

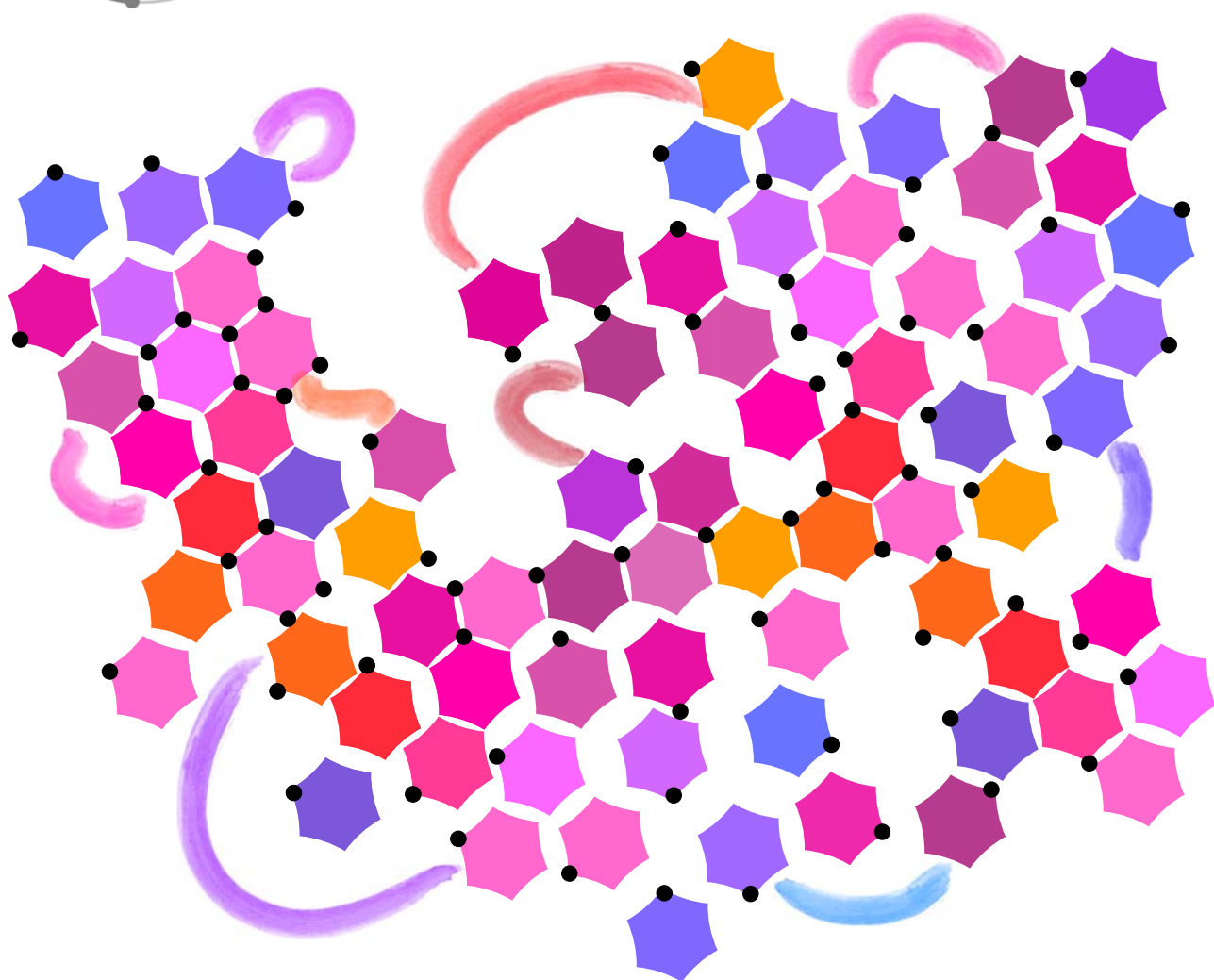
Numero XIV
Anno 2020


DIPARTIMENTO DI MATEMATICA E FISICA
"Ennio De Giorgi"


UNIVERSITÀ
DEL SALENTO

Ithaca

Viaggio nella Scienza



Nanoscienze

Ithaca: Viaggio nella Scienza

Una pubblicazione del Dipartimento di Matematica e Fisica “Ennio De Giorgi” dell’Università del Salento.

Registrazione presso il Tribunale di Lecce n. 6 del 30 Aprile 2013.
e-ISSN: 2282-8079

Direttore Responsabile
Luigi Spedicato.

Ideatore
Giampaolo Co’.

Comitato di Redazione
Adriano Barra,
Rocco Chirivì,
Paolo Ciafaloni,
Maria Luisa De Giorgi,
Vincenzo Flaminio,
Luigi Martina,
Giuseppe Maruccio,
Marco Mazzeo,
Francesco Paparella,
Carlo Sempi.

Segreteria di Redazione
Daniela Dell’Anna.

© 2013-2017 Dipartimento di Matematica e Fisica “*Ennio de Giorgi*”.

© 2017 per i singoli articoli dei rispettivi autori.

Il materiale di questa pubblicazione può essere riprodotto nei limiti stabiliti dalla licenza
“*Creative Commons Attribuzione – Condividi allo stesso modo 3.0 Italia*” (CC BY-SA 3.0 IT).

Per il testo della licenza: <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/it/deed.it>

Ithaca: Viaggio nella Scienza

è disponibile sul sito:

<http://ithaca.unisalento.it/>

Scriveteci all’indirizzo:

ithaca@unisalento.it

Ithaca

Viaggio nella Scienza

XIV 2020

3 In questo numero

5 **Macchine molecolari**
Alberto Credi, Vincenzo Balzani

19 **Il microscopio a scansione tunnel: una finestra sul mondo quantistico**
Davide Iaia

27 **Le nuove frontiere per la (nano)elettronica**
Anna Grazia Monteduro, Silvia Rizzato, Giuseppe Maruccio

49 **Nanotecnologie per la medicina**
Giuseppe Maruccio, Elisabetta Primiceri, Maria Serena Chiriaco

59 **Nuove tecnologie per studiare il cervello con la luce**
Massimo De Vittorio, Ferruccio Pisanello

67 **Nanomateriali a base di carbonio per la rimediazione ambientale**
Antonio Turco

In questo numero

Il tema di questo numero di Ithaca riguarda le nanoscienze e le nanotecnologie. La fenomenologia alla nanoscala (10^{-9} m) fornisce numerose opportunità di crescita sia scientifica che tecnologica. Da quando Feynman fece notare che "*There is plenty of room at the bottom*", si è passati da studi concettuali di frontiera a numerose applicazioni che sfruttano la capacità di controllare la materia su scala nanometrica assieme alle peculiari proprietà esibite e gli inusuali fenomeni che vi si presentano.

L'articolo di Alberto Credi e Vincenzo Balzani ci introduce nell'affascinante mondo delle macchine molecolari, mostrandoci come oggi sia possibile ingegnerizzare molecole artificiali per adempiere a specifici compiti, un ambito in cui la natura è maestra, perché l'evoluzione ne seleziona da milioni di anni per svolgere funzioni complesse alla base di molti processi cellulari. Disporre di nanomacchine da utilizzare per scopi specifici fornisce notevoli opportunità di sviluppo tecnologico.

Per operare con entità, ed oggetti, nanometrici, vi è però un fondamentale problema: come interagirvi. Il mondo della nanoscala è al di là della possibilità di utilizzare le nostre capacità sensoriali. Non solo la nostra vista, ma la luce visibile di per sé non è in grado di interagire su questa scala. Un microscopio ottico è quindi inutilizzabile per limitazioni legati alla diffrazione. È quindi necessario utilizzare altri tipi di microscopio, come quello ad effetto tunnel descritto nell'articolo di Davide Iaia.

Uno stimolo costante verso la miniaturizzazione è giunto negli ultimi decenni dall'elettronica che ha costituito un settore trainante per le nanotecnologie e beneficiato dei costanti progressi nella capacità di operare e fabbricare su scala na-

nometrica. Oggi però gli approcci tradizionali appaiono minacciati da limitazioni sia pratiche che concettuali per cui la comunità scientifica sta esplorando architetture e paradigmi innovativi per superare queste limitazioni. Nel loro articolo, Anna Grazia Monteduro, Silvia Rizzato e Giuseppe Maruccio descrivono questa frontiera legata allo sviluppo di tecnologie su scala molecolare, all'utilizzo dello spin per codificare l'informazione e alle strategie di computazione molecolare o quantistica.

L'utilizzo delle nanotecnologie in ambito medico è discusso nell'articolo di Giuseppe Maruccio, Elisabetta Primiceri e Maria Serena Chiriaco che ci presentano le prospettive di un approccio interdisciplinare alla nanoscala con vantaggi in ambito sia diagnostico che terapeutico.

Massimo De Vittorio e Ferruccio Pisanello presentano invece il nuovo settore dell'optogenetica, che consente di interagire con cellule neuronali modificandole geneticamente per far loro esprimere proteine fotosensibili che diventano porte di accesso e stimolo dall'esterno. In questo modo si aprono nuove interessanti opportunità per studiare il cervello.

Infine, in ambito ambientale, l'articolo di Antonio Turco affronta come nanomateriali a base di carbonio possano essere impiegati per rimuovere contaminazioni e inquinanti.

Buona lettura,
il Comitato di Redazione

Macchine molecolari

Alberto Credi

Center for light activated nanostructures, Università di Bologna e CNR

Vincenzo Balzani

Dipartimento di Chimica "G. Ciamician", Università di Bologna

La costruzione di macchine di dimensioni molecolari è uno straordinario risultato scientifico e un obiettivo primario della nanotecnologia. Nel corso degli ultimi trent'anni, i chimici in varie parti del mondo hanno imparato a realizzare delle semplici macchine nanometriche. Anche se questi minuscoli dispositivi non sono ancora divenuti parte integrante della nostra vita quotidiana, siamo ormai alle soglie di una nuova rivoluzione industriale, capace di cambiare il nostro futuro con applicazioni innovative nella tecnologia dei materiali, nell'informatica, nella robotica e nella medicina.

La miniaturizzazione

Il primo computer elettronico venne costruito nel 1946 dall'Università della Pennsylvania su richiesta dell'esercito degli Stati Uniti d'America. Si chiamava ENIAC, occupava lo spazio di un appartamento (180 m²), pesava 30 t, consumava 200 kW, conteneva 18.000 valvole termoioniche, 1.500 relé, fili, giunzioni e si rompeva molto frequentemente. La sua potenza di calcolo era irrisoria se confrontata con quella di un odierno smartphone. Come è avvenuta la rivoluzione che ha portato agli attuali computer? Con una sempre più spinta miniaturizzazione che ha portato a ridurre le dimensioni dei vari componenti e, più frequentemente, alla loro sostituzione. Nella corsa verso la miniaturizzazione (Figura 1) si è seguito l'approccio dall'alto (in inglese, top down) lavorando materiali macroscopici con tecniche

speciali. Questo approccio, però, ha limitazioni intrinseche; in pratica non si può scendere al di sotto di qualche decina di nanometri. Si tratta già di dimensioni molto piccole (circa un millesimo dello spessore di un capello), ma, come ha osservato il fisico premio Nobel Richard Feynman in una famosa conferenza (alla quale accennammo più avanti) alludendo alle dimensioni degli atomi e delle molecole, "c'è un sacco di spazio laggiù in fondo" [1]. Per proseguire nel processo di miniaturizzazione occorre trovare strade alternative a quelle usate finora. Fra queste, particolarmente promettente è il cosiddetto approccio dal basso (bottom up), in base al quale i sistemi ultraminiaturizzati vengono ottenuti da componenti molecolari che sono programmati per integrarsi dal punto di vista strutturale e interagire dal punto di vista funzionale, secondo i principi della chimica supramolecolare. La Natura è maestra insuperabile in questa operazione di costruzione dal basso: ha preparato dapprima un numero grandissimo di molecole perfettamente programmate che nel corso della evoluzione hanno poi dato origine a tutti i congegni e le macchine molecolari che ci permettono di camminare, mangiare, parlare, vedere, pensare: insomma, di vivere. Tutti i congegni e le macchine biologiche e, salendo nella scala della complessità, anche le cellule, i tessuti, gli organi, gli apparati e, infine, gli individui, si formano in Natura per autoassemblaggio (cioè per assemblaggio spontaneo) di componenti più semplici, misteriosamente e appositamente programmati. Salendo passo dopo passo la scala della complessità, la Natura è così giunta a quella estrema meraviglia che è l'uomo.

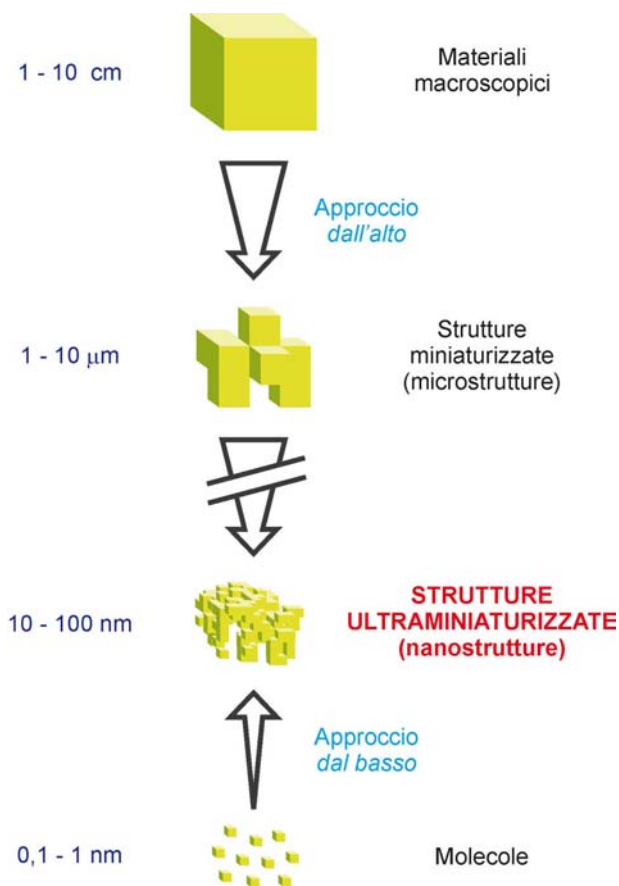


Figura 1: Per costruire strutture miniaturizzate, ovvero nella scala dei micrometri, si può utilizzare un approccio dall'alto. Si parte da pezzi macroscopici del materiale prescelto e lo si lavora con tecniche speciali per trasformarlo in un insieme di unità miniaturizzate. Per ottenere strutture ultraminiaturizzate, cioè nella scala dei nanometri, non è però possibile seguire l'approccio dall'alto. È necessario utilizzare un approccio dal basso partendo da molecole, ovvero oggetti di dimensioni nanometriche, opportunamente programmate per formare la struttura richiesta.

Nei loro laboratori gli scienziati non sono capaci di salire la scala della complessità dall'atomo all'uomo. Sono capaci di manipolare, anche pesantemente, la vita, ma non sono capaci di costruirla, neppure nella sua forma più elementare, quella della cellula di un batterio. Gli scienziati hanno però imparato a sintetizzare molecole programmate per costruire dal basso nanostrutture capaci di compiere funzioni in seguito a stimoli elettrici, chimici o luminosi. Hanno creato, cioè, congegni e macchine a livello molecolare che, pur essendo molto più semplici di quelle che si trovano negli organismi viventi, sono ugualmente interessanti dal punto di vista scientifico e utili per molte applicazioni.

La Chimica

Gli atomi

In Natura esistono circa un centinaio di specie atomiche elementari, ciascuna rappresentata con una o due lettere dell'alfabeto: H per l'idrogeno, C per il carbonio, N per l'azoto, O per l'ossigeno, ecc. Queste specie elementari, in base alla ripetitività delle loro caratteristiche chimiche e fisiche, sono ordinate nella Tavola Periodica o Sistema Periodico, come l'ha chiamata Primo Levi, chimico e celebre scrittore, in suo famoso libro [2]. La Tavola Periodica (Figura 2) è nata nel 1869 ad opera di Dmitrij Mendeleev, un chimico russo che per primo mise in evidenza, pur senza capirne i motivi, le similitudini esistenti fra le proprietà degli elementi; secondo molti scienziati, quella di Mendeleev è stata l'idea più brillante degli ultimi dieci secoli. Per parecchi anni la Tavola Periodica è stata guardata come un qualcosa di magico ed è stata circondata da un alone quasi mistico. Anche se oggi i motivi delle similitudini fra i vari elementi sono noti, la Tavola Periodica conserva inalterato tutto il suo fascino, dal momento che nell'ordine palese degli elementi si può intravedere l'ordine intrinseco e profondo della Natura.

La Tavola Periodica racchiude in sé, in maniera concisa e unitaria, buona parte della chimica: nessuna altra disciplina scientifica può vantare una simile tavola iconografica. Gli atomi hanno forma sferica, hanno dimensione diversa per i vari elementi, ma sono tutti molto piccoli: il più grande, l'atomo di cesio (Cs) ha un raggio di 0,24 nm (nm è l'abbreviazione usata per nanometro, il milionesimo di metro). In generale, gli atomi non stanno isolati; tendono spontaneamente a combinarsi (cioè a legarsi) con altri atomi secondo leggi ben precise per formare le molecole.

Le molecole

Nelle formule chimiche utilizzate per indicare le molecole, il numero di atomi dello stesso tipo che fanno parte di una molecola si indica con un numero a pedice: quindi, la molecola dell'ossigeno, che è formata da due atomi di ossigeno, si rappresenta con la formula O_2 ; la molecola

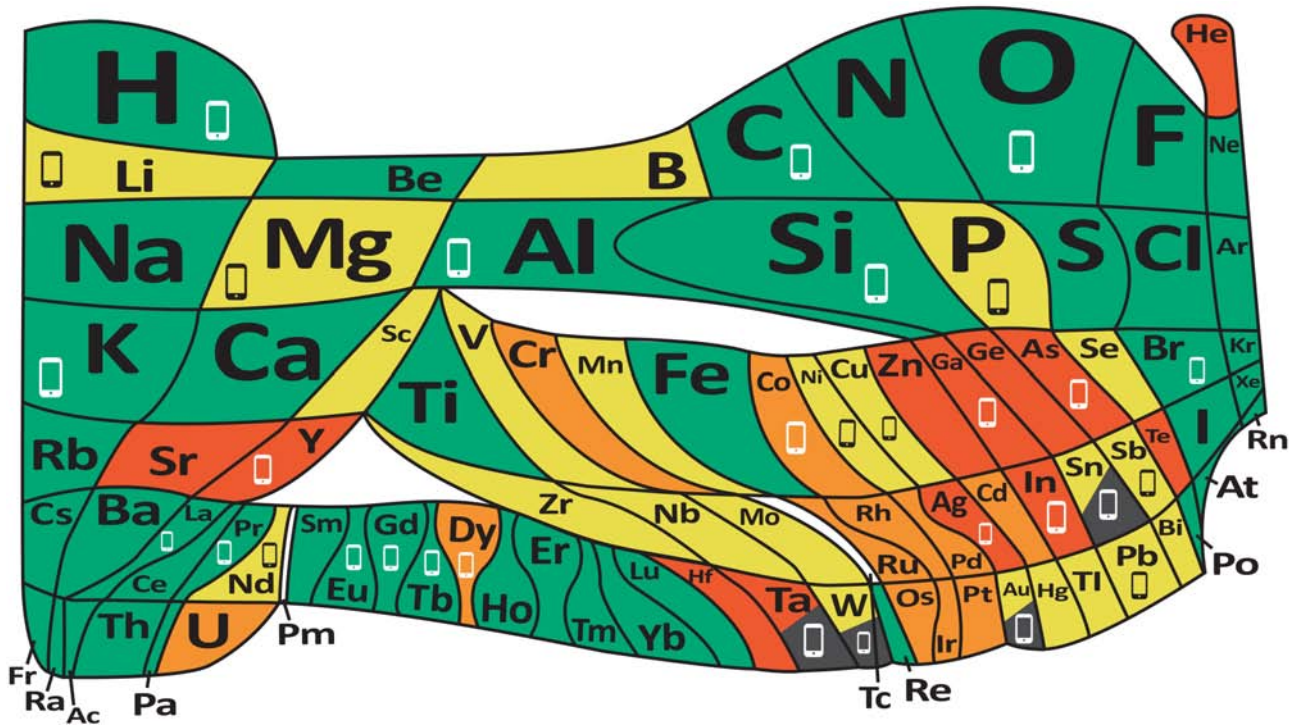


Figura 2: Una versione moderna della tavola periodica che indica in modo schematico l'abbondanza relativa dei vari elementi sulla Terra. I colori indicano la disponibilità degli elementi (rosso: a grave rischio nei prossimi 100 anni; arancio: sempre più a rischio per il crescente utilizzo; giallo: disponibilità limitata, a rischio in futuro; verde: piena disponibilità).

dell'acqua, che è formata da due atomi di idrogeno e un atomo di ossigeno, si rappresenta con la formula H_2O . Molte molecole sono costituite da un numero maggiore di atomi. Ad esempio, la molecola dell'acido acetico (Figura 3a, a sinistra) è formata da 8 atomi, due di carbonio, quattro di idrogeno e due di ossigeno: $C_2H_4O_2$. Ma ci sono molecole molto più complesse, come quella della vitamina B12, composta da 181 atomi: $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ (Figura 3b, a sinistra).

