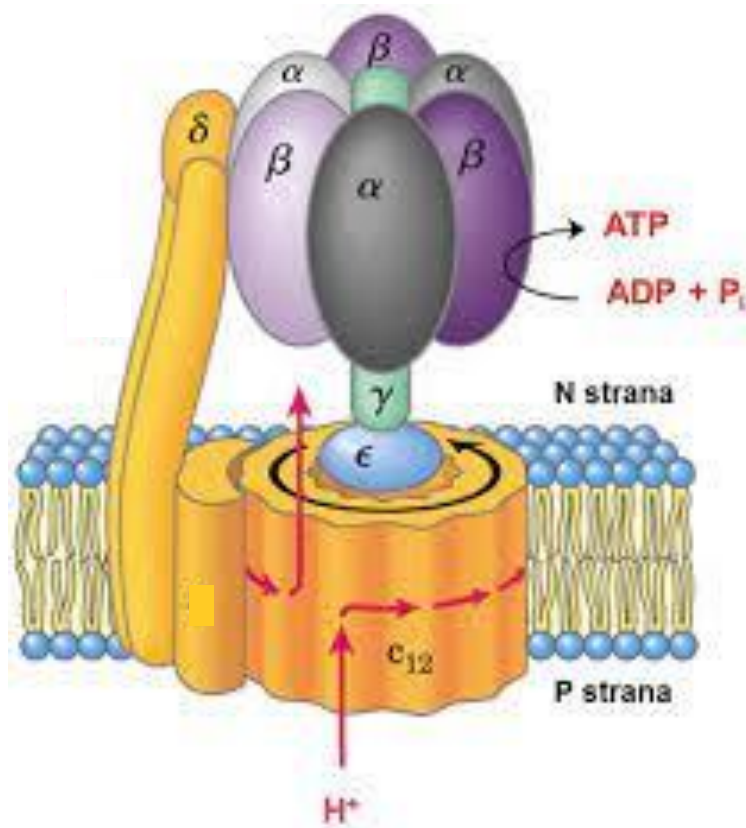
Jedan od zanimljivijih molekularnih strojeva je zasigurno flagelum. Flagelum se sastoji od flagele i molekularnog motora. **Flagela** je zavojiti filament koji se proteže iz unutrašnjosti stanice u tekući medij u kojem se stanica nalazi. Molekularni motor svojim djelovanjem rotira flagelu i omogućuje kretanje jednostaničnih organizama poput *Escherichie coli*. Shematski prikaz flageluma kod gram negativne bakterije prikazan je na slici 2. Filament ili flagela je na kuku, označenu plavom bojom, pričvršćena uz pomoć dva proteina koji služe kao spojnice, oni su na slici prikazani crvenom i ljubičastom bojom. Motor proizvodi okretni moment, tj. rotaciju, koji se preko distalnog stapa, označenog zelenom bojom, prenosi do kuke te dolazi do propelerskog kretanja filameta. LP-prsten (lipopolisaharidno-periplazmički prsten) služi kako bi učvrstio distalni štap rijekom rotacije (Barker i sur., 2017). Flagelarni stroj osim motora sadrži i komponente koje omogućuju organizmu da odredi u kojem smjeru se treba kretati kako bi se nalazio u najoptimalnijem mogućem mediju. Smjer kretanja određuje molekularni motor različitim rotacijama flagele u smjeru stanice ili suprotnom od stanice. Iako ima neorganiziran i nepravocrtan „hod“ stanica se u globalu kreće prema optimalnijoj poziciji i to brzinom i do 25  $\mu\text{m/s}$  (Mavroidis i sur., 2004). Protok iona kroz flagelarni motor uzrokuje povećanje transmembranskog gradijenta iona i rotaciju flagele. ATP ne sudjeluje direktno u ovom procesu, ali gradijent protona može biti uzrokovan djelovanjem ATPaze. Iako se većina flagelarnih motora pokreće protokom protona kroz membranu stanice postoje i iznimke poput morskih bakterija kod kojih je pokretanje motora uzrokovano tokom natrijevih kationa. Kako bi se motor jednom zarotirao potrebno je 1200 protona. Proton-motorna sila uzrokovana je razlikom pH unutar i izvan stanice (Mavroidis i sur., 2004).



Slika 2: Shematski prikaz flageluma i osnovni dijelovi (prema Barker i sur., 2017)

**ATP-sintaza** je enzim koji katalizira reakciju sinteze adenozin trifosfata iz adenozin difosfata i anorganskog fosfata. Enzim se nalazi u mitohondriju animalnih stanica, u kloroplastima biljnih stanica, u bakterijama i drugim organizmima. ATP-sintaza se sastoji od dvije podjedinice: rotacijske komponente (F1) i stacionarne komponente (F0). Te dvije komponente su zapravo zasebni motori koji djeluju sinergijski. F0 uzrokuje rotaciju F1, a sastoji se od c-prstena i podjedinica a i b. F1 se sastoji od  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  i  $\delta$  podjedinica. Rotacija  $\gamma$  podjedinice F1 komponente, uzrokovana tokom protona iz međustaničnog prostora u matriks mitohondrija, koji rotaciju uzrokuju preko F0 motora koji je stacionaran, inducira konformacijske promjene  $\beta$  podjedinice, a one dovode do sinteze ATP-a (Mavroidis i sur., 2004). Struktura ATP-sintaze prikazana je na slici 3. Osim sinteze, ATP-sintaza je odgovorna i za hidrolizu ATP-a. Ako se izolira samo F1 komponenta enzima, sinteza ATP-a je onemogućena, ali enzim može provoditi hidrolizu. Djelovanje ATP-aze je detaljno praćeno uz pomoć fluorescentnih filamenata aktina, kojima su obilježene  $\gamma$  podjedinice. Istraživanje je pokazalo da F1-ATPaza ima skoro 100 %-tnu efikasnost pri pretvorbi kemijske u mehaničku

energiju (Balzani i sur., 2000).