Per capire la chimica, bisogna avere ben presenti questi due concetti: le molecole sono piccole, molto piccole (dimensioni nanometriche), ma sono oggetti tridimensionali che hanno una loro specifica dimensione, composizione, struttura, forma; da queste caratteristiche derivano le loro specifiche proprietà, come ad esempio l'effetto sugli organismi. Prese singolarmente, le molecole non possono essere né viste, né pesate, né misurate. Nonostante queste limitazioni, le molecole non hanno segreti per i chimici che da oltre cento anni hanno imparato a distinguerle, a costruirle e ad usarle sfruttando le loro proprietà collettive.

Come gli animali e le piante, le molecole han-

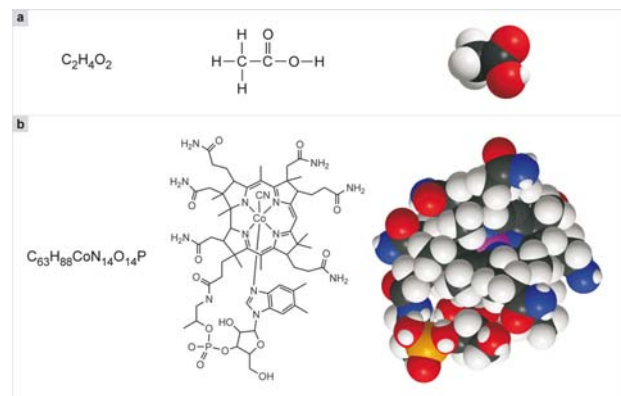


Figura 3: La molecola dell'acido acetico (a) e della vitamina B12 (b). A sinistra, la formula bruta che indica la composizione della molecola. Al centro, la formula di struttura che mostra come sono legati fra loro i vari atomi. A destra, il modello tridimensionale della molecola, ingrandito milioni di volte rispetto alla dimensione reale, ottenuto al computer.

no nomi comuni (acqua, acido acetico, vitamina B12) e nomi scientifici (nel caso dell'acqua, monossido di idrogeno). I nomi scientifici delle molecole grandi sono estremamente complessi e quindi non sono quasi mai usati. Poiché i nomi non bastano per orientarsi nell'enorme e variegata

to mondo delle molecole, è necessario ricorrere ad un altro tipo di rappresentazione, che è quello delle formule. Quelle viste sopra, H_2O , $C_2H_4O_2$, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, sono chiamate formule brute e indicano soltanto da quali e quanti atomi è composta la molecola. Queste formule non sono molto utili perché non specificano, dei vari atomi che compongono la molecola, chi-è-legato-a-chi e, tanto meno, la loro disposizione spaziale. Per esempio, 6 atomi di carbonio e 6 atomi di idrogeno possono combinarsi in 217 modi diversi e ciò significa che all'unica formula C_6H_6 corrispondono ben 217 molecole differenti, la più nota delle quali è il benzene. Questo esempio fa anche capire che, col centinaio di specie atomiche a disposizione, è possibile ottenere un numero enorme di molecole. Spesso si ricorre allora alle formule di struttura che evidenziano come sono legati fra loro i vari atomi.

In queste formule i legami, la "colla" che tiene assieme gli atomi, vengono rappresentati con trattini che uniscono i simboli degli atomi collegati. Per le molecole piccole le formule di struttura sono semplici e, oltre ad indicare chiaramente come sono legati gli atomi, riescono anche a dare un'idea della forma della molecola (Figura 3a, al centro). Per le molecole grandi la situazione diviene via via più complessa e le formule di struttura finiscono per sembrare un'intricata ragnatela di segni. Si cerca, allora, di rappresentare la molecola con formule di struttura semplificate (Figura 3b, al centro): ad esempio, gli atomi di carbonio, C, che sono molto comuni specialmente nelle molecole degli organismi viventi, non vengono più indicati esplicitamente nella formula di struttura, ma si sottintende che occupino le posizioni di intersezione dei trattini che indicano i legami. Anche gli atomi di idrogeno, H, legati agli atomi di carbonio non vengono indicati, così come il trattino che rappresenta il loro legame.

Le formule di struttura sono molto utili agli scienziati, ma non si può certo dire che siano attraenti. Il modo più realistico e anche più significativo per rappresentare le molecole è quello basato sull'uso di modelli tridimensionali, enormemente ingranditi rispetto alla realtà. Questi modelli si costruiscono col meccanismo dell'incastro usato nel ben noto gioco del Lego, partendo da sferette di plastica rigida che rappresentano i vari tipi di atomi, dotate di piccole cavità nelle

quali si possono inserire giunzioni che rappresentano i legami chimici. Ogni sferetta rappresentante un atomo è centinaia di milioni di volte più grande della dimensione reale dell'atomo corrispondente, così che il modello è in scala e rappresenta quindi fedelmente le dimensioni relative delle varie molecole e delle parti che le costituiscono. Per distinguere i vari tipi di atomi, o meglio quelli più ricorrenti nelle molecole importanti, si usano colori convenzionali: bianco per l'idrogeno (H), nero per il carbonio (C), rosso per l'ossigeno (O), azzurro per l'azoto (N), giallo per lo zolfo (S), arancione per il fosforo (P), verde per il cloro (Cl).

Rappresentate con i modelli tridimensionali (Figura 3, a e b, a destra), le molecole appaiono come oggetti macroscopici e acquistano parte del fascino che avrebbero se potessimo vederle nella loro realtà. Ma nel caso di molecole molto grandi, anche i modelli molecolari sono difficili da decifrare. Come vedremo più avanti, un ultimo modo per rappresentare le molecole più complesse e gli aggregati di molecole che costituiscono i congegni e le macchine molecolari è quello di utilizzare schemi di vario tipo capaci di far capire la forma, le proprietà e le funzioni del sistema in oggetto.

Anche se oggi, con i più recenti progressi della scienza è possibile vedere (tramite immagini ottenute con opportuni strumenti chiamati microscopi a scansione di sonda), e persino toccare (con punte ultrasottili) singole molecole, tanto da riuscire ad utilizzarle come mezzo per una nanoscrittura, il mondo delle molecole è essenzialmente una rappresentazione mentale. Ma è una rappresentazione molto oggettiva e razionale, in quanto i chimici conoscono tutto delle molecole, o almeno di molte di esse: composizione, peso, dimensioni, forma, reattività, capacità di interagire con la luce e con l'elettricità, ecc.

Molecole in azione

Le molecole rappresentano il punto di partenza per interpretare le proprietà della materia e per comprendere l'intima essenza dei fenomeni chimici. Nelle nostre mani e nelle nostre braccia legioni di piccoli motori molecolari ci permettono di afferrare gli oggetti, di voltare le pagine di un libro e di compiere una miriade di altri

movimenti. Nei nostri occhi, la luce causa modificazioni strutturali in certe molecole che così lanciano segnali al cervello; l'elaborazione di questi segnali, compiuta da eserciti di messaggeri ed interruttori molecolari, ci permette di riconoscere le parole che stiamo leggendo e di coglierne il significato. Nel frattempo, senza che neppure ce ne accorgiamo, le invisibili molecole di ossigeno che sono contenute nell'aria vengono catturate una ad una nei polmoni e trasportate, in tutte le parti del corpo che ne hanno bisogno, da altre molecole più grandi, capaci di ospitarle, che sono nel sangue degli alveoli. Tutto quello che siamo e che facciamo, insomma, è dovuto all'azione di un numero sterminato di molecole, organizzate in congegni e macchine molecolari che non riusciamo a vedere singolarmente in azione, ma che lavorano con grande efficienza, alta velocità e incredibile precisione [3].

Molecole artificiali su ordinazione

Con il centinaio di specie atomiche a disposizione e i vari modi in cui gli atomi possono legarsi è possibile ottenere un numero enorme di molecole. Il chimico, esploratore della Natura, ne ha scoperte ad oggi decine di milioni. Con il passare degli anni, il chimico è diventato anche inventore e ha cominciato a creare molecole artificiali in numero molto più alto di quello delle molecole finora scoperte in Natura.

Gran parte dell'attività creativa dei chimici ha portato enormi benefici all'umanità, ma non dobbiamo nasconderci che i chimici hanno anche inventato molecole capaci di avvelenare, uccidere, incendiare e distruggere. Fra le molecole che hanno creato benefici ricordiamo: molecole di farmaci capaci di guarire malattie e di non farci sentire il dolore; molecole per materiali che ci riparano dal freddo e dal caldo; molecole per colorare i tessuti e per rendere più piacevoli i cibi; molecole che proteggono gli occhi dalla luce troppo intensa e la pelle quando ci si espone al sole; molecole che respingono gli insetti e molecole profumate. Le macchine molecolari di cui tratteremo in seguito sono basate su molecole intelligenti, capaci di elaborare segnali elettrici o luminosi e anche di segnalare la presenza di altre molecole.

Sistemi supramolecolari

La capacità della chimica di fornire molecole su ordinazione apre nuove prospettive in vari campi della scienza e della tecnologia. Ogni molecola ha proprietà intrinseche che possono essere viste come un corredo di informazioni utilizzabile nell'interazione con altre molecole o con stimoli esterni elettrici o luminosi. Quando le molecole si incontrano, ciascuna legge gli elementi di informazione contenuti nelle altre e, a seconda delle caratteristiche di tali elementi, le molecole possono o ignorarsi, o reagire con formazione di nuove specie, oppure aggregarsi dando origine ai sistemi supramolecolari [4]. Un sistema supramolecolare è dunque ottenuto dall'associazione di due o più molecole, che avviene sfruttando il cosiddetto riconoscimento molecolare, basato su interazioni specifiche (il concetto della chiave-serratura) come, ad esempio, il legame a idrogeno (Figura 4).

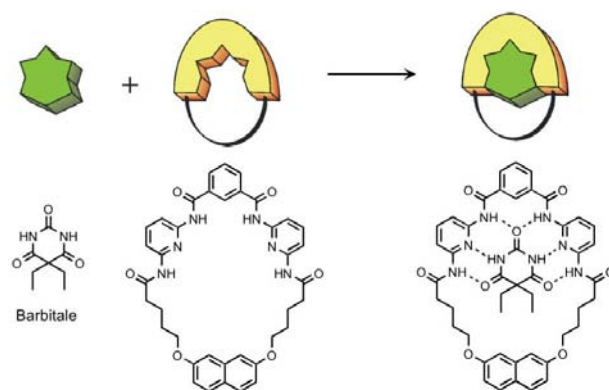


Figura 4: Un esempio di molecole capaci di riconoscersi e associarsi. L'interazione responsabile del riconoscimento è basata sulla formazione di legami a idrogeno N-H...O e N-H...N. Sono mostrate sia le formule chimiche che le rappresentazioni simboliche dalle quali si evince meglio la complementarietà spaziale (principio della chiave-serratura).

È anche possibile legare fra loro, con metodi di sintesi, molecole che non hanno elementi di spontaneo riconoscimento, ma che può essere interessante associare per scopi specifici. Si possono quindi formare sistemi supramolecolari in vari modi. Se si vuole che questi sistemi compiano funzioni interessanti, è necessario che i componenti molecolari abbiano proprietà chimiche e fisiche ben precise in modo che nel sistema supramolecolare, grazie all'interazione fra i singo-

li componenti molecolari, emergano nuove proprietà. In questo modo la chimica supramolecolare diventa ingegneria a livello molecolare e può contribuire allo sviluppo della nanotecnologia [5, 6].

Il chimico ingegnere

La logica seguita dai chimici per costruire dal basso (Figura 1) congegni e macchine di dimensioni nanometriche è molto semplice e può essere illustrata nel modo seguente (Figura 5).

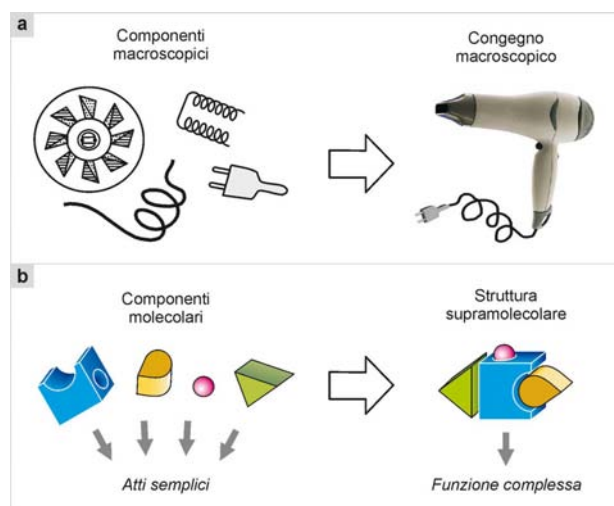


Figura 5: Un congegno macroscopico (a) è un insieme ordinato di componenti costruito allo scopo di svolgere una funzione. Questo concetto si può applicare anche per la costruzione di congegni ultraminiaturizzati, cioè di scala nanometrica (b). Assemblando in maniera opportuna un certo numero di molecole prescelte si può ottenere una struttura supramolecolare capace di svolgere una funzione più complessa di quelle svolte dai singoli componenti.

Per ottenere un'apparecchiatura del mondo macroscopico (per esempio, un asciugacapelli), l'ingegnere costruisce dei componenti (un interruttore, un ventilatore, una resistenza), ciascuno dei quali è in grado di svolgere un'azione specifica, e poi li assembla in modo opportuno, ottenendo così un'apparecchiatura che, alimentata da energia, compie una funzione utile. Il chimico procede concettualmente allo stesso modo, con la differenza che il suo lavoro ingegneristico avviene a livello molecolare. Stabilita la funzione che il dispositivo deve compiere, inizia con la costruzione dei componenti necessari, che sono molecole capaci di svolgere compiti specifici (mo-

lecole programmate); poi assembla i vari componenti molecolari in strutture supramolecolari organizzate, in modo che l'insieme coordinato delle azioni dei componenti possa dar luogo alla funzione richiesta [5]. La ricerca in questo campo ha già permesso di ottenere tutta una serie di dispositivi a livello molecolare in grado di imitare le funzioni compiute dai componenti delle odierne apparecchiature elettroniche: fili capaci di condurre elettroni o energia, interruttori capaci di permettere o proibire il passaggio di questi flussi, sistemi presa/spina e prolunga, rettificatori di corrente, antenne per la raccolta dell'energia luminosa, elementi di memoria, porte logiche, ecc. Prima di descrivere alcuni esempi significativi di macchine molecolari artificiali, occorre dire due parole sulle macchine molecolari del mondo naturale.

Macchine molecolari naturali

Come accennato prima, gli organismi viventi sono dotati di aggregati supramolecolari molto complessi che lavorano all'interno delle cellule come congegni e dispositivi (per semplicità, li chiameremo macchine) atti a soddisfare i bisogni delle cellule stesse. Ad esempio, si stima che nel corpo umano siano all'opera circa diecimila diverse tipologie di macchine molecolari [3].

L'esistenza delle macchine molecolari naturali è nota da molto tempo, ma solo negli anni più recenti si è iniziato a studiare in dettaglio i meccanismi del loro funzionamento. Si è visto che questi sistemi operano, nella dimensione dei nanometri, mediante movimenti di tipo meccanico, spesso complessi, ma a volte anche semplici, come rotazioni e spostamenti lineari di componenti del sistema supramolecolare. La cosa sorprendente è che in molti casi si tratta di movimenti apparentemente simili a quelli svolti da macchine del mondo macroscopico, anche se negli organismi tutto avviene in seguito ad interazioni di tipo chimico: in particolare mediante legami intermolecolari che si rompono o si formano. La somiglianza formale con i movimenti che avvengono nel mondo delle macchine macroscopiche permette di rappresentare schematicamente in forma grafica i movimenti delle macchine molecolari. In queste rappresentazioni grafiche spesso non è possibile riportare le formule o i modelli

delle molecole coinvolte. Spesso si ricorre, come vedremo, a schemi di vario tipo capaci di far capire le forme delle grandi molecole coinvolte, le loro reciproche interazioni e la funzione che il sistema supramolecolare svolge.

Nella realtà, le nanomacchine naturali hanno forme molto diverse da quelle delle macchine e degli oggetti del mondo macroscopico. Sembrano grossi agglomerati di atomi, ammonticchiati senza alcuna apparente pianificazione. La grande maggioranza delle macchine molecolari naturali, infatti, è formata da proteine, molecole costituite da catene modulari di amminoacidi che tendono ad avvolgersi per dare strutture globulari. Queste catene possono contenere da una dozzina fino a migliaia di amminoacidi, a seconda della funzione che debbono svolgere. Fra le nanomacchine naturali più conosciute vi sono la sintesi dell'ATP, un motore rotatorio responsabile della sintesi della molecola adenosintrifosfato (ATP) che fornisce l'energia per il sostentamento cellulare, la miosina, responsabile del movimento dei muscoli scheletrici, e la kinesina, che sovrintende al trasporto di sostanze all'interno delle cellule.

Macchine molecolari artificiali

Dallo scherzo di Feynman al Premio Nobel per la Chimica

L'idea di costruire macchine molecolari artificiali fu teorizzata per la prima volta da Richard Feynman nella celebre lezione "There's plenty of room at the bottom" (C'è un sacco di spazio laggiù in fondo) tenuta il 29 dicembre 1959 ad una riunione della Società Americana di Fisica. Nella conferenza, che molti ritengono il manifesto fondativo della nanotecnologia, Feynman si domanda in modo quasi scherzoso: "Quali sarebbero le possibilità di macchine piccolissime? Potrebbero essere utili, o forse no, ma sarebbero certamente divertenti da costruire" [1]. Feynman cita la possibilità che dispositivi meccanici ultraminiaturizzati potrebbero essere iniettati in un paziente per diagnosticare o persino riparare malformazioni ad organi interni.

Per uno sviluppo del discorso iniziato da Feynman si dovette aspettare fino agli anni ottanta del secolo scorso, quando un altro fisico, Eric Drexler,

prospettò la possibilità di costruire un robot di dimensioni nanometriche che fosse capace di fabbricare qualsiasi cosa - compreso repliche di se stesso - utilizzando come materia prima i singoli atomi (il cosiddetto *universal assembler*) [7].

Anche Feynman nella lezione del 1959 osservò che "I principi della fisica, a quanto ne so, non negano la possibilità di manipolare la materia atomo per atomo" [1]. Questa idea, però, non è mai stata realizzata e, secondo i chimici, non è neppure realizzabile. Essi sanno bene che gli atomi sono specie molto reattive e che, quindi, non possono essere presi da un materiale e portati su un altro, come fossero semplici mattoncini Lego. Anche l'eventuale braccio robotico, infatti, sarebbe fatto di atomi, che finirebbero col reagire con gli atomi che vorrebbe manipolare. L'assemblatore universale sembra pertanto destinato a rimanere un oggetto di fantasia, protagonista di racconti come l'esilarante "L'ordine a buon mercato" di Primo Levi o l'inquietante "Preda" di Michael Crichton.

Negli ultimi vent'anni i chimici sono riusciti ad ottenere congegni e macchine a livello nanometrico partendo da molecole programmate e seguendo i criteri della chimica supramolecolare [5, 8, 9, 10]. Anche se non è possibile imitare nei dettagli quanto avviene in Natura, dove macchine molecolari di una complessità incredibile si formano spontaneamente per autoassemblaggio di molecole programmate, con l'approccio chimico dal basso (Figure 1 e 5) si è riusciti a costruire macchine e motori molecolari artificiali abbastanza sofisticati. La fase della progettazione è, ovviamente, molto delicata in quanto debbono essere previsti i seguenti aspetti:

1. il tipo di energia che si vuol usare per fare lavorare la macchina;
2. il tipo di movimento che la macchina deve svolgere;
3. il modo con cui i movimenti possono essere controllati;
4. i segnali che evidenziano i movimenti stessi;
5. la necessità di operare in maniera ciclica e ripetitiva;
6. il tempo impiegato per completare un ciclo;

7. la funzione che può derivare dai movimenti compiuti.

Alcuni di questi aspetti, e precisamente quelli relativi al controllo della macchina, ai segnali per verificarne il funzionamento, alla necessità di avere un comportamento ciclico e alla verifica dei tempi di lavoro, sono legati a problematiche che i chimici sono in grado di affrontare con buona padronanza; più critici risultano gli aspetti che riguardano l'energia ed il controllo dei movimenti. Oggigiorno, numerose tipologie di macchine molecolari artificiali sono relativamente semplici da ottenere; la frontiera della ricerca in questo settore, si è dunque spostata verso lo studio delle problematiche associate allo sfruttamento dei movimenti nanometrici per applicazioni tecnologiche e mediche.

Al di là dei possibili utilizzi pratici, molti dei quali sono al momento soltanto immaginabili, la ricerca sulle macchine molecolari artificiali ha certamente il merito di aver cambiato in modo radicale il rapporto fra le molecole e gli scienziati. L'introduzione di una mentalità di tipo ingegneristico, infatti, ha enormemente stimolato l'ingegno e la creatività dei chimici. Ciò ha condotto allo sviluppo di nuove linee di ricerca, spesso a carattere fortemente multidisciplinare, che a loro volta hanno generato nuove sfide, creando così quel circolo virtuoso sul quale si basa il progresso scientifico. Queste sono le motivazioni che hanno spinto l'Accademia Reale delle Scienze svedese ad assegnare il Premio Nobel per la Chimica 2016 "per la progettazione e la sintesi delle macchine molecolari" a Jean-Pierre Sauvage, Fraser Stoddart e Ben Feringa (Figura 6). Il riconoscimento a questi tre illustri scienziati e pionieri del settore testimonia la maturità scientifica dell'idea delle macchine molecolari, nata quasi per gioco nel 1959 e consolidata grazie all'impegno pluridecennale di moltissimi ricercatori in tutto il mondo.

Navette molecolari

Per motivi di spazio non è possibile fare qui una panoramica completa dei tipi di macchine molecolari artificiali sviluppate negli ultimi venticinque anni, né spiegare in dettaglio la loro progettazione e il loro funzionamento. Ci limiteremo quindi a descrivere alcuni esempi rappresenta-

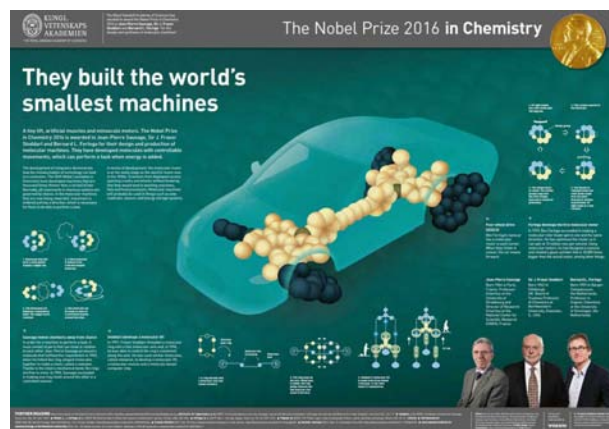


Figura 6: Il poster celebrativo del Premio Nobel per la Chimica 2016. Copyright The Royal Swedish Academy of Sciences, <https://www.nobelprize.org/>.

tivi, facendo uso di formule di struttura semplificate per indicare i composti chimici coinvolti e di schemi per illustrare i tipi di movimenti meccanici eseguiti dalla macchina.

Gran parte delle ricerche nel campo delle macchine molecolari artificiali è concentrata su sistemi chiamati **rotassani** (Figura 7). Un rotassano è formato da una molecola filiforme infilata in una molecola ad anello; la presenza di gruppi ingombranti (chiamati tappi) alle estremità del componente filiforme impedisce lo sfilamento dell'anello [11]. Sistemi di questo genere, se accuratamente progettati, possono compiere movimenti meccanici come quelli mostrati nella figura quando vengono opportunamente stimolati. La particolarità del rotassano è che i suoi componenti molecolari, pur non essendo legati chimicamente fra loro, non possono dissociarsi. Fra filo e anello esiste quindi un vincolo di tipo meccanico che mantiene l'integrità della nanostruttura, consentendo al tempo stesso un certo grado di libertà di movimento dei componenti l'uno rispetto all'altro [12].

In un rotassano, la traslazione dell'anello lungo il filo (Figura 7a) corrisponde, a livello molecolare, al movimento di una navetta (in inglese, *shuttle*) lungo un binario. Dopo il primo esempio di questo tipo, realizzato nel 1994 all'Università di Birmingham (Regno Unito) dal gruppo di Fraser Stoddart, sono stati descritti numerosi prototipi di navette molecolari azionate da stimoli chimici o elettrici. Esempi di navette molecolari azionate dalla luce sono molto più rari; uno di

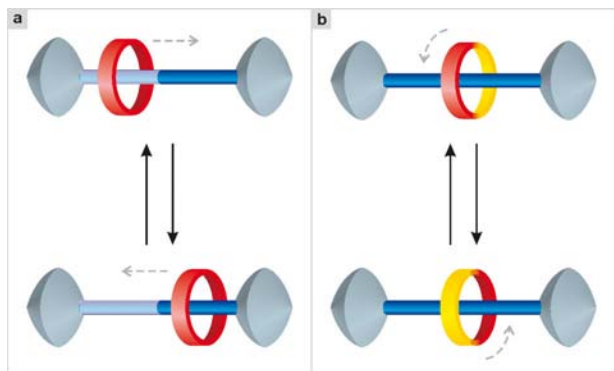


Figura 7: Rappresentazione schematica dei movimenti meccanici di tipo lineare (a) o rotatorio (b) che possono avere luogo in un rotassano.

essi, sviluppato nel nostro laboratorio in collaborazione con il gruppo di Stoddart, è mostrato nella Figura 8 [13].

La complessità strutturale e funzionale di questo sistema dà un'idea del livello di raffinatezza raggiunto nella progettazione e nella costruzione delle macchine molecolari. Si tratta di un rotassano costituito da un componente ad anello A, con caratteristiche di elettrone donatore, e da un componente lineare costituito da diversi moduli:

- i) un complesso di rutenio (R) che svolge, oltre alla funzione di tappo, anche quella fondamentale di assorbire la luce utilizzata dal sistema;
- ii) due unità, B1 e B2, aventi caratteristiche di elettrone accettore: sono le due stazioni sulle quali può fermarsi l'anello A;
- iii) uno spaziatore rigido S e un secondo tappo T.

La situazione iniziale del sistema è quella in cui l'anello A circonda l'unità B1, che è un elettrone accettore più efficace di B2. In seguito ad eccitazione luminosa del complesso di rutenio R avvengono nel sistema una serie di movimenti che possono essere descritti molto schematicamente nel modo seguente (Figura 8).

- a) Destabilizzazione della struttura iniziale: in seguito all'assorbimento di luce (processo 1) si ottiene uno stato eccitato di R che trasferisce un elettrone alla stazione B1 (processo 2) circondata dall'anello A. In seguito a questo trasferimento elettronico la stazione B1 perde le sue caratteristiche di elettrone accettore e non interagisce più con A;

- b) Spostamento dell'anello: venendo a mancare la sua interazione con B1, l'anello A si muove (processo 3) e passa sulla stazione B2 con la quale è in grado di interagire;
- c) Reset elettronico: a questo punto un processo opposto a quello causato dalla luce porta un elettrone dalla stazione B1 disabilitata (non più circondata da A) al complesso di rutenio che l'aveva inizialmente ceduto (processo 4) ripristinando in tal modo il carattere elettrone accettore della stazione B1, che viene così riattivata;
- d) Reset strutturale: in seguito al reset elettronico, l'anello A torna sulla stazione B1 (processo 5), ripristinando la struttura iniziale. In conclusione, un impulso luminoso causa, attraverso quattro stadi, il movimento alternato dell'anello lungo il filo da destra a sinistra e poi da sinistra a destra senza generare prodotti di scarto; questo sistema può quindi essere considerato una nanomacchina lineare a quattro tempi alimentata dalla luce.

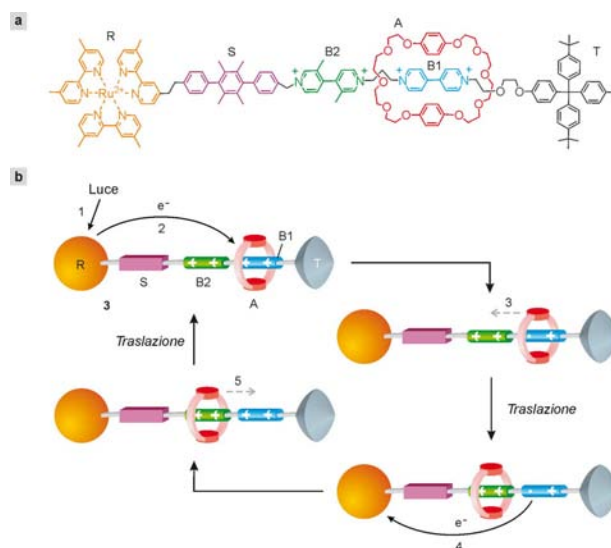


Figura 8: Una navetta molecolare azionata da stimoli luminosi. La parte (a) della figura mostra la formula di struttura semplificata del rotassano. Nella parte (b), utilizzando una rappresentazione schematica del rotassano, è illustrata la successione degli eventi causati dall'eccitazione luminosa. Tutti i processi sono molto veloci e a temperatura ambiente un intero ciclo avviene in meno di un millesimo di secondo.

Il nanoascensore

L'esperienza acquisita con i più semplici prototipi di nanomacchine artificiali ha permesso di progettare e costruire sistemi di complessità sempre maggiore. Ad esempio, lo sviluppo in senso tridimensionale di una navetta azionata da energia chimica ha portato il nostro gruppo di ricerca, di nuovo in collaborazione con quello di Stoddart, alla costruzione di quello che può essere definito un ascensore nanometrico [14]. Come mostrato in Figura 9a, esso è costituito da un telaio a tre rami (T), ciascuno dei quali contiene due stazioni, uno ione ammonio T1 e uno ione dipiridinio T2, e da una piattaforma molecolare (P) ottenuta dalla unione di tre composti ad anello A. I tre rami di T sono infilati nei tre anelli di P, dando origine ad una struttura a triplo incastro in cui gli anelli della piattaforma circondano le stazioni ammonio del telaio, grazie alla presenza di legami ad idrogeno. Se, però, si aggiunge una base, le unità ammonio T1 perdono uno ione idrogeno (H^+) e con esso la capacità di interagire con gli anelli di P, che quindi sono liberi di muoversi e si spostano sulle unità dipiridinio T2, con le quali danno un'interazione donatore-accettore. Per successiva aggiunta di un acido (H^+) il sistema ritorna alla struttura iniziale. Schematicamente (Figura 9b), il sistema si può quindi rappresentare come una piattaforma incardinata a tre colonne che sale e scende fra due livelli, individuati dalle stazioni T1 e T2, in seguito a comandi (variazioni di acidità, ovvero di pH) provenienti dall'esterno. L'ascensore molecolare ha suscitato grande curiosità fra gli addetti ai lavori, ed è raffigurato nel poster del Premio Nobel per la Chimica 2016 (Figura 6).

Macchine molecolari: per fare cosa?

Abbiamo visto che negli organismi viventi le macchine biomolecolari svolgono in maniera puntuale ed incessante un'ampia varietà di funzioni. Il ruolo cruciale affidato dalla Natura a questi minuscoli congegni è una dimostrazione più che convincente della loro utilità. Molti scienziati prevedono che le macchine molecolari artificiali porteranno ad applicazioni innovative in molti settori della tecnologia e della medicina. Si può pensare, ad esempio, che con le nanomacchine potremo costruire materiali le cui proprietà si

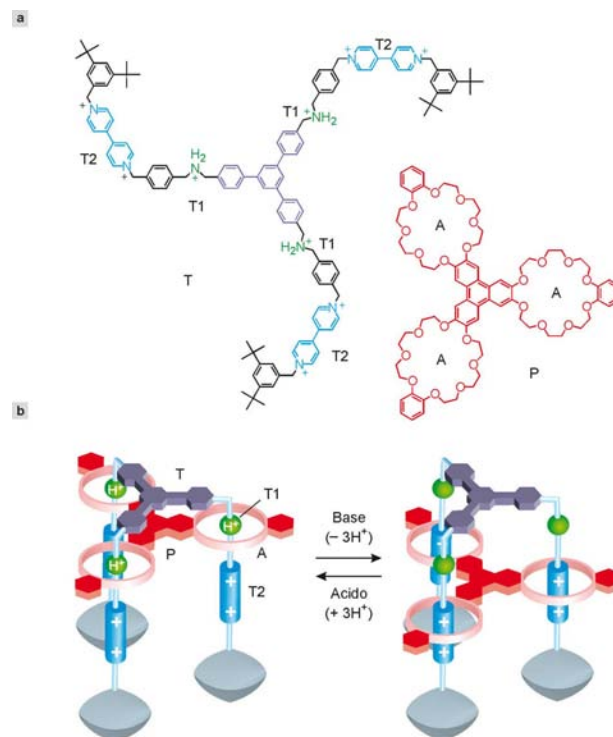


Figura 9: Un ascensore di dimensioni nanometriche. (a) Formule di struttura semplificate dei due componenti del sistema, che si può considerare una evoluzione tridimensionale di una navetta molecolare. La rappresentazione schematica in (b) indica che la posizione assunta dai tre anelli di P lungo i tre rami di T si può modificare mediante aggiunta di una base o di un acido.

adattano alle condizioni esterne, plastiche capaci di piegarsi a comando, nanoattuatori meccanici, memorie e processori ultraminiaturizzati, sonde nanometriche in grado di diagnosticare malattie, farmaci intelligenti che si attivano soltanto nel posto giusto al momento giusto. Perché allora, nonostante i notevoli progressi compiuti nella costruzione di macchine molecolari, esse non sono ancora entrate nella nostra vita di tutti i giorni?

Innanzitutto occorre ricordare che le macchine biomolecolari sono sistemi estremamente sofisticati, frutto di processi evolutivi durati milioni di anni. Allo stato attuale non è possibile riprodurre in laboratorio nanomacchine di complessità strutturale e funzionale paragonabile a quelle naturali. Bisogna anche considerare, tuttavia, che la ricerca scientifica e tecnologica progredisce con grande velocità: ad esempio, le macchine molecolari che sappiamo costruire oggi sarebbero state praticamente impensabili solo trent'anni fa.

Dopo aver affrontato numerose questioni fon-

damentali sia concettuali che pratiche, la ricerca sulle nanomacchine è entrata in una fase di maturità, nella quale l'attenzione degli scienziati si sta spostando dalla dimostrazione della validità di un'idea (proof of principle) alla costruzione di dispositivi utili, in grado di funzionare nel mondo reale. Alcuni studi recenti mostrano come le macchine molecolari artificiali, adeguatamente organizzate fra loro e/o interfacciate con l'ambiente circostante, sono capaci di svolgere funzioni di varia natura come la sintesi controllata di altre molecole, l'immagazzinamento e l'elaborazione di informazioni, l'immagazzinamento di energia e l'attuazione meccanica su scala macroscopica [15, 16].

Un caso interessante e promettente di applicazione di macchine molecolari come quelle descritte in precedenza, che dà anche l'idea del livello di complessità dei sistemi ottenibili oggi con le nanotecnologie, è la realizzazione di nanovalvole per il rilascio controllato di farmaci. Per massimizzare l'efficacia terapeutica e minimizzare gli effetti collaterali, un farmaco dovrebbe idealmente agire all'interno dell'organismo solo dove e quando è necessario. Purtroppo nella realtà i farmaci non si comportano in questo modo: spesso non riescono a raggiungere l'obiettivo, magari perché vengono degradati dal sistema immunitario; oppure attaccano anche i tessuti sani. In alcuni casi il principio attivo permane troppo a lungo nell'organismo, causando reazioni avverse; in altri casi esso resta in circolo per un tempo troppo breve per risultare efficace. Un modo per ovviare a questi inconvenienti è quello di utilizzare sistemi di trasporto e rilascio controllato del farmaco (*drug delivery*). Tali sistemi sono sostanzialmente dei composti, o insiemi di composti, in grado di ospitare la molecola del farmaco, trasportarla nell'organismo e rilasciarla nel luogo opportuno e alla velocità giusta. Lo sviluppo di sistemi di trasporto e rilascio controllato efficienti, versatili e selettivi è indubbiamente uno dei temi di punta della ricerca farmacologica.

Le particelle nanometriche (nanoparticelle) di silice porosa sono interessanti in questo contesto perché possiedono al loro interno canali nei quali possono essere ospitate piccole molecole; inoltre sono stabili, biocompatibili, atossiche e facili da preparare. Per effettuare il rilascio controllato, però, è necessario disporre di una strategia che

consenta di intrappolare il farmaco nella nanoparticella e di farlo uscire in seguito all'azione di uno stimolo endogeno (ad esempio un marcatore tumorale) o esterno (ad esempio la luce). Questo risultato è stato ottenuto sfruttando il movimento di macchine molecolari per aprire e chiudere l'ingresso dei pori che mettono in comunicazione i canali interni con la superficie della particella [12].