Slika 3: Konstrukcija ATP-sintaze (prema Nelson i Cox, 2000)

### 2.2.2. SINTETSKI MOLEKULARNI STROJEVI

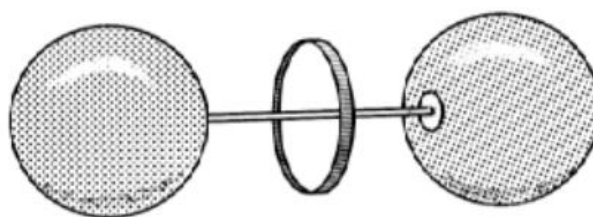
Iako teško primjenjivi u modernim tehnologijama proizvodnje umjetnih materijala, prirodni molekularni strojevi često predstavljaju inspiraciju za konstrukciju različitih sintetskih molekularnih strojeva. Za razliku od prirodnih, sintetski strojevi su često stabilni i funkcionalni pri širem intervalu temperature, tlaka, pH vrijednosti i ostalih okolišnih parametara (Hindi, 2017). Prilikom sinteze takvih strojeva potrebno je uzeti u obzir ponavljajuću rotaciju za  $360^\circ$ , utrošak energije i kontrolu usmjerenja gibanja. Najteži zadatak znanstvenika je upravo kontrola nad smjerom gibanja i samim djelovanjem stroja. Različite vrste umjetnih molekularnih strojeva i njihove definicije navedene su u nastavku.

**Molekularni motori** su molekule koje mogu rotirati u jednom smjeru kao odgovor na određeni stimulans. Taj stimulans je najčešće svjetlo ili kemijska reakcija (Hindi, 2017).

**Molekularni propeleri** su molekule koje svojom rotacijom pokreću tekućinu. Svoju funkcionalnost duguju konstrukciji nalik komercijalnim propelerima (Hindi, 2017).

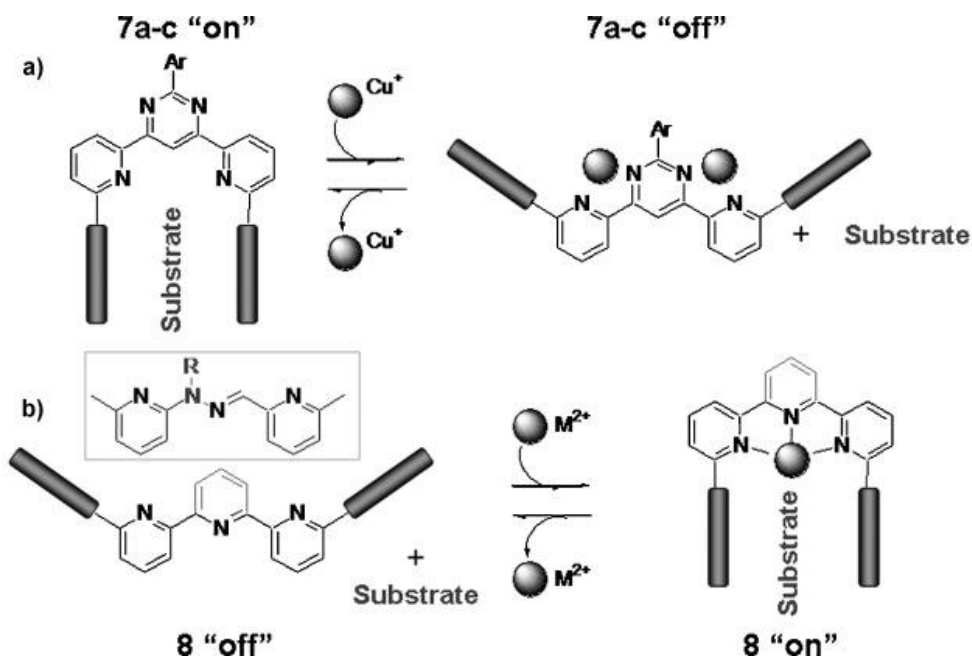
**Molekularni prekidači** su molekule koje mogu prelaziti iz jednog stabilnog stanja u drugo prilikom promjene pH i temperature, odnosno pod utjecajem svjetlosti ili električne struje (Hindi, 2017). Građeni su po principu katana ili se sastoje od katana kao baze. Osnovna struktura katana se sastoji od dvije prstenaste strukture koje su nekovalentno povezane mehaničkom vezom. Obije komponente imaju mjesta prepoznavanja sastavljena od atoma i grupa atoma te su fotokemijski reaktivne ili redoks aktivne. Kako bi se omogućila bolja kontrola raspoznavanja molekularnih konformacija poželjno je imati različita mjesta prepoznavanja na tim cikličkim komponentama. Na taj način svako mjesto može biti pojedinačno kontrolirano različitim stimulusom (Mavroidis i sur, 2004).

**Molekularna raketa** ili rotaksan se sastoji od dvije komponente. Struktura rotaksana prikazana je na slici 4. Jedna komponenta nalikuje utegu (bučici), a druga prstenu. „Ručka“ utega se nalazi unutar prstena te su krajevi utega veći od promjera prstena, tako da se prsten ne može izvući. Rotaksan se može koristiti za transport molekula ili iona s jednog aktivnog mjesta na drugo (Hindi, 2017). „Ručka“ utega sadrži dva kemijski aktivna mjesta. Prsten se, u svom niskoenergetsko stanju nalazi na prvom kemijski aktivnom mjestu. U kontaktu s energetskim stimulusom on mijenja svoju poziciju i veže se na drugo kemijski aktivno mjesto. Karakteristike aktivnog mjesta o kojima ovisi afinitet prstena mogu se mijenjati protoniranjem i deprotoniranjem te oksidacijom i redukcijom. Različiti su načini kemijske sinteze rotaksana, a postoji i mogućnost samostalne sinteze metodama sinteze po šablona tj. uzorku (Mavroidis i sur, 2004). Rotaksan je prvi sintetizirani molekularni stroj i na njemu je napravljen cijeli niz modifikacija te je ovisno o modifikacijama korišten u različite svrhe. Iako se ranije spominju dva, rotaksan može imati i više aktivnih mjesta.