Come mostrato schematicamente nella Figura 10, navette molecolari sono state legate chimicamente alla superficie in prossimità dei pori. Gli esperimenti hanno dimostrato che i pori possono essere aperti e chiusi spostando gli anelli dei rotassani rispettivamente lontano e vicino rispetto all'ingresso dei pori stessi. La nanoparticella funzionalizzata con le macchine molecolari si comporta pertanto come una specie di valvola nanometrica (Figura 10). Le proprietà di queste nanovalvole possono essere regolate modificando parametri strutturali come la lunghezza del connettore fra il rotassano e la superficie, la distanza fra le stazioni della navetta, e la posizione iniziale dell'anello mobile. Mediante questo approccio sono state costruite nanovalvole comandate da stimoli luminosi, enzimatici o ionici (ad esempio variazioni di pH), capaci di ospitare e rilasciare molecole di vario tipo, fra cui complessi metallici, specie fluorescenti e farmaci antitumorali. Anche se l'utilizzo pratico delle nanovalvole non è certamente dietro l'angolo, queste ricerche danno un'idea delle potenzialità offerte dalle macchine molecolari in campo medico.

Conclusioni

Grazie a milioni di anni di evoluzione, la Natura ha costruito congegni e macchine molecolari capaci di svolgere funzioni complesse ed essenziali per la vita degli organismi. Sono passati solamente centocinquanta anni, invece, dalla nascita della Tavola Periodica degli elementi, icona della chimica. Circa sessant'anni fa Richard Feynman iniziava a parlare (per scherzo) di nanotecnologia, e meno di quarant'anni fa veniva inventato il microscopio a scansione a effetto tunnel, che consente di vedere e manipolare molecole singole. Da circa tre decenni i chimici hanno iniziato a progettare, costruire e studiare nanomacchi-

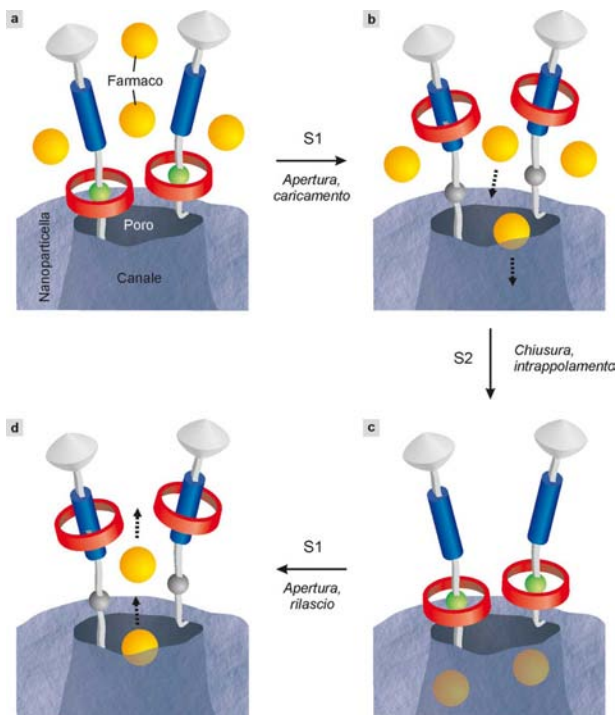


Figura 10: Schema di funzionamento di un sistema per il trasporto e rilascio molecolare controllato basato su nanovalvole, ovvero nanoparticelle di silice porosa modificate con navette molecolari. Per semplicità, nella figura è mostrato solamente uno dei moltissimi pori presenti sulla superficie di una nanoparticella. (a) Nella situazione iniziale gli anelli molecolari delle navette si trovano sulla stazione principale, che è vicina al poro. La valvola è dunque chiusa, e l'accesso di eventuali molecole di farmaco ai canali vuoti è precluso. (b) Lo stimolo S1 disattiva la stazione principale delle navette, causando lo spostamento degli anelli lontano dalla superficie ed aprendo i pori. Le molecole di farmaco possono penetrare nei canali della nanoparticella. (c) Lo stimolo S2 ripristina la stazione principale, chiudendo la valvola; le molecole rimangono intrappolate nella nanoparticella. (d) La successiva applicazione dello stimolo S1 provoca il rilascio del farmaco.

ne artificiali. Dapprima hanno sviluppato sistemi molto semplici e rudimentali; poi, una volta compresi i principi fondamentali che regolano il movimento degli oggetti alla scala dei nanometri, ed acquisiti i necessari strumenti modellistici e sperimentali, sono passati alla realizzazione di dispositivi più sofisticati. I ricercatori stanno ora imparando ad integrare le macchine molecolari in strutture organizzate e a farle interagire in maniera opportuna con l'ambiente in cui si trovano, così da ottenere funzioni utili. Anche se i sistemi studiati finora sono enormemente

meno complessi e con prestazioni assai modeste rispetto alle nanomacchine naturali, le ricerche degli ultimi anni dimostrano che con le macchine molecolari artificiali si possono elaborare informazioni, convertire l'energia, sintetizzare altre molecole, veicolare farmaci e costruire attuatori meccanici. Se al momento possiamo ipotizzare che nel prossimo futuro le macchine molecolari potranno essere usate in pratica in alcuni settori della tecnologia e della medicina, forse le applicazioni più innovative sono ancora oltre la portata della nostra immaginazione. A parte questi aspetti certamente importanti, la ricerca sulle macchine molecolari ha già molti meriti sul piano scientifico e culturale. Innanzitutto essa ha risvegliato la curiosità, acuito l'ingegno e stimolato la creatività degli scienziati (in particolare dei chimici), molti dei quali hanno scoperto di essere, di fatto, dei veri e propri ingegneri molecolari. In secondo luogo, poiché lo studio delle macchine molecolari coinvolge settori della chimica e della biologia, ma anche della fisica, della matematica, dell'ingegneria e della medicina, scienziati di discipline diverse, anche apparentemente lontane fra loro, hanno cominciato a parlarsi - cosa niente affatto scontata e banale - e ad interagire. Queste collaborazioni "non convenzionali" consentiranno di affrontare sfide importanti, sia ai confini fra le discipline che al loro interno. Nel risolvere problemi aperti ne verranno individuati anche di nuovi, alimentando così il ciclo alla base del progresso scientifico e culturale, nel quale curiosità, ricerca e scoperta si susseguono senza soluzione di continuità.



- [1] R. P Feynmann: "There's plenty of room at the bottom", *Eng. Sci.* **23** (1960) 22.
- [2] P. Levi: *Il sistema periodico*. Einaudi, Torino (1975).
- [3] D. S. Goodsell: *The machinery of life*. Springer, New York (2009).
- [4] J.-M. Lehn: *Supramolecular chemistry: concepts and perspectives*. Wiley-VCH, Weinheim (1995).
- [5] V. Balzani, A. Credi, M Venturi: *Molecular devices and machines: concepts and perspectives for the nanoworld*. Wiley-VCH, Weinheim (2008).
- [6] G. Pacchioni: *Quanto è piccolo il mondo. Sorprese e speranze dalle nanotecnologie*. Zanichelli, Bologna (2007).
- [7] K. E. Drexler: *Engines of creation: the coming era of nanotechnology*. Anchor books, New York (1986).

- [8] A. Credi, V. Balzani: *Le macchine molecolari*. 1088 Press, Bologna (2018).
- [9] V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart: "Artificial molecular machines", *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 3348.
- [10] S. Erbas-Cakmak, D. A. Leigh, C. T. McTernan, A. Nussbaumer: "Artificial molecular machines", *Chem. Rev.* **115** (2015) 10081.
- [11] J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker eds.: *Molecular catenanes, rotaxanes and knots*. Wiley-VCH, Weinheim (1999).
- [12] C. J. Bruns, J. F. Stoddart: *The nature of the mechanical bond: from molecules to machines*. Wiley, Hoboken (2017).
- [13] V. Balzani, M. Clemente-León, A. Credi, B. Ferrer, M. Venturi, A. H. Flood, J. F. Stoddart: *Autonomous artificial nanomotor powered by sunlight*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **103** (2006).1178
- [14] J.D.Badjic, V. Balzani, A. Credi, S. Silvi, J. F. A. Stoddart: "A molecular elevator", *Science* **303** (2004) 1845.
- [15] M. Baroncini, S. Silvi, A. Credi: "Photo- and redox-driven artificial molecular motors", *Chem. Rev.* **119** (2019) DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00291.
- [16] Si veda, per esempio:
 T. Kudernac, N. Ruangsupapichat, M. Parschau, B. Macci, N. Katsonis, S. R. Harutyunyan, K.-H. Ernst, B. L. Feringa, "Electrically driven directional motion of a four-wheeled molecule on a metal surface." *Nature*, **479** (2011) 208;
 Q. Li, G. Fuks, E. Moulin, M. Maaloum, M. Rawiso, I. Kubic, J. T. Foy, N. Giuseppone, " Macroscopic contraction of a gel induced by the integrated motion of light-driven molecular motors. " *Nat. Nanotechnol.* **10** (2015) 161;
 G. De Bo, M. A. Y. Gall, S. Kuschel, J. De Winter, P. Gerbaux, D. A. Leigh, " An artificial molecular machine that builds an asymmetric catalyst. " *Nat. Nanotechnol.* **13** (2018) 381.



Alberto Credi: professore di chimica all'Università di Bologna e direttore del Center for Light Activated Nanostructures (Clan). La sua ricerca si concentra sullo sviluppo di dispositivi, macchine e materiali molecolari in grado di svolgere funzioni utili.

Vincenzo Balzani: professore emerito dell'Università di Bologna, alla ricerca scientifica affianca un'intensa attività di divulgazione sul rapporto fra scienza e società e fra scienza e pace, con particolare riferimento ai temi dell'energia e delle risorse.

Il microscopio a scansione tunnel: una finestra sul mondo quantistico

Davide Iaia Dipartimento di Fisica presso University of Illinois at Urbana-Champaign (USA)

In questo articolo sono descritti i principi fisici alla base della microscopia e spettroscopia tunnel. Diverse tecniche di misura quali l'interferenza delle quasi particelle, la spettroscopia di Landau e STM con spin polarizzati vengono discusse con esempi tratti da pubblicazioni recenti. Infine vengono presentate future applicazioni della microscopia STM come time-resolved STM e 4-probe STM.

Introduzione

Nel dicembre del 1959, il premio Nobel Richard Feynman presentò una lezione dal titolo "There's plenty of room at the bottom: an invitation to enter a new field of physics" in occasione della quale sfidava la comunità scientifica a realizzare nuovi composti chimici e nuovi dispositivi elettronici a partire dalla manipolazione atomica. Nel 1981, il sogno di Feynman di manipolare la materia a partire dai singoli atomi fu reso possibile grazie all'invenzione del microscopio a scansione tunnel (STM) [1]. I padri dell'invenzione, Gerd Binnig e Heinrich Rohrer, vennero insigniti

del premio Nobel pochi anni dopo (1986) e oggi il microscopio STM è usato in diversi campi della ricerca scientifica, dalla fisica dello stato solido alla biotecnologia, dove viene impiegato per lo studio e la manipolazione del DNA [2]. Di seguito verrà presentata una descrizione del principio di funzionamento alla base della microscopia e spettroscopia a scansione tunneling, quindi le principali modalità di utilizzo.

Principio di funzionamento di un microscopio STM

Il microscopio a scansione tunnel è una delle tecniche più potenti per lo studio della superficie dei campioni, consentendo non solo di ottenere immagini con risoluzione atomica della topografia della superficie, ma anche di eseguire misure spettroscopiche. Trascurando i dettagli tecnici, possiamo immaginare il microscopio STM come costituito da una sonda (una punta metallica) montata su uno scanner piezoelettrico. A seconda dell'applicazione, il sistema può essere in ultra alto vuoto (pressioni inferiori a 10^{-10} mbar)

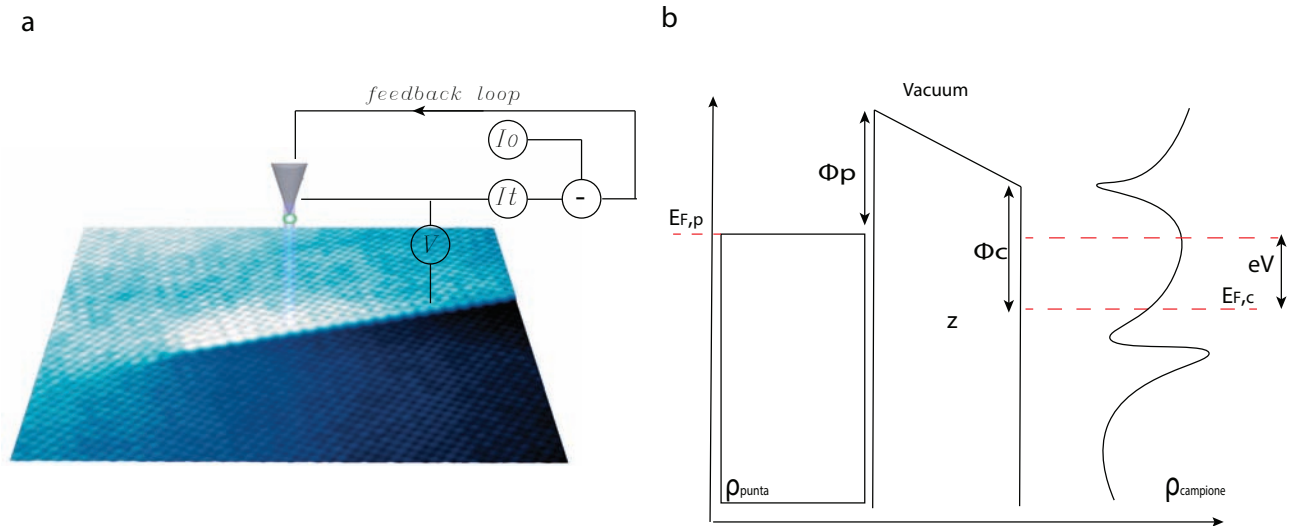


Figura 1: (a) Schema del microscopio STM: si fissa una corrente I_0 e si scansiona la superficie del campione. Un sistema di feedback legge la corrente tunnel e modifica la posizione della punta in modo che la corrente sia uguale al valore prestabilito. (b) Schema del tunnel attraverso la giunzione punta-campione. Φ_p e Φ_c sono i potenziali di estrazione della punta e del campione, rispettivamente, mentre ρ e E_F rappresentano la densità degli stati elettronici e l'energia di Fermi.

oppure in atmosfera, per cui, posizionando la punta in prossimità di una superficie conduttrice, si ottiene una giunzione metallo-isolante-metallo ($M - I - M$) (come mostrato in Fig.1). Applicando una differenza di potenziale tra punta e campione si produrrà una corrente tunnel nella giunzione. Il principio alla base del microscopio STM è dunque il tunnel quantistico. Consideriamo il semplice caso di una barriera di potenziale 1D. Supponiamo che la barriera abbia un'altezza finita V e una larghezza finita z . Una particella classica con energia E inferiore all'altezza della barriera verrebbe respinta, ma in meccanica quantistica la particella ha una probabilità non nulla di attraversare la barriera. Se abbiamo dunque un elevato numero di elettroni che incidono sulla barriera di potenziale, avremo una corrente non nulla associata agli elettroni che attraversano la barriera per effetto tunnel. Per una barriera 1D la probabilità di tunnel è [3]

$$T \propto e^{-2kz}, \quad (1)$$

dove $k = \frac{\sqrt{2m(V-E)}}{\hbar}$, m è la massa dell'elettrone e z rappresenta la larghezza della barriera di potenziale, cioè la distanza tra i due elettrodi. Data la dipendenza esponenziale, T decresce molto rapidamente al crescere di z . Per un microscopio STM, il valore tipico di k è 11.4 nm^{-1} , quindi la corrente tunnel diminuisce di un ordine di

grandezza per un incremento di z pari ad 1 \AA . Anche se la barriera 1D non rappresenta una descrizione corretta della giunzione $M - I - M$, essa ci aiuta a capire la straordinaria sensibilità della microscopia tunnel rispetto a variazioni nella topografia della superficie analizzata.

Per meglio comprendere ed apprezzare le potenzialità di questa tecnica, dobbiamo considerare una descrizione più adeguata del tunnel in una giunzione $M - I - M$. Seguendo gli studi di John Bardeen [4], otteniamo la seguente espressione per la corrente tunnel [3]:

$$I = \frac{4\pi e}{\hbar} \int_0^{eV} \rho_p(E_F^p - eV + \epsilon) \cdot \rho_c(E_F^c + \epsilon) \cdot |M_{pc}|^2 d\epsilon \quad (2)$$

dove E_F è l'energia di Fermi, M_{pc} sono gli elementi della matrice di transizione punta-campione, mentre ρ_c e ρ_p sono la densità locale degli stati elettronici del campione e della punta, rispettivamente. Assumendo che la densità degli stati della punta sia costante, la relazione mostra il legame tra corrente tunnel e densità degli stati elettronici del campione.

Il microscopio STM non è solo un microscopio con risoluzione atomica ma è un potente strumento per effettuare studi spettroscopici su aree dell'ordine di pochi nanometri. La Fig.2(a) mostra una modulazione della superficie del campione entro una corona atomica costituita da ato-

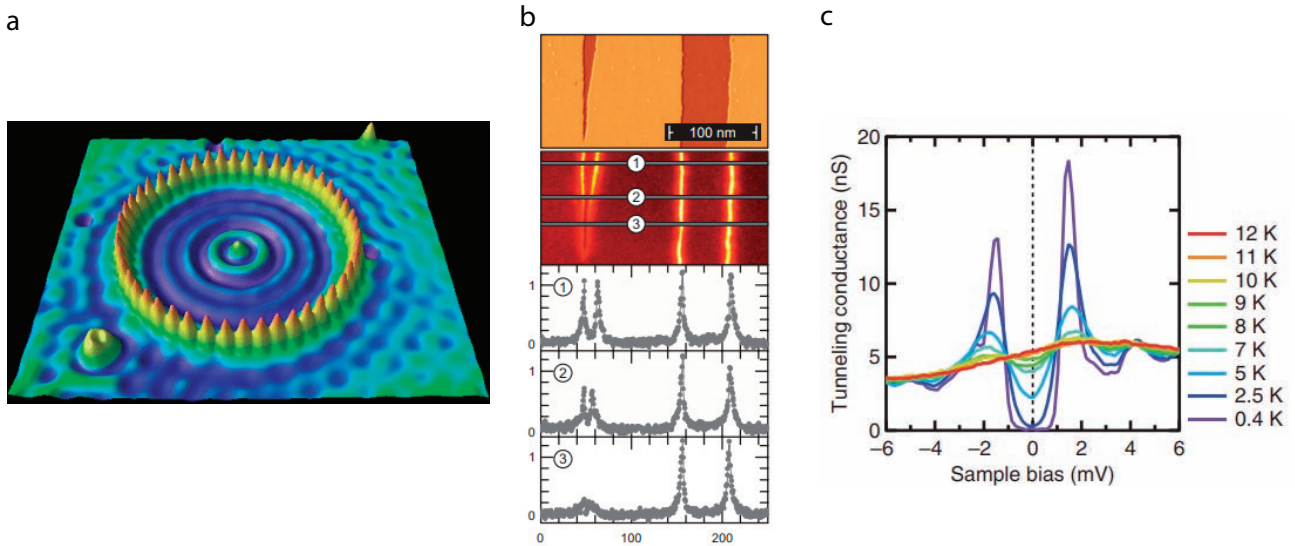


Figura 2: (a) Immagine da [5]. Immagine STM di una corona atomica costituita da atomi di Fe depositati su cristallo di rame. La modulazione all'interno della corona è dovuta al confinamento degli stati elettronici. (b) Immagine da [7]. La prima immagine è la topografia del campione PbSnSe, mentre la seconda immagine è una dI/dV map. L'intensità del segnale dI/dV rivela l'esistenza di stati elettronici in corrispondenza degli step edges. (c) Immagine da [8]. Spettri STS per il superconduttore Fe(Se; Te).

mi di ferro depositati su un cristallo di rame [5]. Questa modulazione non è dovuta alla morfologia della superficie ma è causata dal confinamento degli elettroni entro la corona. Il pattern con onde discrete entro la corona non è altro che la densità degli stati elettronici per elettroni intrappolati in una barriera circolare 2D. Il microscopio STM permette quindi di visualizzare proprietà quantistiche ed in questo senso è una finestra sul mondo quantistico.

Per disaccoppiare l'informazione associata agli stati elettronici da quella legata alla topografia della superficie, si misura la conduttanza differenziale

$$\frac{dI}{dV} \propto LDOS(\text{Local Density of States}) \quad (3)$$

attraverso l'impiego di un amplificatore lock-in. In pratica si aggiunge un segnale variabile, con frequenza e fase nota, al potenziale tra punta e campione. La corrente misurata sarà anch'essa un segnale variabile che viene mediato dall'amplificatore lock-in, il quale riduce il rumore associato ai segnali che hanno frequenza e fase diversa da quella di riferimento. Variando il potenziale possiamo sondare la densità degli stati elettronici in diversi punti della superficie. In questo discorso stiamo trascurando la densità degli stati elettronici della punta. In genere

possiamo considerare l'apice di una punta STM come costituito da un solo atomo e approssimare $\rho_p \sim \text{costante}$ (Tersoff Hammann [6]).

La spettroscopia a scansione tunnel (STS) viene realizzata in due modalità. Si può fissare il valore del potenziale e scansionare il campione. In questo caso si ottiene una mappa dI/dV, ovvero una mappa della conduttanza differenziale che può essere considerata una mappa della densità locale degli stati elettronici per l'energia fissata. Una seconda modalità consiste nel fissare la sonda in corrispondenza di un punto della superficie del campione e variare il potenziale. In questo caso si ottiene uno spettro della densità degli stati elettronici in quel dato punto della superficie. La Fig.2(b) mostra una mappa dI/dV per un *topological crystalline insulator* [7]. La mappa mostra un intenso segnale in corrispondenza dello step edge, indice della presenza di stati elettronici. Tali stati hanno riscosso interesse in quanto protetti dalla simmetria del cristallo da processi di scattering dovuti alla presenza di impurezze e campi magnetici. La Fig.2(c) è invece un esempio di spettro STS. Lo spettro è quello del superconduttore Fe(Se;Te) [8] e presenta una gap, ossia una regione in cui non esistono stati elettronici. All'interno della gap infatti gli elettroni formano coppie di Cooper, dando vita a particelle bosoniche. La risoluzione in energia ot-

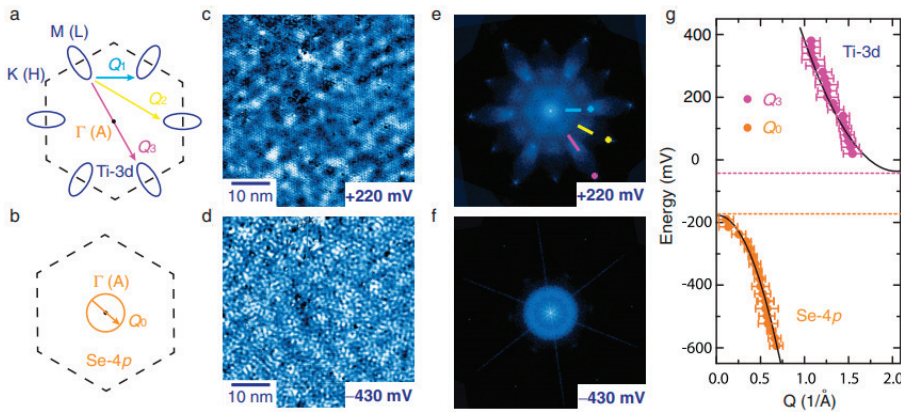


Figura 3: Immagine da [10]. (a)-(b) Topologia della superficie di Fermi per le bande 3d del Ti (ellissi blue) e 4p del Se (cerchio arancione). La linea tratteggiata rappresenta la prima zona di Brillouin. Le frecce indicano i vettori d'onda associati allo scattering. (c)-(d) dI/dV maps per $Cu_{0.08}TiSe_2$ per valori del potenziale tra punta e campione corrispondenti a 220 mV and -430 mV, rispettivamente. (e)-(f) FTs calcolata a partire dalle dI/dV maps. (g) Dispersione dei vettori di scattering Q_0 (arancione) e Q_3 (rosa) mostrati in (a) e (b).

tenuta con la spettroscopia STS è estremamente elevata ed è limitata solo dall'agitazione termica e dalla risoluzione dell'apparato elettronico usato per le misure. Tale sensibilità permette di individuare anche piccole gap energetiche dovute all'interazione elettrone - fonone o a fenomeni di forte correlazione elettronica.

Interferenza tra quasi particelle

Poiché la superficie dei cristalli presenta impurezze e difetti reticolari, gli elettroni subiscono processi di scattering che producono una modulazione spaziale nella densità degli stati elettronici. Tale modulazione può essere visualizzata mediante misure STS e la lunghezza d'onda della modulazione in funzione dell'energia fornisce informazioni sulla dispersione $E(k)$, quindi sulla struttura a bande del solido. L'elettrone per via dello scattering subisce una transizione da uno stato con momento \mathbf{k}_i ad uno stato con momento \mathbf{k}_f . I due stati interferiscono producendo una modulazione con vettore d'onda $\mathbf{q} = \mathbf{k}_f - \mathbf{k}_i$. Il vettore \mathbf{q} può essere visualizzato calcolando la trasformata di Fourier della mappa dI/dV . Questa tecnica è nota come Quasi-Particle Interference (QPI) [9]. L'immagine riportata in Fig.3 [10] è un esempio di misure QPI. Essa mostra le bande 3p e 4d per il semiconduttore $Cu_{0.08}TiSe_2$, determinate misurando i vettori di scattering \mathbf{q} mostrati in Fig. 3(a) e (b).

Mentre alcune delle tecniche tipicamente usate per lo studio della struttura a bande, quali Angle Resolved Photoemission Spectroscopy (AR-

PES), possono accedere solo alle bande occupate, un vantaggio della QPI è la possibilità di studiare anche bande non occupate. Lo svantaggio è che, salvo casi in cui la struttura a banda è molto semplice, i pattern QPI possono essere molto complessi e un confronto con simulazioni teoriche è indispensabile per poter trarre conclusioni affidabili.

Spettroscopia di Landau

In presenza di un campo magnetico \mathbf{B} perpendicolare alla direzione del moto, gli elettroni con velocità \mathbf{v} sono soggetti ad una forza $\mathbf{F} = -e\mathbf{v} \wedge \mathbf{B}$. In due dimensioni, l'energia degli elettroni liberi in presenza di un campo magnetico è [11]

$$E_{N,free} = \epsilon_0 + (N + \frac{1}{2})\hbar\omega_c, \quad (4)$$

dove $\omega_c = \frac{eB}{m}$ e ϵ_0 è il minimo della banda elettronica. L'energia degli elettroni è quantizzata e i livelli energetici denotati con N sono noti come livelli di Landau. I livelli di Landau sono equamente spazati e la quantizzazione di Landau produce oscillazioni nella densità degli stati elettronici accessibile mediante STS. I livelli di Landau si manifestano infatti come picchi in uno spettro STS e ciascun picco corrisponde ad un determinato indice N . In sistemi come il grafene o gli isolanti topologici, dove gli stati di superficie hanno una dispersione lineare nell'intorno dell'energia di Fermi E_F , i livelli di Landau costituiscono un importante mezzo di analisi. In tali sistemi gli elettroni con energia prossima a

a

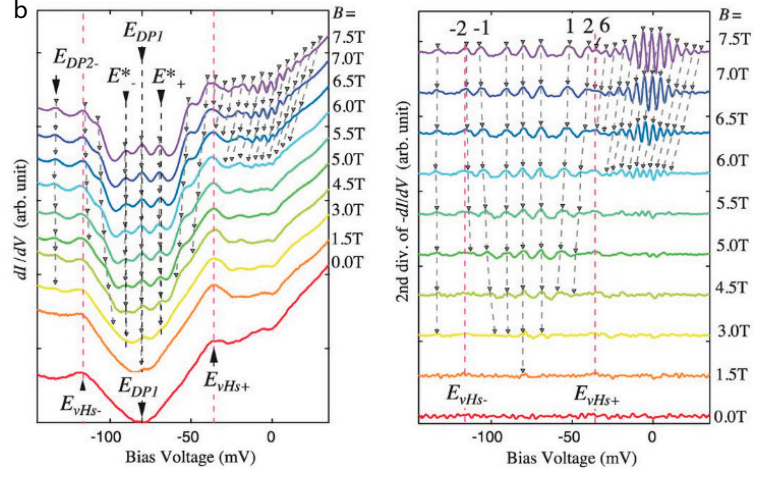
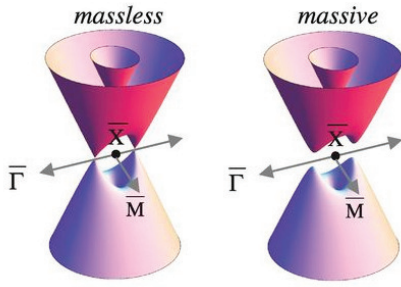


Figura 4: Immagine da [13].(a) Schema della struttura a bande per massless e massive Dirac fermions. (b) Landau Level Spectroscopy. Oltre al punto di Dirac E_{DP1} ci sono altri due punti E^* e E^* che non variano al variare del campo magnetico, indice dell'apertura di una gap e l'acquisizione di massa da parte dei fermioni di Dirac.

E_F sono descritti come *massless Dirac fermions* e la quantizzazione di Landau è [12]

$$E_{N,D} = \epsilon_D + \text{sign}(N)v_F\sqrt{2e\hbar|N|B}, \quad (5)$$

dove v_F è la velocità di Fermi e ϵ_D è l'energia corrispondente al Dirac point ovvero il punto in cui la banda di conduzione e quella di valenza si intersecano. Dalla relazione precedente è evidente che il livello $N = 0$ non varia con il campo \mathbf{B} .

Sperimentalmente si registrano spettri STS al variare del campo \mathbf{B} . I picchi associati ai livelli con N non nulli subiranno uno shift in energia mentre il livello $N = 0$ è fisso. Individuato il livello zero è possibile indicizzare gli altri e conoscerne l'energia corrispondente. Nota l'energia ed N è possibile dedurre il momento $k_N = \frac{\sqrt{2e|N|B}}{\hbar}$ e ricostruire la relazione di dispersione $E_N = f(kN)$ [12]. Nell'esempio riportato in Fig.4 [13], lo spettro mostra due picchi che non disperdono insieme al picco $N = 0$. Questo risultato è dovuto alla rottura di simmetria spaziale causata da una distorsione del cristallo che determina l'apertura di una gap energetica. L'apertura della gap viene interpretata attraverso l'acquisizione di massa da parte dei *Dirac fermions*.

STM con spin polarizzati

Utilizzando una punta magnetica, il microscopio STM diventa uno strumento di analisi delle proprietà magnetiche del campione [14]. A causa dell'interazione di scambio, la densità elettronica della punta e del campione risulta rispettivamente $\rho_p = \rho_{p\uparrow} + \rho_{p\downarrow}$ e $\rho_c = \rho_{c\uparrow} + \rho_{c\downarrow}$, dove \uparrow e \downarrow rappresentano la direzione dello spin. In corrispondenza dell'energia di Fermi avremo una polarizzazione di spin descritta da:

$$P(E_F) = \frac{\rho_{\uparrow} - \rho_{\downarrow}}{\rho_{\uparrow} + \rho_{\downarrow}} \quad (6)$$

Assumendo che la direzione dello spin non cambi nella transizione tra uno stato della punta ed uno stato del campione (e viceversa), allora la corrente tunnel dipenderà dalla polarizzazione relativa punta-campione: la corrente sarà maggiore quando ρ_p e ρ_c sono parallele, mentre sarà minore nel caso contrario. Questo risultato è noto come magnetoresistenza tunnel (TMR, acronimo di tunnel magneto resistance).

Tale tecnica è stata ampiamente usata per studiare non solo stati ferromagnetici e antiferromagnetici ma anche sistemi più complessi come *skyrmions* e *spin density waves*. La Fig.5 (a) mostra un esperimento in cui è stato realizzato un operatore logico costituito da due isole ferromagnetiche di cobalto (Co), depositate su un cristallo di rame, ed una catena di atomi di ferro [15]. Le isole di cobalto hanno magnetizzazione perpendicolare alla superficie che può essere controllata

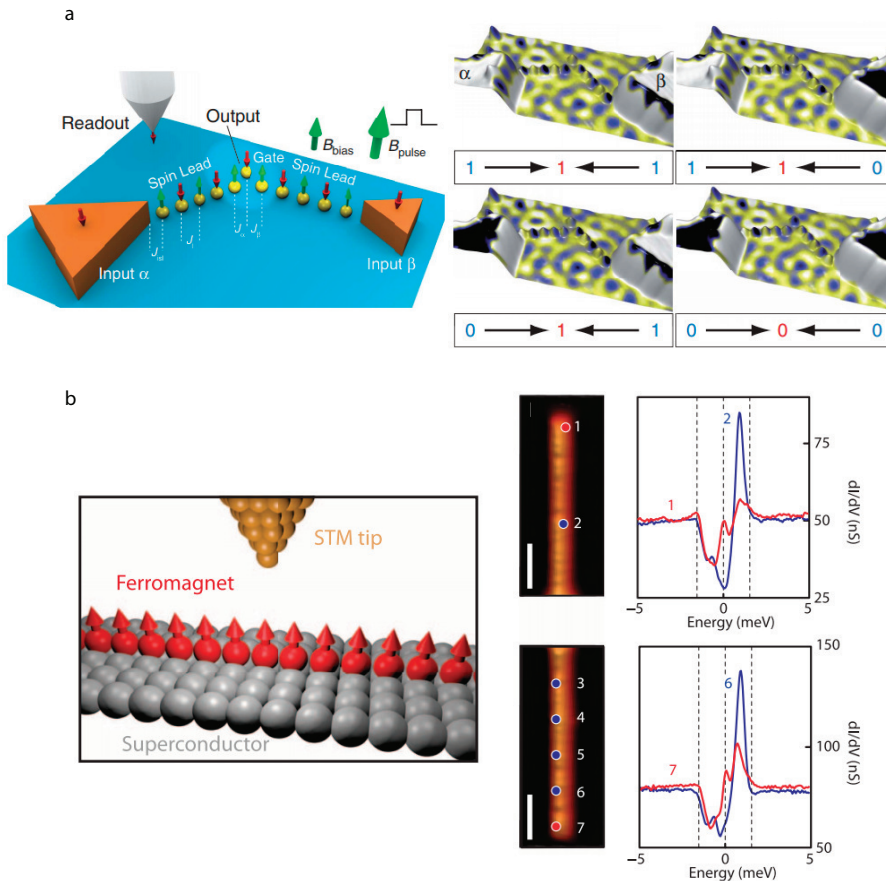


Figura 5: Immagine da [15]. (a) Schema del dispositivo. Il secondo pannello mostra una spin-resolved dI/dV map per i vari risultati dell'operatore OR. (b) Immagine da [17]. Schema dell'esperimento. Il secondo pannello mostra spettri STS acquisiti al vertice della catena e in punti lontani dagli estremi. Al vertice, oltre ai picchi dovuti alla presenza di in-gap Shiba states si registra un picco dovuto a topological Majorana state.

mediante l'applicazione di un campo magnetico esterno. Gli atomi di ferro sono accoppiati con le isole di cobalto mediante le interazioni Ruderman-Kittel-Kasuya-Yosida (RKKY), per cui la direzione della loro magnetizzazione dipende dalla distanza dalle isole di cobalto. Usando le isole come elettrodi, l'interazione RKKY come mezzo per propagare l'informazione e la punta STM per leggere l'informazione relativa allo spin degli atomi, è possibile creare un dispositivo logico. La figura mostra un dispositivo dove gli stati 1 e 0 rappresentano la direzione della magnetizzazione.

Manipolazione atomica

Come detto nell'introduzione, il sogno di Feynman di realizzare e studiare nuovi sistemi fisici partendo dalla manipolazione atomica è possibile attraverso l'uso del microscopio STM. Infatti, portando la punta a distanza di pochi angstrom da un atomo depositato sulla superficie del campione, è possibile indurre l'*overlap* tra la funzione d'onda dell'atomo sulla superficie e la funzione d'onda dell'atomo della punta più vicino al

campione [16]. In tal modo è possibile creare un legame chimico tra atomo e punta. Muovendo la punta è quindi possibile spostare l'atomo sulla superficie. Nel 2014 questa tecnica è stata utilizzata per creare catene di atomi di ferro depositati sulla superficie superconduttiva del cristallo $Pb(110)$ [17]. Le quasi-particelle intrappolate agli estremi di queste catene sono descritte da particelle di Majorana e rappresentano candidati *topological qubits* per computer quantistici. Questo esperimento è riassunto in Fig.5 (b).

Conclusioni

Negli ultimi anni il campo della microscopia e spettroscopia STM ha subito una rapida evoluzione. Il microscopio STM nasce nel 1981 come strumento per realizzare misure topografiche con risoluzione spaziale dell'ordine di pochi Å. Oggi oltre alle tecniche convenzionali quali QPI, Landau spectroscopy e spin-polarized STM, il microscopio viene abbinato ad altre tecniche di ricerca quali trasporto e spettroscopia ottica. Sono stati realizzati nuovi microscopi STM (4-probe STM) in cui si utilizzano più punte indipendenti che,

oltre a scansionare il campione, possono fungere da elettrodi metallici per misure di trasporto con risoluzione spaziale di pochi nanometri [18].

Altri gruppi di ricerca hanno sviluppato sistemi STM in cui si sfruttano impulsi laser oppure *terahertz voltage pulses* per eccitare il campione e studiare la variazione nel tempo degli spettri STS. Questa tecnica permette di realizzare misure *time – resolved* entro pochi nanometri e con risoluzione temporale inferiore a 500 fs [19]. Recentemente è stata anche dimostrata [20] la possibilità di utilizzare spin-polarized STM come sensore termico per applicazioni in spintronica attraverso l'uso dell'effetto magneto-Seebeck tunneling. L'abilità del microscopio STM di condurre analisi spettroscopiche, magnetiche e di trasporto entro aree di pochi nanometri e la capacità di manipolare gli atomi rende il microscopio a scansione un importante strumento per applicazioni in nanotecnologia e spintronica.