Slika 4: Prikaz strukture rotaksana (Dietrich-Buchecker i sur., 2003)

**Molekularna pinceta** je molekula koja unutar svoje otvorene šupljine, uz pomoć dvije ruke hvata molekule, koristeći nekovalente veze poput vodikovih veza, van der Waalsovih i hidrofobnih interakcija. Inspirirane su molekulom DNA (Hindi, 2017). Sastoji se od tri lanca DNA; A, B i C. Lanci B i C su djelomično hibridizirani sa lancem A, krajevi lanaca su slobodni tj. viseći. Ova konstrukcija naziva se otvorenom konformacijom. Do zatvaranja konformacije dolazi spajanjem lanca F (engl. fuel stand), dizajniranog da se spari s visećim regijama. Kada se lanac F odvoji konformacija se ponovno otvara. Svaki lanac F je direktno komplementaran sa određenom sekvencom i samo s njom se može spojiti, tako da se ne spaja i ne djeluje negativno na ostale strojeve koji okružuju molekularnu pincetu (Mavroidis i sur, 2004). Nešto jednostavnija konstrukcija molekularne pincete prikazana je na slici 5. Molekularna pinceta na slici 5.a) ima dvije konformacije. Kada se nalazi u neutralnoj konformaciji dolazi do vezanja supstrata na vezno mjesto. Ako se na konstrukciju veže ion bakra ili nekog drugog metala, dolazi do promjene konformacije, ona se otvara i omogućava izlaz supstrata s veznog mjesta na molekularnoj pinceti. Ovakva dvostruka konformacija, te relativno jednostavan prijelaz iz jedne u drugu konformaciju omogućava upravljanje molekularnom pincetom. Na slici 5. b) prikazan je suprotan slučaj gdje uslijed vezanja iona metala poput žive, cinka ili kadmija dolazi do zatvaranja konformacije i vezanja supstrata na molekularnu pincetu (Leblond i Petitjean, 2011).



Slika 5: Djelovanje molekularne pincete pod utjecajem iona (Leblond i Petitjean, 2011)

**Molekularni senzori** su molekule koje u kontaktu s analitom proizvode mjerljiv signal (Hindi, 2017). Mogu mjeriti koncentraciju iona ili proteina, bilježiti pojavljivanje toksičnih molekula i genetičke informacije iz stanica. Glavni elementi senzora su detektor, pretvarač signala i procesor. Prvo dolazi do vezanja ciljnih molekula koje dovodi do fizikalno-kemijskih promjena na senzoru. Kada se detektira željena molekula ta se informacija pretvara u mjerljiv signal. Potom se signal mjeri i određuje primjerice koncentracija iona u otopini. Najveću su primjenu ovi molekularni strojevi pronašli u biomedicini.

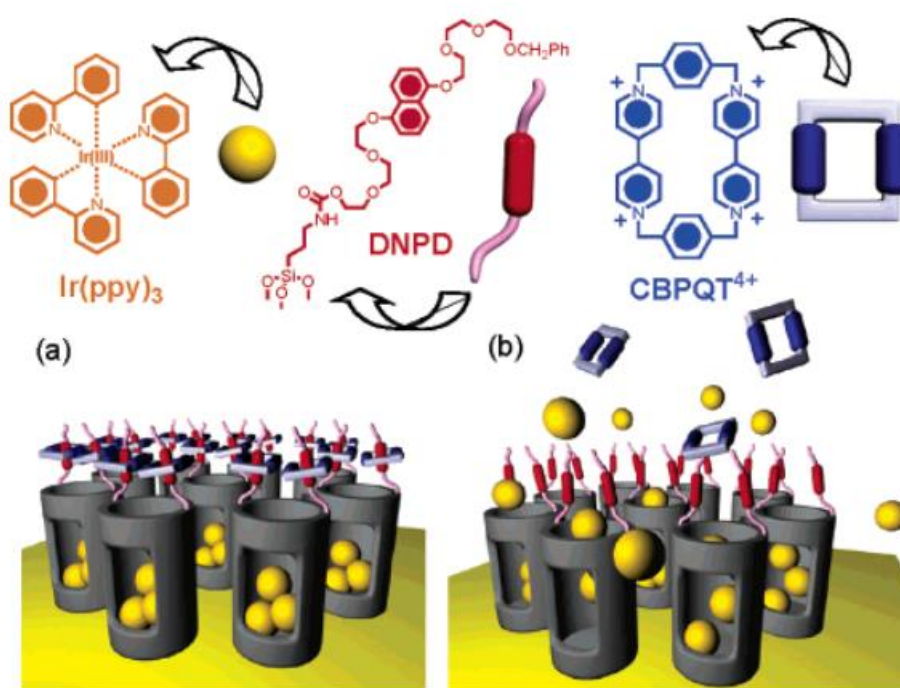
Osim navedenih primjera spominju se i drugi molekularni strojevi poput molekularnih ventila ili molekularnih mišića (Balzani i sur., 2008). Strukture se mijenjaju s novim otkrićima i potrebama, a zajedno sa strukturom i nazivi strojeva, ali ideja ostaje ista, a to je kontrola kretnji na molekularnom nivou.

### 2.2.3. HIBRIDNI MOLEKULARNI STROJEVI

Hibridni molekularni strojevi su mehanički motori najčešće inspirirani strukturom molekule DNA. Dobar primjer je nanoventil, koji se pokreće svjetlom, a konstruiran je da bi kontrolirao fotokemijski transport otopljenih tvari kroz dvoslojnu lipidnu membranu. Kada se



UV svjetlo usmjeri na protein on mijenja svoje stanje iz prirodnog stanja u pobuđeno što dovodi do otvaranja kanala, a do zatvaranja kanala dolazi usmjeravanjem vidljivog svjetla na protein (Hindi, 2017). Takav oblik molekularnog stroja omogućava primanje i otpuštanje malog broja molekula na zapovijed. (Hernandez i sur., 2004). Na slici 6 prikazana je konstrukcija vrata nanoventila i strukture ključnih molekula. Pseudorotaksan formira vrata, koja na zapovijed mogu otpuštati i primiti molekule. Pseudorotaksan [DNPD-CBPQT]<sup>4+</sup> je građen od 1,5-dioksinaftalena (DNP)-koji sadržava derivat (DNPD), koji služi kao stup na koji su vrata postavljena, i cikličkog parakvat-*p*-fenilena (CBPQT<sup>4+</sup>), koji prepoznaje DNP jedinice i služi kao vrata koja kontroliraju ulaz i izlaz kroz nanoventil. Slika 6. a) prikazuje luminiscentne molekule Ir(ppy)<sub>3</sub> unutar nanoventila. Otvori nanoventila prekriveni su pseudorotaksanima. Kada dođe do redukcije CBPQT<sup>4+</sup>, dolazi do otvaranja nanoventila i ispuštanja luminiscentnih molekula. Taj događaj prikazan je na slici 6. b).



Slika 6: Prikaz djelovanja nanoventila (Hernandez i sur., 2004)

### 2.3. POVRŠINE ZA SINTEZU MOLEKULARNIH STROJEVA

Prva istraživanja molekularnih strojeva i nanotehnološka manipulacija provedena su u otopinama. Napretkom sinteze molekularnih strojeva te postavljanjem novih zahtjeva koje su

morali ispuniti, otopina kao glavni radni medij više ne zadovoljava kriterije (Ariga, 2020). U nastavku su navedena obilježja pojedinih medija za manipulaciju molekularnim strojevima i glavni predstavnici.

### 2.3.1. OTOPINE KAO RADNI MEDIJ MOLEKULARNIH STROJEVA

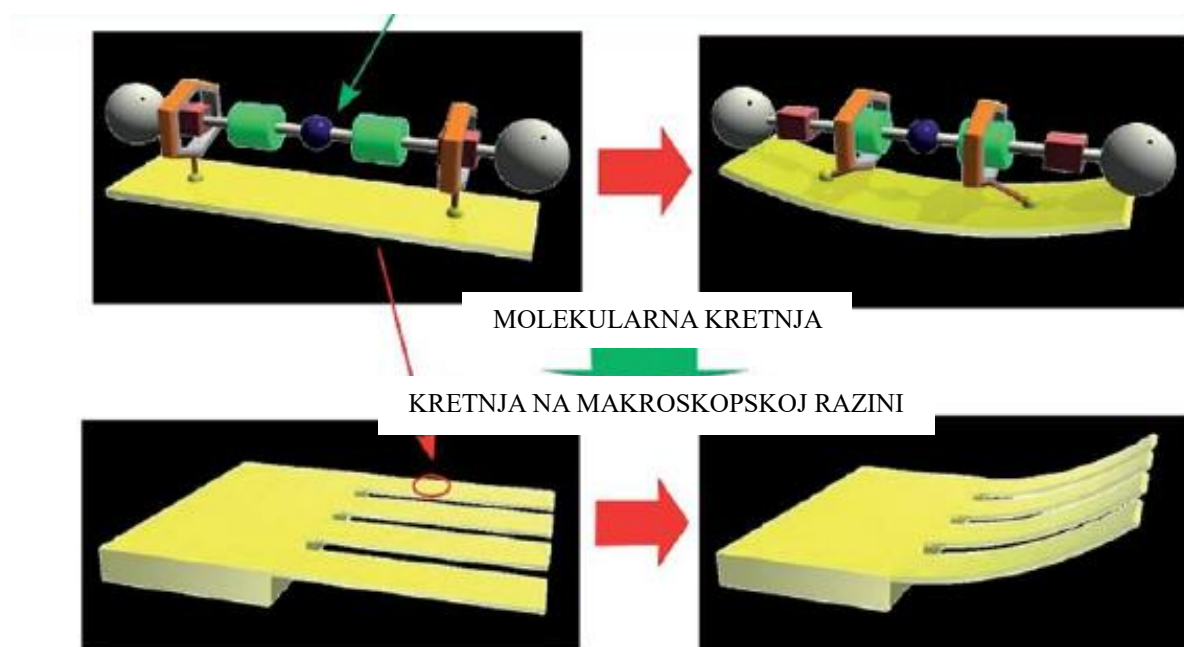
Rad prvih molekularnih strojeva odvijao se u otopinama, a izazvan je vanjskim stimulansom. Istraživani su različiti oblici strojeva te njihovi mehanizmi rada. Jedan od primjera su strojevi koji kombiniraju translacijske kretnje molekularnih raketa i rotaciju molekularnih motora te strukturno pripadaju rotaksanu s modificiranom strukturom (Ariga, 2020). Upravo kombinacija više molekularnih motora, s različitim ili ujednačenim svojstvima i djelovanjima omogućava sintezu molekularnih strojeva koji bi u budućnosti mogli služiti kao koristan alat za mnoge industrije. Iako je otopina dugo korištena kao glavni medij za rad molekularnih strojeva, njen glavni nedostatak je međudjelovanje velikog broja molekula kojima je stroj okružen te je teško razlučiti kako točno određena molekula djeluje na molekularni stroj (Balzani i sur., 2008).

### 2.3.2. MOLEKULARNI STROJEVI NA ČVRSTIM PODLOGAMA

Iako su uvjeti poput niske temperature i vakuuma, koji se koriste pri primjeni čvrstih podloga kao radnih medija, nepovoljni za aktivnost molekularnih strojeva, čvrsta podloga se pokazala idealnom za analizu i proučavanje izgleda i strukture stroja. Proučavanjem molekularnih strojeva na čvrstim podlogama omogućeno je direktno i precizno proučavanje pojedinačne molekule (Ariga, 2020). Najbolji primjer stroja koji djeluje na čvrstoj radnoj površini je nanoautomobil (engl. nanocar). 2017. godine održana je utrka nanoautomobila u kojoj su sudjelovali znanstvenici iz više zemalja svijeta, a ideja je bila širenje informacija o ovoj relativno mladoj znanstvenoj disciplini. Osim eksperimentalnih istraživanja, čvrste podloge su odličan medij za teorijska istraživanja (Ariga, 2020).

Na slici 7. prikazan je utjecaj skladnih, akumuliranih kretnji velikog broja strojeva koji dovodi do mehaničke deformacije nosača na makroskopskoj razini. Shema prikazuje fotoizomerizaciju velikog broja azobenzenskih nizova koja dovodi do savijanja površine, dok

nakupljanje takvih kretnji utječe na savijanje nosača (Ariga, 2020).



Slika 7. Shematski prikaz djelovanja velikog broja molekularnih kretnji na makroskopski materijal (prema Ariga, 2020)

### 2.3.3. MOLEKULARNI STROJEVI NA DINAMIČNIM TEKUĆIM MEĐUFAZAMA

Iako su čvrste podloge idealne za istraživanja pojedinih strojeva, često nije moguće ostvariti optimalne uvjete potrebne za rad stroja. Takve uvjete lakše je ostvariti na međufaznoj površini zrak-voda. Takva radna podloga ima vrijedne karakteristike za nanotehnologiju poput povećanja broja molekularnih interakcija i značajnih pomaka kemijske ravnoteže (Ariga, 2020). Svojstva međufaze omogućuju nam da makroskopskim djelovanjem (engl. hand-like macroscopic motions) utječemo na aktivnost molekularnog stroja. Dobar primjer je molekularni hvatač (engl. catcher) na čiju aktivnost utječe kompresija i ekspanzija na zrak-voda međufazi (Ariga, 2020). Bitna karakteristika međufaze je i velika promjena njenih dielektričnih svojstava, izazvana kontrolom molekularnih kretnji, koja uzrokuju promjene u fizikalnim karakteristikama poput povećanja fluorescencije (Ariga, 2020).