- [1] G. Binnig and H. Rohrer: "Scanning tunneling microscopy-from birth to adolescence", *Rev. Mod.Phys.*, **59** (1987) 615.
- [2] H. Tanaka and T. Kawai: "Partial sequencing of a single DNA molecule with a scanning tunnelling microscope", *Nature Nanotech.*, **4** (2009) 518.
- [3] C. J. Chen: *Introduction to Scanning Tunneling Microscopy*. Oxford Univ. Press, Oxford (2008).
- [4] J. Bardeen: "Tunneling from a many body point of view", *Phys. Rev. Lett.*, **6** (1961) 57.
- [5] M. F. Crommie, C. P. Lutz, and D. M. Eigler: "Confinement of electrons to quantum corrals on a metal surface", *Science*, **262** (1983) 218.
- [6] J. Tersoff and D. R. Hamann: "Theory of the scanning tunneling microscope", *Phys. Rev. B*, **3** (1985) 805.
- [7] P. Sessi, D. Di Sante, A. Szczerbakow, F. Glott, S. Wilfert, H. Schmidt, T. Bathon, P. Dziawa, M. Greiter, T. Neupert, G. Sangiovanni, T. Story, R. Thomale, and M. Bode: "Robust spin-polarized midgap states at step edges of topological crystalline insulators", *Science*, **354** (2016) 1269.
- [8] T. Hanaguri, S. Niitaka, K. Kuroki, and H. Takagi: "Unconventional s-wave superconductivity in Fe (Se, Te)", *Science*, **328** (2010) 474.
- [9] J. E. Hoffman, K. McElroy, D. H. Lee, K. M. Lang, H. Eisaki, S. Uchida, and J. C. Davis: "Imaging quasiparticle interference in Bi2Sr2CaCu2O8", *Science*, **297** (2002) 1148.
- [10] S. Yan, D. Iaia, E. Morosan, E. Fradkin, P. Abbamonte, and V. Madhavan: "Influence of Domain Walls in

the Incommensurate Charge Density Wave State of Cu Intercalated TiSe2", *Phys. Rev. Lett.*, **118** (2017) 106405.

- [11] N. W. Ashcroft and N. D. Mermin: *Solid State Physics*. Saunders college, Philadelphia (1976).
- [12] P. Cheng, C. Song, T. Zhang, Y. Zhang, Y. Wang, J. F. Jia, J. Wang, Y. Wang, B. F. Zhu, X. Chen, X. Ma, K. He, L. Wang, X. Dai, Z. Fang, X. Xie, X. L. Qi, C. X. Liu, S. C. Zhang, Q. K. Xue: "Landau Quantization of Topological Surface States in Bi2Se3", *Phys. Rev. Lett.*, **105** (2010) 076801.
- [13] Y. Okada, M. Serbyn, H. Lin, D. Walkup, W. Zhou, C. Dhital, M. Neupane, S. Xu, Y. J. Wang, R. Sankar, F. Chou, A. Bansil, M. Z. Hasan, S. D. Wilson, L. Fu, and V. Madhavan: "Observation of DiracNode Formation and Mass Acquisition in a Topological Crystalline Insulator", *Science*, **341** (2013) 1496.
- [14] R. Wiesendanger: "Spin mapping at the nanoscale and atomic scale", *Rev. Mod. Phys.*, **81** (2009) 1495.
- [15] A. A. Khajetoorians, J. Wiebe, B. Chilian, and R. Wiesendanger: "Realizing all-spin-based logic operations atom by atom", *Science*, **332** (2011) 1062.
- [16] J. A. Stroscio and D. M. Eigler: "Atomic and Molecular Manipulation with the Scanning Tunneling Microscope", *Science*, **254** (1991) 1319.
- [17] S. Nadj-Perge, I. K. Drozdov, J. Li, H. Chen, S. Jeon, J. Seo, A. H. MacDonald, B. A. Bernevig, and Ali Yazdani: "Observation of Majorana fermions in ferromagnetic atomic chains on a superconductor", *Science*, **346** (2014) 602.
- [18] B. Voigtländer, V. Cherepanov, S. Korte, A. Leis, D. Cuma, S. Just, and F. Lüpke: "Invited review article: Multi-tip scanning tunneling microscopy: Experimental techniques and data analysis", *Review of Scientific Instruments*, **89** (2018) 101101.
- [19] T. L. Cocker, V. Jelic, M. Gupta, S. J. Molesky, J. A. J. Burgess, G. De Los Reyes, L. V. Titova, Y. Y. Tsui, M. R. Freeman, and F. A. Hegmann: "An ultrafast terahertz scanning tunnelling microscope", *Nature Photonics*, **7** (2013) 620.
- [20] C. Friesen, H. Osterhage, J. Friedlein, A. Schlenhoff, R. Wiesendanger, and S. Krause: "Magneto-seebeck tunneling on the atomic scale", *Science*, **363** (2019) 1065.



Davide Iaia: è dottorando presso l'università dell'Illinois at Urbana Champaign e si occupa di fisica della materia condensata

Le nuove frontiere per la (nano)elettronica

Anna Grazia Monteduro, Silvia Rizzato, Giuseppe Maruccio

Omnics Research Group, Dipartimento di Matematica e Fisica (Università del Salento) and CNR-Istituto di Nanotecnologia

Il notevole processo di miniaturizzazione dei componenti elettronici ha rivoluzionato il nostro modo di vivere, la nostra quotidianità, come ci rapportiamo col mondo e le persone che ci circondano. Oggi la presenza dei circuiti integrati non si limita più ai computer ma si estende a *smartphone*, orologi ed elettrodomestici. Viviamo in un mondo connesso ed in continua evoluzione. Tali avanzamenti sono stati finora possibili grazie ad un approccio "classico", partendo da un campione di silicio e migliorando le tecniche litografiche impiegate per la sua lavorazione. Ma sarà così ancora per le prossime decadi? Ebbene una serie di limitazioni fisiche e tecnologiche si addensano oggi come nubi all'orizzonte delle attuali tecnologie, rendendo sempre più difficile continuare questo trend. Allo stesso tempo, però, emergono nuovi paradigmi ed architetture sfruttando materiali innovativi ed ulteriori gradi di libertà e fenomeni fisici. Di seguito verranno introdotti i concetti alla base di nanoelettronica, elettronica molecolare e spintronica, saranno discussi alcuni conseguimenti chiave ed infine si accennerà alle prospettive aperte dalla ricerca sulla computazione quantistica.

Introduzione

La nostra quotidianità è supportata da un'immense quantità di prodotti elettronici, che sfruttano la tecnologia CMOS (*complementary metal-oxide semiconductor*) basata sul silicio. A partire dagli anni '70, siamo stati testimoni di un notevole processo di miniaturizzazione dei transistor nei circuiti integrati descritto dalla cosiddetta *Legge di Moore* (Fig.1). Si pensi che nell'arco di circa 40 anni si è passati dalla soglia dei $3\ \mu\text{m}$ a meno di 30 nm: le dimensioni si sono quindi ridotte di 100 volte mentre la densità di integrazione è aumentata di ben 4 ordini di grandezza con conseguente miglioramento delle prestazioni. Tuttavia con il raggiungimento della scala nanometrica, la moderna elettronica si trova a fronteggiare diversi limiti fisici (limite termico, quantistico, di dissipazione di potenza) e tecnologici (litografia tradizionale non più sufficiente) che ne impediscono l'ulteriore miniaturizzazione [1, 2]. Ad esempio, la fabbricazione dei dispositivi mediante litografia diventa complicata, in quanto le dimensioni delle strutture realizzate non possono essere inferiori alla lunghezza d'onda d'impressionamento a causa del limite dettato dalla diffrazione. Questo implica che per realizzare strutture con dimensioni attorno ai 100 nm o inferiori, non si può più utilizzare la tradizionale lampada UV al mercurio (436 nm o 365 nm), ma bisogna ricorrere a sorgenti laser ad

eccimeri (es. KrF 248 nm e ArF 193 nm), litografia ad immersione o costose litografie di nuova generazione che prevedono l'utilizzo di raggi-X oppure fasci elettronici o ionici [3].

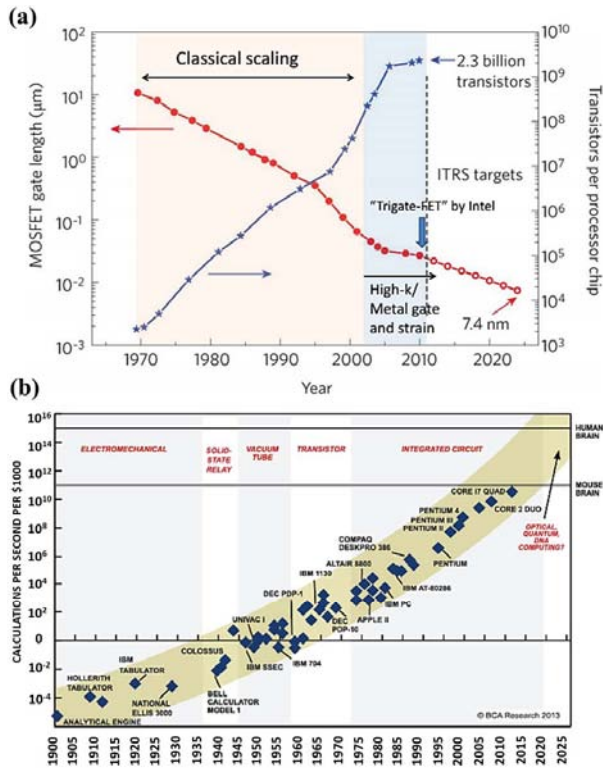


Figura 1: Evoluzione temporale (a) della lunghezza del gate nei dispositivi MOSFET nei microprocessori (adattata da [4]) e (b) della potenza di calcolo (riprodotta da [5]).

Per superare questi ostacoli e permettere lo sviluppo di piattaforme sempre più performanti, la ricerca si è focalizzata principalmente su due fronti. Nel primo, noto come *More Moore*, oltre che sullo sviluppo di nuove litografie, la ricerca si focalizza sullo studio di materiali ad alta costante dielettrica (i cosiddetti dielettrici $high - \kappa$) compatibili con il silicio e il suo processamento per sostituire l'ossido di silicio (SiO_2) nei dispositivi CMOS, limitando la corrente di dispersione (*leakage*) che per *tunneling* attraversa il *gate*. Difatti, l'invenzione dei circuiti integrati e la scelta del silicio come materiale semiconduttore per i transistor sono stati centrali per lo sviluppo della moderna elettronica, ma la miniaturizzazione dei transistor ad effetto di campo (MOSFET) (Fig.2) comporta un minor spessore dell'ossido di *gate* con conseguente aumento delle correnti di dispersione attraverso l'ossido di silicio tradizionalmente impiegato. Poiché la corrente di

tunneling diminuisce esponenzialmente all'aumentare dello spessore, una soluzione al problema potrebbe essere la sostituzione del SiO_2 con un nuovo ossido con costante dielettrica maggiore che permetterebbe di avere lo stesso valore di capacità, necessario per il funzionamento del dispositivo, ma con uno strato più spesso e quindi più isolante [6, 7, 8]. L'importanza dei dielettrici $high - \kappa$ può essere chiaramente compresa tramite la seguente equazione, che definisce lo spessore di ossido equivalente (EOT, acronimo di *equivalent oxide thickness*)

$$EOT = \frac{\epsilon_{SiO_2} * t_{high-k}}{\epsilon_{high-k}} = \frac{3.9 * t_{high-k}}{\epsilon_{high-k}}$$

ossia lo spessore teorico di SiO_2 necessario per avere la stessa capacità di *gate* [9]. Questa quantità è usata per confrontare le performance dei *gate* dei dispositivi MOS realizzati con dielettrici $high - \kappa$ con quelli ottenuti utilizzando il SiO_2 . Per esempio, 1 nm di SiO_2 può essere sostituito con 10 nm di un dielettrico con costante dielettrica relativa di 39. In pratica, lo spessore può essere aumentato di un fattore pari a $\epsilon_{high-k} / \epsilon_{SiO_2}$ rispetto al SiO_2 . Di conseguenza, i dielettrici $high - \kappa$ hanno attratto molta attenzione, sebbene la ricerca di un materiale che sostituisca il SiO_2 non sia una sfida semplice perché l'ossido di silicio è facile da realizzare e modellare su scala nanometrica, è amorfo, ha pochissimi difetti elettronici e forma un'ottima interfaccia con il silicio. La ricerca in questo settore trae comunque beneficio dallo sviluppo di nuove tecniche di crescita (quali PLD, MBE, ALD) che permettono la deposizione di ossidi non solo binari (Ta_2O_5 , HfO_2 , Al_2O_3 ...) ma anche complessi ($CaCu_3Ti_4O_{12}$, BTO , PZT , STO , BFO ,...), caratterizzati da una varietà di strutture e proprietà fisiche (alta permittività, ferroelectricità, multiferroicità) che li rendono attraenti anche nello sviluppo di sistemi ed eterostrutture con funzionalità innovative.

Il secondo approccio è conosciuto come *Beyond Moore* e riguarda l'esplorazione di nuovi fenomeni e gradi di libertà per la messa a punto di tecnologie non convenzionali e paradigmi alternativi al CMOS. L'avvento di materiali su scala nanometrica con peculiari proprietà così come lo sfruttamento di fenomeni quantistici e ulteriori gradi di libertà (come lo spin) hanno infatti forn-

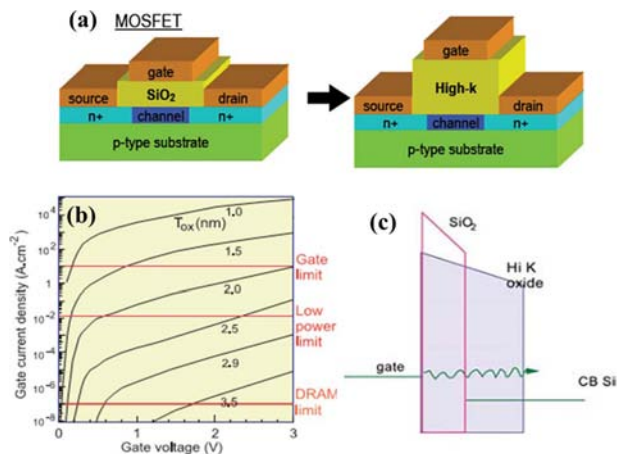


Figura 2: (a) Schemi dei MOSFET con ossidi di gate di SiO₂ e high-κ. Nel secondo caso può essere impiegato uno strato più spesso, pur mantenendo la stessa capacità [10]; (b) Corrente di Leakage vs. voltaggio al variare dello spessore di SiO₂; (c) Schema del tunneling attraverso SiO₂ e ossido high-κ [9].

to significative opportunità di sviluppo in termini di maggiori versatilità, funzionalità, velocità di commutazione, minore dissipazione di potenza e alto grado di integrazione in un singolo chip. Di seguito, ci soffermeremo ad introdurre il lettore principalmente a questi approcci, descrivendo la recente ricerca in nanoelettronica, elettronica molecolare e spintronica ed infine accennando anche alle prospettive della computazione quantistica allo stato solido [3].

Nanoelettronica

Tra fine Ottocento ed i primi anni del Novecento, lo sviluppo della fisica quantistica ha cambiato il modo in cui vediamo il mondo. Questo avviene in particolare sulla scala microscopica, motivo per cui fino a quel tempo non se ne aveva avuta evidenza. Uno dei frutti di tali studi è l'evidenziarsi del dualismo onda-particella, due concetti fino a quel momento distinti in fisica. In quegli anni, per la prima volta, le onde elettromagnetiche mostrano caratteristiche corpuscolari (fotoni), mentre particelle come l'elettrone esibiscono caratteristiche ondulatorie. Perché tale disgregazione? Ebbene, quando si miniaturizzano materiali e dispositivi elettronici su scala nanometrica, le dimensioni diventano comparabili con la lunghezza d'onda dell'elettrone e si evidenziano effetti quantistici che possono essere sfruttati per la realizzazione di nuove tecnologie. La nanoelettronica si occupa di questo.

tati per la realizzazione di nuove tecnologie. La nanoelettronica si occupa di questo.

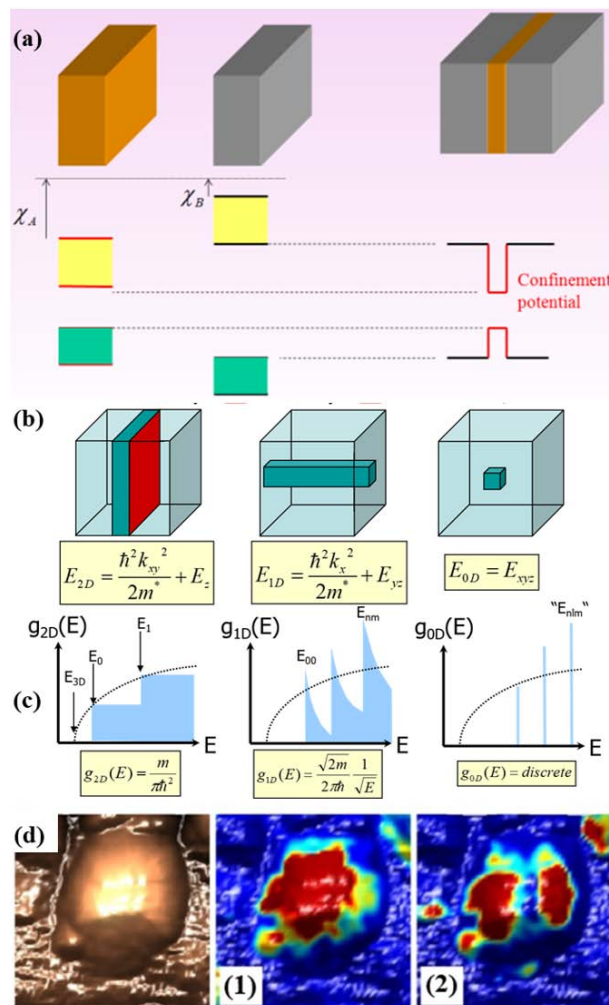


Figura 3: (a) Rappresentazione schematica di una quantum well e della relativa struttura a bande ottenuta alternando due semiconduttori con diversa band gap. (b, c) Livelli energetici permessi e densità degli stati in funzione dell'energia nei sistemi a diversa dimensionalità 2D, 1D e 0D (da sinistra verso destra). (d) Immagine topografica e mappe della densità degli stati superficiale di un quantum dot ottenute tramite microscopio a scansione a effetto tunnel (STM) [11].