## 2.4. PRIMJENA MOLEKULARNIH STROJEVA

Molekularni strojevi su središnji predmet istraživanja u području nanotehnologije. Nanotehnologija je relativno mlada tehnologija koja se bavi razumijevanjem i kontrolom tvari veličine između 1 i 100 nm te njihovom aplikacijom u novim tehnologijama (Hulla i sur, 2015). Ocem nanotehnologije se smatra Richard Feynman, koji je 1959. godine održao predavanje pod nazivom “Puno je mjesta na dnu“ (“There’s Plenty of Room at the Bottom”) u kojem je iznio svoje teorijske zaključke vezane uz područje nanotehnologije i koncept upravljanja atomima i molekulama, koji su kasnije eksperimentalno potvrđeni od strane znanstvenika širom svijeta. Tim predavanjem Feynman je postavio osnove nanotehnologije (Hulla i sur, 2015).

Kako bi omogućila maksimalnu efikasnost i ekonomičnost svih procesa, priroda se pobrinula da svoje molekularne strojeve udruži u tvornice u kojima sinkronizirano djelovanje različitih molekularnih strojeva omogućuje opskrbljivanje stanica sa potrebnim supstratima, korištenje supstrata u različitim biokemijskim reakcijama, prijenos različitih molekula unutar i izvan stanice te sve ostale biokemijske procese. Dinamika prirodnih procesa bazira se na samoorganizaciji, kooperativnosti i sinkronizaciji.

Pokušaji kopiranja strukture prirodnih molekularnih strojeva bili su neuspješni zbog njihove kompleksne strukture i zahtjevne kemijske sinteze, koja se u mnogim slučajevima pokazala nemoguća. Iako imitiranje strukture pojedinih molekularnih strojeva nije urodilo plodom, ideja udruživanja strojeva u tvornice pokazala se interesantnom i izvedivom u radu s umjetno sintetiziranim molekularnim strojevima. Istraživanja su pokazala da udruživanjem umjetnih molekularnih strojeva u tvornice unutar čvrstih okvira omogućava očuvanje dinamike procesa kroz duži period, bolju funkcionalnost pojedinačnih molekularnih strojeva i bolju sinkronizaciju s ostalim molekularnim strojevima tvornice (Krause i Feringa, 2020)

Najmanje promjene molekularne strukture rotora, statora ili okoline stereocentra dovode do promjena u frekvenciji rotacije, fotokemijskim karakteristikama i funkcionalnosti. Mogućnost promjena tih karakteristika omogućava znanstvenicima pojednostavljeno prilagođavanje motora i olakšava integraciju pojedinačnih komponenti u kompleksne sustave. (Krause i Feringa, 2020)

Dobar primjer sinkronizacije više molekularnih motora je nanometarski automobil. Rotacijom četiri individualna rotacijska motora omogućena je linearna kretanja nanoautomobila.

Iako su prednosti udruživanja molekularnih strojeva u molekularne tvornice, navedene ranije, od velikog značaja za nanotehnologiju u razvoju, ovakav tip sustava ima i svoje nedostatke. Trenutno je najveći nedostatak kontrola sinkronizacije i nedovoljno istraženi načini spajanja pojedinih strojeva u veće sustave, kao i izvođenje više radnji u isto vrijeme i pronalazak povoljnog stimulansa (Krause i Feringa, 2020)

Od 1959. pa do danas, nanotehnologija je značajno napredovala otkrivanjem metoda i uređaja za praćenje gibanja, otkrivanjem strukture i manipulacije atoma i molekula. Kemijska sinteza molekularnih strojeva omogućila je širu primjenu nanotehnologije u svim znanostima. Razvoj nanotehnologije i molekularnih strojeva omogućen je radom znanstvenika iz područja fizikalne, analitičke i primijenjene kemije uz primjenu inženjerskih principa i načina razmišljanja (Baroncini i sur., 2018). U nastavku rada navedeno je par primjera primjene molekularnih strojeva u medicini, kemiji i biokemiji.

#### 2.4.1. MOLEKULARNI STROJEVI U BORBI PROTIV SUPERBAKTERIJA

Jedna od većih prijetnji čovječanstvu u dvadeset i prvom stoljeću je širenje bakterijske rezistencije na antibiotike. Iako znanstvenici rade na pronalasku novih izvora antibiotika, sve je manje antibiotika izoliranih iz prirode, koji se mogu upotrebljavati u liječenju bakterijskih infekcija kod ljudi. Znanstvenici se sve više okreću kemijskoj sintezi novih antibiotika koristeći aktivne dijelove strukture antibiotika izoliranih iz prirode, no takvi procesi su zahtjevni i dugotrajni. Širenje rezistencije na antibiotike je zabrinjavajuće, a dovodi do zatvaranja cijelih odjela pa i bolnica u kojima se otkrije rezistentan soj. Do nedavno lako izlječive infekcije danas postaju smrtonosne. Kako bi doskočili tom problemu znanstvenici grupe Tour sintetizirali su molekularni stroj koji povećava osjetljivost bakterija na antibiotike (Galbadage i sur., 2019).

U eksperimentima su korišteni rezistentni i osjetljivi soj bakterije *Klebsiella pneumoniae* i antibiotik meropenem. Bakterija je odabrana zbog velikog broja rezistentnih sojeva, koji su na vanjskoj membrani imali povišen broj porina, koji onemogućavaju antibiotiku pristup do stanice. Djelovanjem molekularnog stroja, koji se aktivira svjetlosnom energijom i ima visok afinitet za vezanje na membranu te veliku brzinu rotacije, dolazi do povećanja permeabilnosti membrane (Galbadage i sur., 2019). Djelovanje molekularnog stroja na stanicu omogućava da i sa manjom dozom antibiotika, od onog koji se trenutno koristi u

terapijske svrhe, povećamo osjetljivost stanice za gotovo 42%. Istraživanje je dokazalo da rotirajući molekularni strojevi imaju mogućnost smanjenja rezistencije *Klebsiella pneumoniae* na antibiotik meropenem (Galbadage i sur., 2019). Također je zaključeno da se prilikom pokušaja povećanja učinkovitosti stroja njegova struktura ne treba prilagođavati ljudskom tijelu nego građi soja bakterije koju napada, kako bi se dobila optimalna djelotvornost. Na stanicama bakteriofaga je dokazano da čak i pri povećanoj koncentraciji molekularnog stroja nije došlo do povećanja citotoksičnosti. Iako je povećanje citotoksičnosti na stanice bakteriofaga dokazano kod određenog analoga stroja (Tabas i sur., 2021).

Kako bi se sintetizirao molekularni stroj optimalne kemijske strukture, koji bi pomogao antibioticima u borbi protiv rezistentnih sojeva bakterija, potrebno je strukturu prilagoditi bakterijskim stanicama, ali i testirati ga na toksičnost za ljudske stanice (Santos i sur., 2022).

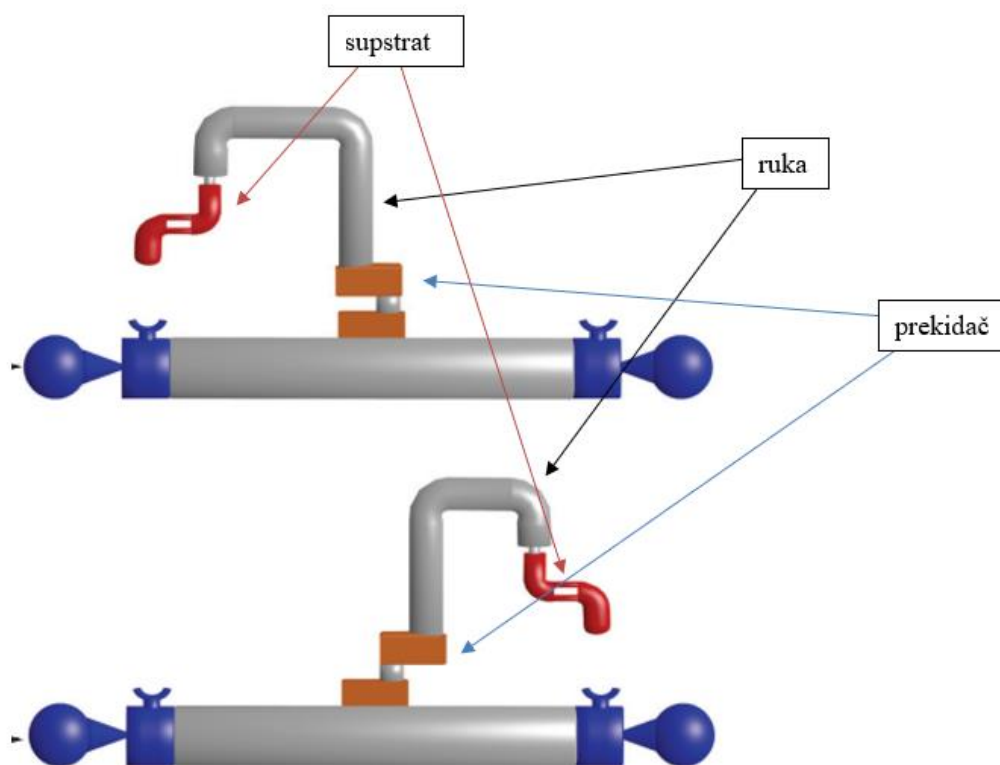
#### 2.4.2. MOLEKULARNI STROJEVI S CITOTOKSIČNIM DJELOVANJEM

Druga studija bavila se pitanjem raka gušterače (Liu i sur., 2019). Korišteni su molekularni strojevi za bušenje membrane stanice raka. Kako bi smanjili radijaciju, prvi model napajan UV svjetlom zamijenjen je modelom koji koristi vidljivu svjetlost kao izvor energije (Tabas i sur., 2021). Dizajnirani modeli podijeljeni su u tri grupe: spori, srednji i brzi te su provedeni eksperimenti. Zaključeno je da primjena brzih molekularnih strojeva uzrokuje smrt stanice u prvih pet minuta nakon izlaganja vidljivoj svjetlosti te da ne dovodi do povišenja temperature višeg od 0,5 °C (Tabas i sur., 2021).

#### 2.4.3. SINTEZA STEREOIZOMERA S PROGRAMIRANIM MOLEKULARNIM STROJEM

Iako se dugo sumnjalo u mogućnost sinteze molekularnog stroja koji bi mogao precizno manipulirati pojedinim atomima ili molekulama, Kassem i suradnici su 2017. godine uspjeli odbaciti sve sumnje sintezom molekularnog stroja koji pomiče supstrate između različitih aktivnih mjesta kako bi sintetizirao izomere kemijskog spoja. Može se programirati da sintetizira različite stereoizomere u jednoj reakcijskoj smjesi, a također dijastereoizomere koji ne mogu biti sintetizirani klasičnim načinom (Kassen i sur., 2017). Dodatkom tiola i alkena nezasićenom aldehidu, može se sintetizirati značajno više jednog, od četiri dijastereoizomera.

Molekularni stroj korišten za postizanje takvog cilja pripada rotacijskim prekidačima osjetljivim na promjenu pH, a nalazi se čvrsto pozicioniran na krutoj platformi koja se sastoji od dva aktivna mjesta. Struktura molekularnog prekidača shematski je prikazana na slici 8, kao i odgovor prekidača na unos naredbe u program. Stroj se sastoji od molekularnog prekidača koji je rukom povezan sa supstratom. Prekidač leži na čvrstoj platformi na kojoj se nalaze dva aktivna mjesta. Ovisno o naredbi unesenoj u program prekidač okreće ruku sa supstratom koji dolazi u kontakt s drugim aktivnim mjestom. Aktivna mjesta platforme prikazana su plavom bojom na slici (Kassen i sur., 2017).