Oggi, grazie allo sviluppo di tecniche di crescita epitassiale, come la Molecular Beam Epitaxy (MBE), è possibile realizzare sistemi a bassa dimensionalità (2D, 1D, 0D). Ad esempio, combinando semiconduttori con differente ampiezza di banda proibita (band gap), si può creare una buca di potenziale che confina gli elettroni in stati localizzati come illustrato in Fig.3a [3]. A causa di questo confinamento spaziale (quantum size effect), la densità degli stati (DOS), una gran-

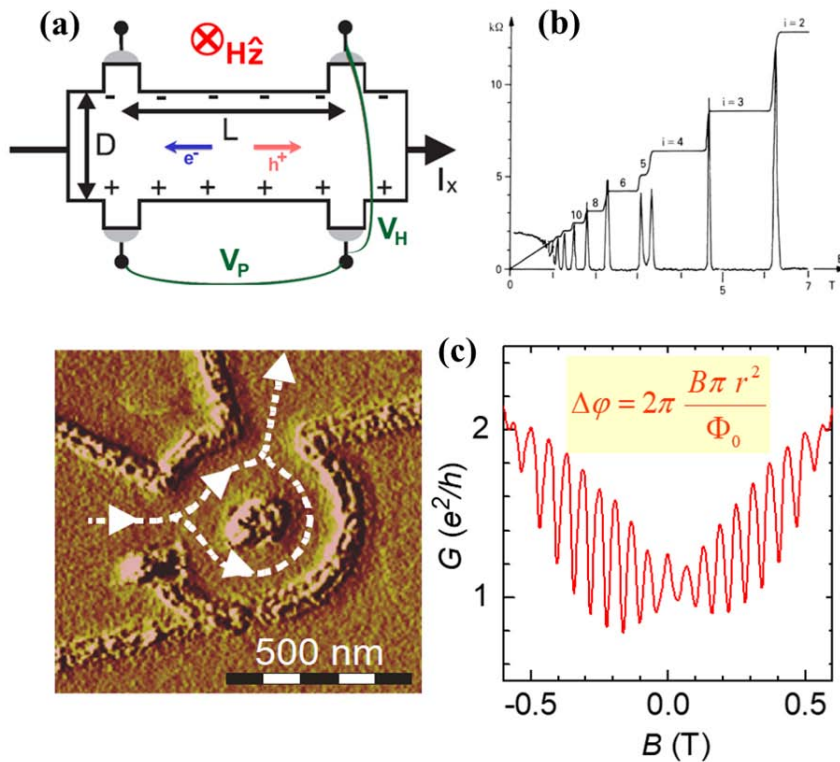


Figura 4: (a) Schema di un dispositivo per misure di effetto Hall; (b) Evidenza dell'effetto Hall quantistico intero osservato in strutture 2D di AlGaAs/GaAs; (c) Effetto Aharonov-Bohm osservato in una struttura ad anello [16].

dezza che ci indica quanti stati sono disponibili per ogni data energia, viene modificata significativamente rispetto al caso 3D (Fig.3b, c). In un sistema 2D (pozzo quantico), la DOS del gas di elettroni ha un andamento a gradini al variare dell'energia degli stati permessi piuttosto che seguire un andamento parabolico del tipo $(E)^{1/2}$ tipico del caso 3D. In particolare, un nuovo gradino si presenta ogni qual volta l'energia è sufficiente a popolare una nuova sottobanda corrispondente ad un diverso livello confinato E_z nella buca di potenziale creata lungo la direzione di crescita z .

In un sistema 1D (filo quantico), la DOS mostra invece delle divergenze in corrispondenza delle energie degli stati confinati E_{yz} , mentre nel caso 0D (punto quantico) essa diventa una funzione delta di Dirac diversa da zero solo in corrispondenza delle energie degli stati elettronici permessi E_{xyz} che in assenza di degenerazione (negli altri casi dovuta al moto nelle direzioni trasversali k_{xy} per 2D e k_x per 1D) risultano discreti come in uno spettro atomico. Questo è il motivo per cui i sistemi 0D vengono anche detti atomi artificiali e tra l'altro presentano simmetrie degli stati confinati simili a quelle atomiche con orbitali di tipo s e p , come illustrato in Fig.3d [11, 12, 13].

Lo studio del trasporto di carica nei sistemi mesoscopici a bassa dimensionalità ha portato alla scoperta di interessanti nuovi fenomeni fisici. Ad esempio studiando un sistema 2D come quello all'interfaccia $GaAs/AlGaAs$ a temperature di circa 1K e con campi magnetici di diversi Tesla, si registra un andamento a *plateau* (gradini) della resistenza di Hall in funzione del campo magnetico piuttosto che la dipendenza lineare osservata da Edwin Hall in sistemi 3D (Fig.4a, b) [3]. In corrispondenza dei *plateau*, la resistenza risulta avere un valore quantizzato ($R_H = h/(ie^2)$, ($i=1,2,3..$)), da cui il nome effetto Hall quantistico intero attribuito a questo fenomeno che ha portato all'assegnazione del premio Nobel per la Fisica 1985 a von Klitzing [14]. A tal riguardo, è notevole notare come questo valore sia universale e non dipenda da parametri del materiale con significative implicazioni metrologiche. In condizioni di misura ancora più estreme (temperature $<1K$ e campo magnetico $>10T$), si può invece osservare l'effetto Hall quantistico frazionario in cui il parametro i nell'espressione di R_H può essere un numero razionale poiché il sistema va descritto mediante fermioni composti costituiti da elettroni e quanti di flusso magnetico (premio Nobel per la Fisica 1998) [15].

Da un punto di vista applicativo, sistemi a gas

bidimensionale sono impiegati per realizzare laser a pozzo quantico e transistor ad alta mobilità elettronica (HEMT). Oggi i laser quantistici sono ampiamente utilizzati in sistemi di comunicazione ottica, scanner di codici a barre, *array* di laser e lettori/scrittori di dischi ottici; mentre gli HEMT sono utilizzati in ricevitori a basso rumore, circuiti integrati digitali e circuiti a microonde. D'altra parte, sistemi 2D sono stati anche studiati per realizzare un'elettronica quantistica in cui si sfruttano le proprietà ondulatorie degli elettroni [3]. Ad esempio, nel trasporto in un circuito costituito da un canale di ingresso ed uno di uscita connessi da una struttura ad anello, si può accumulare una differenza di fase tra le onde elettroniche che si propagano nel ramo superiore ed inferiore dell'anello che risulta essere funzione del campo magnetico applicato e dà luogo a oscillazioni dovute ad interferenza (elettronica) costruttiva e distruttiva. Questo fenomeno è noto come *effetto Aharonov-Bohm* (Fig.4c) [16]. Analogamente sono stati realizzati anche interferometri elettronici Mach-Zehnder con cui Rollet et al. nel 2013 misurarono la lunghezza di coerenza degli stati di bordo nel regime Hall quantistico intero [17, 18].

Quando le dimensioni del sistema sono confrontabili con il libero cammino medio dei portatori, il trasporto delle cariche non avviene più in regime diffusivo, ma balistico, ovvero senza che il portatore subisca collisioni e conservando il proprio momento. In sistemi con confinamento 1D, ad esempio *nanowire* o *quantum point contact*, la conduttanza è trattata come un fenomeno di *scattering* attraverso il conduttore (modello di Landauer-Büttiker) [19, 20, 21]. La conduttanza risulta così essere quantizzata con un contributo per ogni sottobanda i attiva esprimibile mediante la formula

$$G_i = T_i \frac{e^2}{h}$$

dove $\frac{e^2}{h}$ è il quanto di conduttanza e T_i rappresenta la probabilità che gli elettroni vengano trasmessi nel sistema 1D nella sottobanda i [3]. Se $T_i=1$, la conduzione è balistica (assenza di *scattering* nel campione). Tale comportamento può essere osservato in un dispositivo *Quantum Point Contact* (QPC), che consiste in una stretta costrizione tra due regioni elettricamente conduttive (Fig.5). QPC sono stati realizzati per la prima

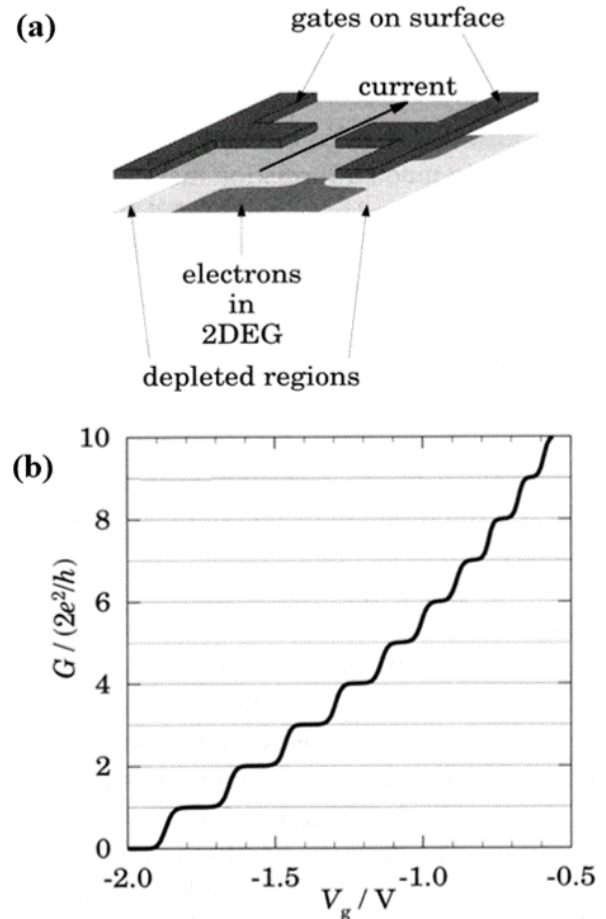
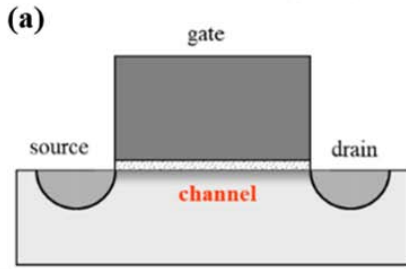


Figura 5: (a) Schema di un dispositivo *Quantum Point Contact* (QPC), realizzato definendo elettrostaticamente una piccola costrizione su una eterostruttura 2DEG. (b) Quantizzazione della conduttanza in un QPC al variare del potenziale di gate (l'elettrodo posto al di sopra del 2DEG permette il controllo della densità di portatori).

volta nel 1988 da Van Wees et al. [22] e, indipendentemente, da Wharam et al. [23] definendo elettrostaticamente piccole costrizioni su una eterostruttura 2D all'interfaccia *GaAs/AlGaAs*. Applicando un voltaggio mediante elettrodi di opportune geometrie, il gas di elettroni può essere localmente svuotato permettendo il confinamento in una seconda direzione. Un altro modo per realizzare delle strutture 1D consiste nel fabbricare dei nanofili (*nanowire*) [24]. Se la larghezza della costrizione è più piccola del libero cammino medio, il trasporto è balistico, la resistenza è determinata solo dalla geometria del *point contact* ed il confinamento nella direzione trasversa ha come risultato la quantizzazione del moto lungo tale direzione.

Infine, gli elettroni possono essere confinati nel-

Field effect transistor (FET)



Single electron transistor (SET)

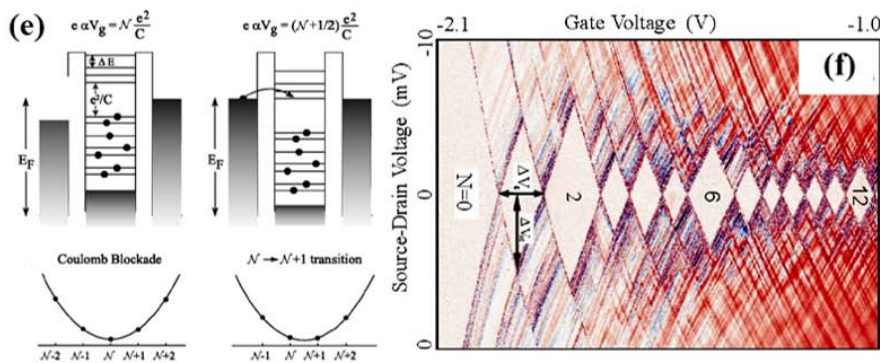
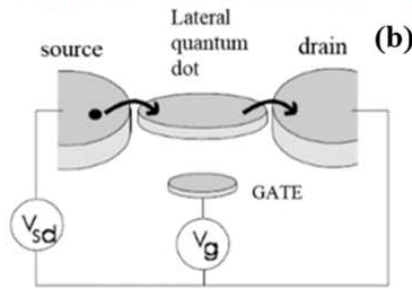


Figura 6: Confronto tra le strutture di (a) un transistor ad effetto di campo (FET) e (b) un transistor a singolo elettrone (SET), si osserva che in quest'ultimo il canale è stato sostituito da un quantum dot separato dagli elettrodi source e drain mediante barriere tunnel. (c, d) Due scene tratte dalla natura per spiegare il Coulomb blockade che caratterizza un quantum dot in un SET, nella prima l'elettrone (lupo) è bloccato, nella seconda invece vi sono le condizioni per il tunneling e può saltare dentro e fuori dall'isola. (e) Principio di funzionamento di un SET: sono illustrate, in alto, la configurazione elettronica con livelli di Fermi negli elettrodi e livelli confinati nel dot ed, in basso, l'energia elettrostatica in regime di Coulomb blockade o in corrispondenza di una Coulomb oscillation. (f) Diagramma a diamante di Coulomb che descrive il tipico andamento della conduttanza in un SET in funzione dei voltaggi drain-source V_{ds} e di gate V_G .

le tre direzioni spaziali all'interno di sistemi 0D, come *quantum dots* a semiconduttore e nanocristalli colloidali ma possono essere considerati tali anche molecole o difetti in strutture 1D. Si possono così realizzare i cosiddetti transistor a singolo elettrone (SET, acronimo di *Single Electron Transistor*) [3]. I primi risalgono già al 1987, ma da allora il loro funzionamento è stato esteso ad altri sistemi materiali, ulteriori funzionalità e fino a temperatura ambiente. Un SET consiste in un'isola o *Quantum Dot* (QD) intesa come una regione estremamente piccola di spazio che può essere occupata da elettroni o lacune e connessa ai terminali di *source* e *drain* mediante giunzioni *tunnel*, che consentono lo scambio di tali portatori, come indicato dalle frecce in Fig.6b. Il terminale di controllo, detto *gate*, è invece accoppiato in maniera elettrostatica o capacitiva all'isola e permette un controllo sull'energia degli stati confinati nel QD. In assenza di accoppiamento con *source* e *drain*, il

QD agisce da isola per gli elettroni e, considerate le piccole dimensioni, possiamo ritenere la carica sull'isola quantizzata e pari a N volte la carica del singolo elettrone. In presenza di accoppiamento, il numero di elettroni N sull'isola può variare per *tunneling* verso *source* o *drain* e si adatta fino a quando l'energia dell'intero circuito non risulta minimizzata.

Sorprendentemente forse, si può analizzare il funzionamento di un transistor a singolo elettrone mediante classiche considerazioni elettrostatiche [3]. Se consideriamo un'isola metallica caratterizzata da una capacità C e con carica totale confinata pari a $Q = Ne$ (dove e è la carica dell'elettrone), l'energia elettrostatica classica totale è data da:

$$E_N = \frac{(Ne)^2}{2C} - NeV_{ext} = \frac{(Q - Q_{ext})^2}{2C} + const,$$

dove $Q_{ext} = CV_{ext}$ è la carica indotta dall'esterno in seguito all'applicazione di un potenziale

elettrostatico V_{ext} . A causa del piccolo numero N di elettroni nel QD, i possibili valori di energia sono quindi punti discreti su una parabola, come illustrato in Fig.6e. Se l'isola è piccola, la differenza energetica tra configurazioni con diversi numeri di elettroni diventa significativa e può essere maggiore dell'energia termica $k_B T$ dando luogo ad effetti osservabili. In tal caso, infatti, l'energia termica non è sufficiente per consentire ad un altro elettrone di entrare o uscire nel QD. Di conseguenza, la carica sul *dot* risulta essere fissata e siamo nel cosiddetto regime di *Coulomb Blockade*, in cui il trasporto viene bloccato (Fig.6c). Se però si riesce a fornire in altro modo l'energia necessaria, è possibile passare ad una configurazione che consente il trasporto di carica per *tunneling* di singoli elettroni. Tale fenomeno avviene quando si portano i livelli con N ed $N+1$ ad essere degeneri, cioè ogni qual volta:

$$E_{N+1} = E_N$$

da cui si ricava che:

$$V_{ext,N} = \frac{e(2N+1)}{2C} \quad \Delta V_{ext} = \frac{e}{C}$$

Il risultato è l'osservazione di picchi di conduttanza in funzione di V_{ext} che sono noti come *Coulomb Oscillations* e presentano una separazione pari a $\frac{e}{C}$. L'energia richiesta per aggiungere un elettrone, ossia l'energia di caricamento pari a $\frac{e^2}{C}$, può essere fornita sia variando il voltaggio *drain-source* che quello di *gate*, dando origine al famoso *diagramma a diamante* (Fig.6f) che descrive il tipico comportamento di un transistor a singolo elettrone. In questa figura è significativo notare come alcuni diamanti abbiano dimensioni maggiori per particolari numeri "magici" in corrispondenza dei quali una *shell* viene completata. Le condizioni necessarie per osservare questo fenomeno sono (i) una temperatura sufficientemente bassa tale che $k_B T \ll \frac{e^2}{C}$; (ii) una resistenza R_t della barriera tunnel più alta della resistenza quantica $\frac{h}{e^2} = 25,813 \text{ k}\Omega$ in modo da avere un numero definito di elettroni nell'isola sulla scala temporale della misura in quanto il principio di Heisenberg richiede che

$$\Delta E \Delta t = \frac{e^2}{C} R_t C > h \quad R_t > \frac{h}{e^2}$$

Recentemente, sono stati realizzati sistemi di QD doppi definiti elettrostaticamente su un 2DEG con l'intento di sviluppare una computazione quantistica basata sullo spin [70], argomento su cui torneremo dopo.

Elettronica molecolare

I progressi nella miniaturizzazione dei circuiti integrati sono avvenuti secondo un approccio *top-down*, lavorando su un substrato di silicio di grandi dimensioni e sfruttando i continui miglioramenti nelle tecniche litografiche. Tuttavia, nonostante l'altissima risoluzione attualmente raggiunta, tale strategia non è più sostenibile, a causa delle restrizioni imposte dalla diffrazione e delle limitazioni tecnologiche che sorgono quando la dimensione dei componenti integrati scende sotto i 100 nm e si avvicina a quella di atomi e molecole. Di conseguenza, un approccio *bottom-up* rappresenta un'interessante alternativa, proponendosi di costruire nanodispositivi a partire da singole molecole, aventi dimensioni già in partenza dell'ordine di pochi nanometri.

Proposta per la prima volta nel 1974 in un lavoro di Aviram e Ratner [26], l'elettronica molecolare ha come obiettivo finale l'utilizzo di singole molecole per eseguire le funzioni base dell'elettronica digitale ed ha attratto molto interesse, come possibile alternativa all'odierna tecnologia basata sul silicio [1, 27]. Lo sviluppo dell'elettronica molecolare è stato accelerato dall'avvento delle tecniche a scansione di sonda e della chimica supramolecolare. Le prime permettono di investigare e manipolare singole molecole (premio Nobel per la Fisica 1986). La seconda gioca un ruolo centrale nell'approccio molecolare, in quanto fornisce ai blocchi di costruzione molecolari proprietà di auto-assemblaggio e auto-riconoscimento guidate termodinamicamente (premio Nobel per la Chimica 1987).

La proposta originaria di Aviram and Ratner si basava sull'utilizzo di sistemi molecolari formati da una struttura donore-spaziatore-accettore ($D - \sigma - A$), posizionati tra due elettrodi per ottenere un diodo molecolare con comportamento rettificante in quanto lo stato eccitato $D^+ - \sigma - A^-$ è più facilmente accessibile rispetto allo stato opposto $D^- - \sigma - A^+$ che si trova ad energia maggiore. Metzger et al. [28] fornirono la pro-

va sperimentale della validità della proposta di Aviram-Ratner realizzando monostrati e multi-strati molecolari di questo tipo mediante la tecnica Langmuir-Blodgett e riportando fattori di rettificazione $RR = I(+V)/I(-V)$ fino a 26 (rapporto tra correnti a voltaggio $+V$ e $-V$). Idealmente, si può pensare di usare la parte centrale di una molecola come regione attiva per conduzione, rettificazione, *switching*, memorizzazione, mentre i gruppi funzionali alle estremità possono fornire i siti di legame con gli elettrodi mediante auto-assemblaggio [1, 3, 27].