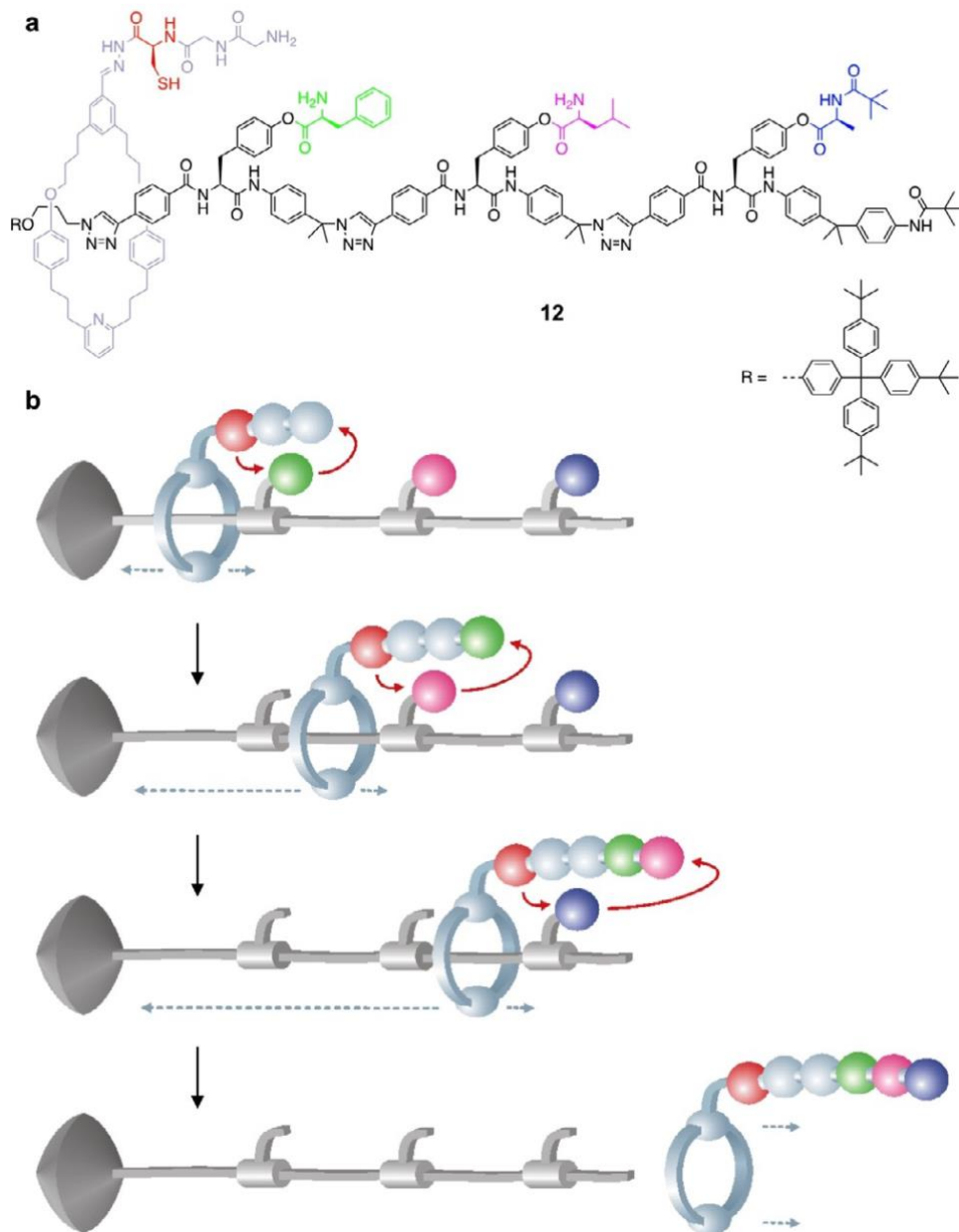
Slika 8: Shematski prikaz strukture molekularnog prekidača korištenog pri sintezi stereoizomera i promjena aktivnog mjesta kao odgovor na naredbu unesenu u program (prema Kassen i sur., 2017)

#### 2.4.4. SINTEZA SPECIFIČNE SEKVENCE PEPTIDNOG LANCA KORIŠTENJEM MOLEKULARNOG STROJA

Veliki napredak u genetičkom inženjerstvu i biokemiji je ostvaren pronalaskom metode za sintezu polipeptidnih lanaca sa željenim slijedom aminokiselina. U početku je sinteza bila

preskupa za većinu znanstvenih institucija, ali se cijena smanjivala razvijanjem drugih metoda te je povećan broj aminokiselina u polipeptidnom lancu. Kako bi se postupak, koji je izrazito važan za napredak velikog dijela bioloških i biokemijskih znanosti, usavršio znanstvenici rade na sintezi molekularnog stroja, koji putuje duž molekularnog lanca, sakuplja aminokiseline koje mu blokiraju put i sintetizira specifičnu sekvencu peptida. Napravljen je po uzoru na djelovanje DNA polimeraze i ribosoma (Baroncini i sur., 2018). Kemijska struktura tog stroja bazirana je na molekuli rotaksana, čija prstenasta komponenta sadrži tiolnu skupinu. Ta skupina odgovorna je za organizirano umetanje aminokiselina u peptid. Slika 9. pod a) prikazuje strukturu molekularnog stroja odgovornog sa specifičnu sintezu peptidnog lanca. Tiolna skupina koja je prisutna na katalitičkoj ruci, tj. prstenu, reagira s esterom koji povezuje aminokiseline s osloncem (engl. axle) rotaksana na kojem se nalaze aminokiseline i prebacuje aktiviranu aminokiselinu na (engl. elongation site) mjesto produženja peptida. Taj niz reakcija je slikovito prikazan na slici 9. b). Tijekom reakcija dolazi do smanjivanja steričkih smetnji amino skupina te se prsten pomiče do druge, nakon toga i treće aminokiseline. Kada se treća aktivirana aminokiselina ugradi u peptid, prsten se izvlači s osovine te je omogućena izolacija peptida (Baroncini i sur., 2018).  $10^{18}$  molekularnih strojeva radilo je paralelno na sintezi miligrama peptida određene sekvence, što je potvrđeno masenom spektrometrijom (Lewandowski i sur., 2013).





Slika 9: a) Strukturna formula rotaksana korištenog za sintezu oligopeptida; b) Prikaz djelovanja rotaksana kao molekularnog stroja za sintezu peptida (Lewandowski i sur, 2013)

#### 2.4.5. PRIMJENA MOLEKULARNIH SENZORA

Molekularni senzori su svoju primjenu u biomedicini pronašli u kliničkim testiranjima, biomedicinskim studijama, nadzoru okoliša i alergološkim testiranjima. U biomedicini se najčešće koriste za kontrolu glukoze u krvi pacijenata s dijabetesom, testiranje tjelesnih tekućina kako bi se detektirale različite bolesti, pronalazak novih lijekova, sintezu tkiva...

Također se koriste za mjerenje zagađenja zraka, praćenje plinova, analizu vode na prisutne pesticide i ione teških metala, detekciju patogena i detekciju eksploziva (Zhang i Hoshino, 2018).

### 3. ZAKLJUČCI

1. Molekularni strojevi su nakupina molekularnih komponenti koje pod utjecajem vanjskog stimulansa provode mehanički rad. Taj rad ovisi o vrsti molekularnog stroja. Postoji više vrsta molekularnih strojeva, a glavna podjela je na prirodne, sintetske i hibridne molekularne strojeve.
2. Glavni predstavnici prirodnih molekularnih strojeva su ATP-sintaza, kinezin, miozin, dinein i flagelum, a glavni predstavnici umjetnih molekularnih strojeva su molekularni motor, molekularna pinceta, molekularna raketa, molekularni prekidači i molekularni propeleri.
3. Kao glavni izvor energije potrebne za provođenje rada potiče se upotreba svjetlosne energije. Ona omogućuje doziranje i kontrolu iskorištenja energije bez da dolazi do otpadnih nusproizvoda, što je najveći nedostatak kemijske energije.
4. Mediji korišteni za sintezu i rad molekularnih strojeva su otopina, čvrsti medij i dinamičke tekuće međufaze. Svaki od navedenih ima svoje prednosti i nedostatke, a kao najbolji medij za sintezu i proučavanje građe molekularnih strojeva pokazao se čvrsti radni medij.
5. Mogućnost primjene molekularnih strojeva je široka. Od genetičkog inženjerstva i biokemije do memorije za IT industriju. Iako je primjena još uvijek ograničena, istraživanja i nove spoznaje vezane uz djelovanje, kontrolu i sintezu molekularnih strojeva svakim nas danom približavaju masovnoj primjeni u suvremenom životu.

#### 4. POPIS LITERATURE

1. Ariga K (2020) Evolution of molecular machine with interfacial nanoarchitectonics: from toy to tool. *Chem. Sci.* **11**, 10594–10604. doi:10.1039/d0sc03164j
2. Balzani V, Credi A, Raymo FM, Stoddart JF (2000) Artificial Molecular Machines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **39**, 3348–3391. doi:10.1002/1521-3773(20001002)39:19<3348::aid-anie3348>3.0.co;2-x
3. Balzani V, Credi A, Venturi M (2008) Molecular Machines Working on Surfaces and at Interfaces. *ChemPhysChem* **9**, 202–220. doi:10.1002/cphc.200700528
4. Balzani V, Credi A, Venturi M (2009) Light powered molecular machines. *Chem. Soc. Rev.* **38**, 1542-1550. doi:10.1039/b806328c
5. Barker C, Meshcheryakova I, Kostyukova A, Freddolino P, Samatey F (2017) An intrinsically disordered linker controlling the formation and the stability of the bacterial flagellar hook. *BMC Biology* **15**, 1741-7007. 10.1186/s12915-017-0438-7.
6. Baroncini M, Casimiro L, de Vet C, Groppi J, Silvi S, Credi A (2018) Making and Operating Molecular Machines: A Multidisciplinary Challenge. *ChemistryOpen* **7**, 169–179. doi:10.1002/open.201700181
7. Cheng C, Stoddart JF (2016) Wholly Synthetic Molecular Machines. *ChemPhysChem* **17**, 1780–1793. doi:10.1002/cphc.201501155
8. Galbadage T, Liu D, Alemany LB, Pal R, Tour JM, Gunasekera RS, i sur., (2019). Molecular Nanomachines Disrupt Bacterial Cell Wall Increasing Sensitivity of Extensively Drug Resistant *Klebsiella pneumoniae* to Meropenem. *ACS Nano* **13**, 14377–14387. doi:10.1021/acsnano.9b07836
9. Hernandez R, Tseng H-R, Wong JW, Stoddart JF, Zink JI (2004) An Operational Supramolecular Nanovalve. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 3370–3371. doi:10.1021/ja039424u
10. Hrvatska tehnološka enciklopedija, (2017) <https://tehnika.lzmk.hr/?s=stroj> Pristupljeno 12.07.2022.
11. Hulla J, Sahu S, Hayes A (2015) Nanotechnology. *Human & Experimental Toxicology* **34**, 1318–1321. doi:10.1177/0960327115603588
12. Kassem S, Lee ATL, Leigh DA, Marcos V, Palmer LI, Pisano S (2017) Stereodivergent synthesis with a programmable molecular machine. *Nature* **549**, 374–378. doi:10.1038/nature23677

13. Leblond J, Petitjean A (2011) Molecular Tweezers: Concepts and Applications. *ChemPhysChem* **12**, 1043–1051. doi:10.1002/cphc.201001050
14. Lewandowski B, De Bo G, Ward JW, Pappmeyer M, Kuschel S, Aldegunde MJ i sur. (2013) Sequence-Specific Peptide Synthesis by an Artificial Small-Molecule Machine. *Science* **339**, 189–193. doi:10.1126/science.1229753
15. Liu D, García-López V, Gunasekera RS, Greer Nilewski L, Alemany LB, Aliyan A i sur. (2019). Near-Infrared Light Activates Molecular Nanomachines to Drill into and Kill Cells. *ACS Nano* **13**, 6813–6823. doi:10.1021/acsnano.9b01556
16. Nelson DL i Cox MM (2000) Lehninger Principles of Biochemistry, 3rd Edition, Worth Publishers, New York.
17. Reno Hrašćan (2016.) Podraživanje i kontrakcija skeletnog mišića <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:XsY9lah3AygJ:www.pbf.uni-zg.hr/content/download/30414/122028/version/1/file/Podrazivanje%2Bi%2Bkontracija%2Bskeletnog%2Bmisica%2B2016-17.pdf&cd=1&hl=hr&ct=clnk&gl=hr>  
Pristupljeno: 08.08.2022.
18. Santos AL, Liu D, Reed AK, Wyderka AM, van Venrooy A, Li JT i sur., (2022) Light-activated molecular machines are fast-acting broad-spectrum antibacterials that target the membrane. *Sci Adv.* **8**, eabm2055. doi: 10.1126/sciadv.abm2055.
19. Tasbas MN, Sahin E, Erbas-Cakmak S (2021) Bio-inspired molecular machines and their biological applications. *Coord. Chem. Rev.* **443**, 214039. doi:10.1016/j.ccr.2021.214039

## Izjava o izvornosti

Ja Ana Davidović izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Ana D.", written over a horizontal line.

Vlastoručni potpis