Un ulteriore passo cruciale per l'elettronica è stata la dimostrazione di un transistor molecolare in cui fosse possibile controllare la conduttanza di una molecola mediante un campo elettrico. Un esempio significativo è il SET molecolare dimostrato da Park et al.[29] impiegando una singola molecola contenente un atomo di cobalto al centro e con due gruppi tiolici ($-SH$) terminali capaci di legarsi ai contatti metallici. Come illustrato in Fig.7, la conduzione risulta assente fino ad un voltaggio V_{ds} di soglia che a sua volta dipende dal voltaggio di *gate* V_g . Questo particolare comportamento è legato ai fenomeni di trasporto a singolo elettrone, attraverso l'atomo di cobalto che fa da tramite per il trasporto e l'accumulo di carica cambiando il suo stato di ossidazione in base alla tensione di *gate*. Si ha passaggio di corrente quando un elettrone guadagna energia tale da permettergli di giungere sull'isola/ione per *effetto tunnel*. Per tali caratteristiche, questo dispositivo è stato anche denominato transistor a singolo atomo. Inoltre, in tale dispositivo, è stato anche evidenziato un comportamento peculiare della conduttanza noto come *effetto Kondo* [3].

Sistemi molto interessanti per l'elettronica molecolare sono le biomolecole, come il DNA e le proteine, per le loro proprietà di riconoscimento, autoassemblaggio, pompaggio ionico e catalisi, che le rendono utili per diverse applicazioni che includono anche *DNA-computing* ai biosensori [27]. Transistor ad effetto di campo basati su basi di DNA modificate e proteine sono stati riportati nei nostri laboratori [30, 31].

Un altro filone molto promettente riguarda l'utilizzo di nanotubi di carbonio (CNT, 1D) e grafene (2D) (Fig.8). In particolare, il grafene è costituito da un singolo piano atomico fatto da atomi di carbonio con ibridazione sp^2 e legati tra

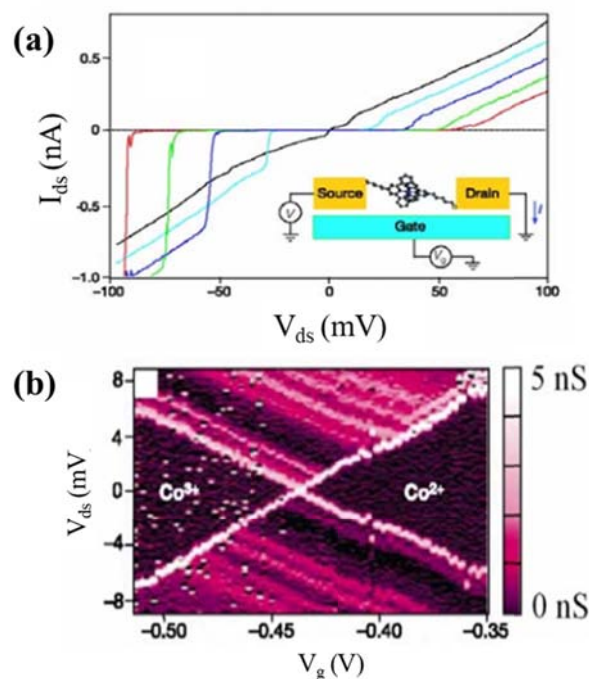


Figura 7: (a) Rappresentazione schematica e andamento della corrente in funzione del voltaggio di un transistor a singolo atomo per diversi valori della tensione di gate da 0.4 V (curva rossa) a -1.0 V (curva nera). (b) Mappa della conduttanza differenziale - numericamente estrapolata derivando le curve I-V- in funzione dei potenziali di drain-source e gate, con la chiara presenza di Coulomb diamond associati a tunneling di singoli elettroni attraverso lo ione metallico al centro della molecola [29].

loro a formare una struttura esagonale. Sebbene inizialmente si credesse che il grafene non potesse esistere isolato, Geim e Novoselov riuscirono ad isolarlo da un campione di grafite utilizzando semplice nastro adesivo. I loro successivi studi li condussero al premio Nobel per la Fisica 2010 e dimostrarono sperimentalmente le peculiari proprietà elettroniche di questo materiale che presenta bande di conduzione e valenza che si toccano in 6 punti, a tre a tre equivalenti, che sono detti *punti di Dirac* (Fig.8c) [32, 33, 3]. Ebbene, il grafene può essere definito un semimetallo perché in tali punti i portatori possono passare tra le due bande e trasformarsi da elettroni a lacune. Inoltre a differenza dei tradizionali fermioni di Schrodinger della materia condensata, con dispersione parabolica, in questo caso i portatori si comportano come fermioni di Dirac privi di massa, e sono descritti in modo analogo alle particelle di Dirac ultra-relativistiche tipiche della fi-

sica delle particelle elementari studiata al CERN (Fig.8c). Tali proprietà rendono il grafene bipolare, cioè capace di trasportare sia elettroni che lacune, presentando un massimo di conduttanza in funzione del potenziale di *gate* (Fig.8d). “*Arrotolando*” un foglio di grafene, si ottiene invece un nanotubo di carbonio (CNT) che può essere preparato in diversi modi e presentare caratteristiche sia metalliche che da semiconduttore (Fig.8b) oltre ad avere, tra l’altro, eccezionali caratteristiche meccaniche.

Dal punto di vista tecnologico, diversi gruppi hanno dimostrato l’applicabilità di grafene e nanotubi in dispositivi elettronici [4, 34, 35, 36]. I FET (transistor ad effetto di campo) realizzati con CNT sono attraenti a causa dell’elevata mobilità dei portatori di carica e delle ridotte dimensioni. Ad esempio, Tans et al. hanno dimostrato il funzionamento a temperatura ambiente di un transistor a singolo nanotubo di carbonio [37] in cui all’aumentare del voltaggio di *gate* appare e si sviluppa intorno a $V_{ds}=0V$ una regione con bassa conduttività, con una variazione di circa sei ordini di grandezza fino ad un voltaggio di *gate* pari a 10V a causa della modulazione della struttura a bande del nanotubo indotta dai voltaggi applicati. Nel 2001, circuiti logici sono stati anche realizzati utilizzando dispositivi a nanotubi di carbonio (come anche *nanowire* a semiconduttore) [38, 39]. Tuttavia, punti cruciali nella tecnologia dei CNTs riguardano la capacità di controllare l’energia della banda proibita e la chiralità dei nanotubi, nonché il loro posizionamento affinché il circuito funzioni correttamente (una difficoltà condivisa col settore dell’elettronica molecolare, nonostante la possibilità di funzionalizzare le molecole e la loro capacità di auto-organizzazione). Anche la deposizione di un dielettrico di *gate* e la formazione di contatti elettrici a bassa resistenza sono aspetti che presentano criticità tecnologiche.

Da parte sua, il grafene offre notevoli opportunità quando è richiesto un elettrodo ultrasottile ed ha trovato applicazione in dispositivi touch screen, celle solari, batterie, biosensori. Inoltre la sua elevatissima mobilità elettronica ($10.000 - 15.000 cm^2 V^{-1} s^{-1}$) lo rende adatto per transistor RF [40, 41, 42] ed apre la possibilità di realizzare dispositivi con canali estremamente sottili, permettendo la realizzazione di transi-

stor a velocità più elevate senza incontrare gli effetti avversi del canale corto che limitano le prestazioni delle attuali tecnologie. Inizialmente i FET realizzati con grafene utilizzavano grafene esfoliato come canale per il transistor, mentre recentemente sono state ottimizzate tecniche per ottenere grafene epitassiale su substrati di SiC [43, 44].

Come si accennava, il grafene è caratterizzato da una particolare struttura a banda, senza gap energetico, per cui le mobilità degli elettroni e delle lacune sono simili (natura bipolare) (Fig.8). Una conseguenza del trasporto bipolare è però che i rapporti tra le correnti nello stato acceso e spento sono molto piccoli. Per ovviare a tale limitazione, sono stati proposti diversi metodi per introdurre una banda proibita, ad esempio realizzando nano-nastri (*nanoribbon*) di grafene [45] ed oggi il mondo dei materiali 2D si è arricchito di nuovi membri come i dicalcogenuri di metalli di transizione, con caratteristiche simili al grafene e gap variabili [46, 3].

L’elettronica molecolare è quindi senz’altro un campo stimolante. Tuttavia, per pensare di passare alla produzione di massa a livello industriale di dispositivi ibridi su scala molecolare, vi sono ancora notevoli sfide da superare in particolare per quanto riguarda durata di vita e riproducibilità [55]. La dipendenza della conduzione dalla disposizione molecolare e dalle proprietà dell’interfaccia organico-inorganico è ancora oggi troppo alta e limita la riproducibilità del dispositivo. In particolare, la forte dipendenza delle proprietà di trasporto dalla fase di auto-assemblaggio - a causa di cambiamenti locali nell’organizzazione delle molecole - potrebbe essere ridotta utilizzando strati molecolari legati in modo covalente mediante l’impiego di processi, che sfruttano diversi gruppi funzionali (sistemi auto-assemblati basati sulle deboli interazioni sono troppo influenzati da perturbazioni esterne come il cambiamento di solvente, pH, ecc.). Inoltre, la degradazione durante il funzionamento è un grave inconveniente intrinseco ai dispositivi molecolari. Potenzialmente i problemi sembrano più tecnici che concettuali ma il raggiungimento di riproducibilità e stabilità nel tempo rappresenta la sfida principale dell’elettronica su scala molecolare, al di là dei dispositivi realizzati con film molecolari, polimeri, grafene e nanotubi su

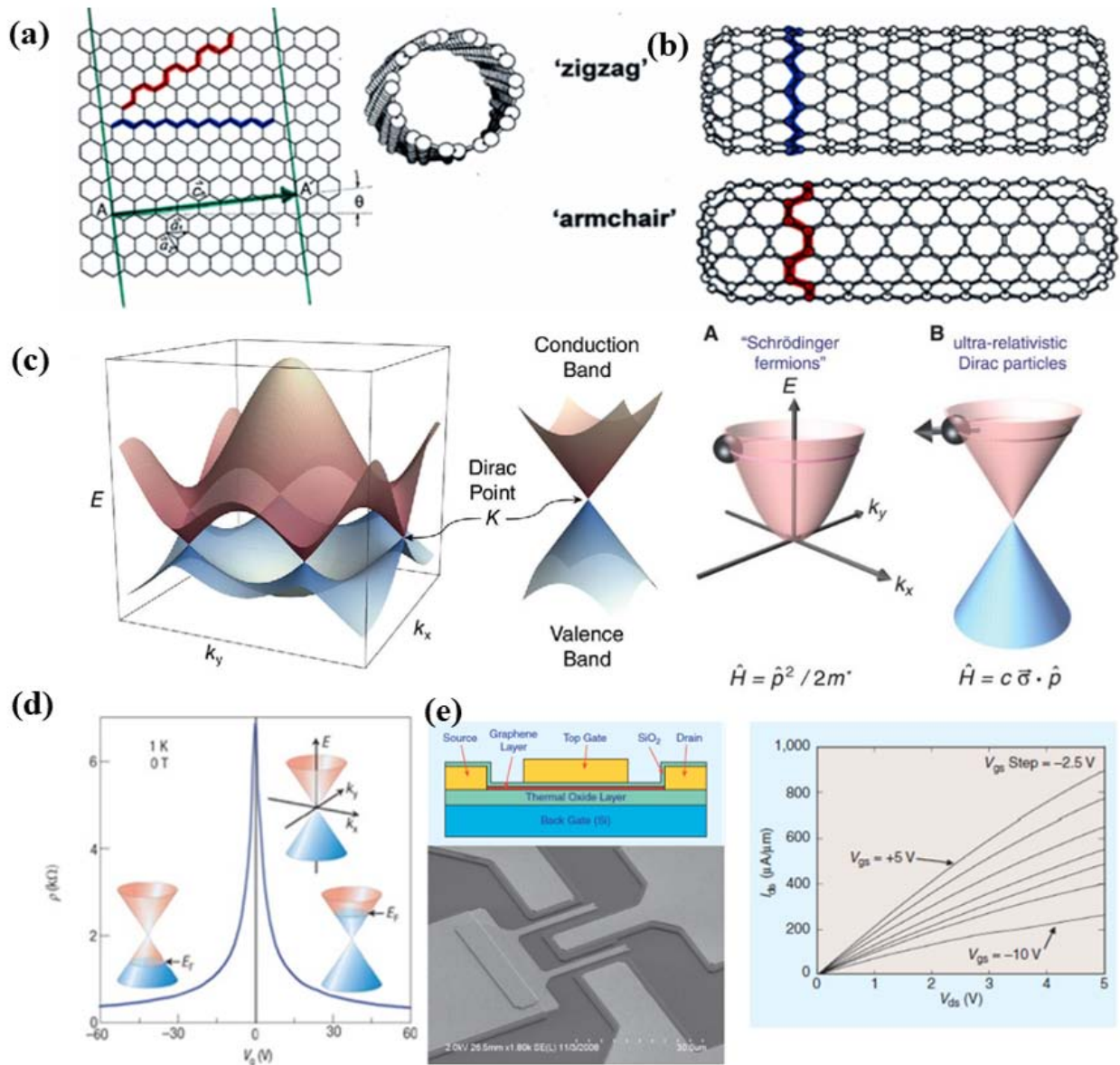


Figura 8: (a) Schema del grafene e (b) dei nanotubi di carbonio (CNT); (c) a destra, struttura a bande del grafene che evidenzia la presenza di 6 punti di Dirac in cui bande di conduzione e valenza si toccano; a sinistra, confronto tra portatori nel grafene, fermioni di Dirac e particelle di Dirac ultra-relativistiche; (d) natura bipolare del grafene dimostrata dalla dipendenza della resistenza dal potenziale di gate [33]; (e) schema e immagine SEM di un transistor ad effetto di campo a due gate realizzato con grafene e sua risposta elettrica [34].

scale maggiori.

A conclusione di tale analisi delle prospettive, è utile menzionare come oltre al trasporto di carica anche l'informazione possa essere codificata su scala molecolare utilizzando molecole bistabili e cambiamenti strutturali in macchine molecolari (vedasi l'articolo di Credi e Balzani in questo stesso numero di Ithaca) o molecole con proprietà magnetiche ben definite e controllabili (quali i magneti molecolari o i cosiddetti sistemi *spin crossover* menzionati nel paragrafo seguente).

Spintronica

Oltre agli approcci volti alla miniaturizzazione discussi finora, una strategia alternativa per migliorare le prestazioni riguarda l'utilizzo di ulteriori parametri fisici / gradi di libertà per codificare e manipolare l'informazione. In tale ambito, la spintronica (da *SPIN electRONICS*) si propone manipolazione, immagazzinamento e trasferimento dell'informazione mediante lo spin, in aggiunta o al posto della carica elettrica [48, 3]. Infatti se i CMOS sfruttano la carica elettrica per

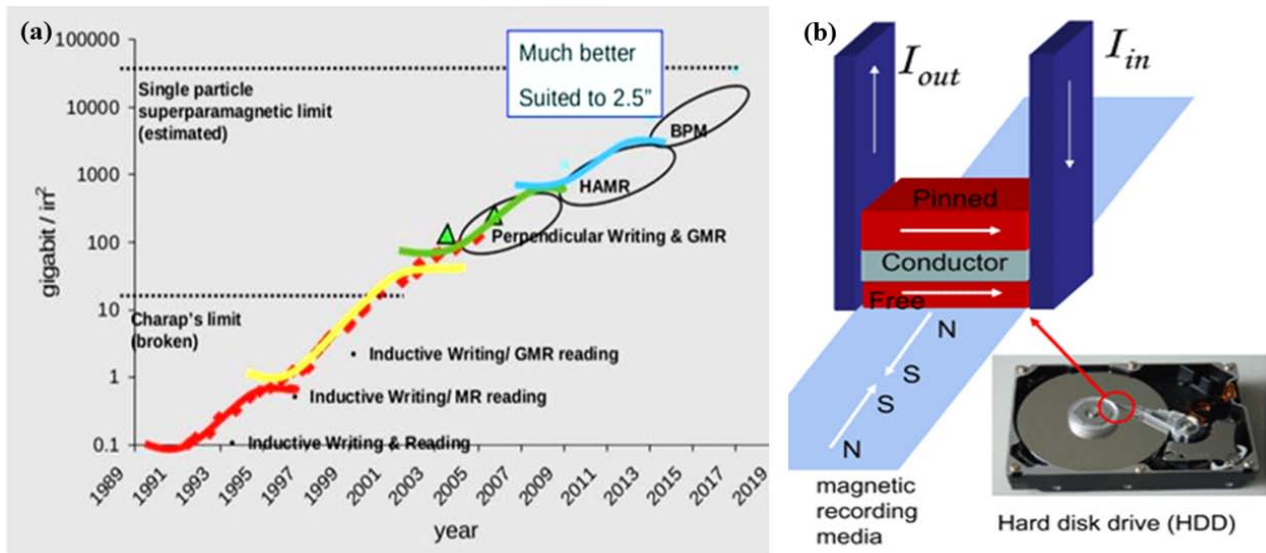


Figura 9: (a) Evoluzione temporale della densità di memorizzazione dei dati in funzione del tempo (Kryder Law, riprodotta da [47]), con riferimento all'introduzione delle nuove tecnologie magnetoresistive; (b) schema di una testina di lettura a spin valve in un hard disk.

codificare l'informazione e i livelli logici (bits binari "0" e "1") corrispondono a valori distinti di corrente, nei dispositivi spintronici si sfrutta lo spin dell'elettrone, bistabile in campo magnetico, per definire i bits "1" (*spin-up*) e "0" (*spin-down*). Tenendo conto che l'energia dissipata durante lo *spin flip* (evento di *switching* logico) è pari alla differenza di energia tra i due stati di polarizzazione, ne consegue anche una significativa riduzione della dissipazione per *effetto Joule*. A questo si aggiunge la possibilità di integrare assieme gli elementi di computazione e memorizzazione, di realizzare sensori ultrasensibili e memorie non volatili ad alta densità e di sviluppare tecnologie per la computazione quantistica.

La nascita della spintronica può essere ricondotta alla scoperta della magnetoresistenza gigante (GMR) ad opera di A. Fert e P. Grunberg, in strutture costituite da multistrati (ferro)magnetici separati da film metallici non magnetici [49, 50]. Se gli strati magnetici hanno magnetizzazioni allineate, la struttura ha una bassa resistenza, mentre se sono anti-parallele, la resistenza è considerevolmente più alta. Il motivo è semplice. La magnetizzazione di uno strato metallico magnetico è strettamente collegata alla presenza di una popolazione maggioritaria di portatori con uno specifico spin. Poiché nel trasporto di carica, gli elettroni tipicamente tendono a preservare lo spin (in assenza di interazioni di *scattering*), ne

segue che un orientamento parallelo delle magnetizzazioni corrisponde a molti elettroni con un determinato spin nello strato magnetico di partenza che possono facilmente trasferirsi nello strato successivo senza cambiare spin in quanto sono anche lì presenti molti stati per loro disponibili. Viceversa, se gli strati adiacenti hanno magnetizzazioni antiparallele, allora per trasferirsi gli elettroni devono cambiare il loro spin mediante qualche tipo di interazione/*scattering* esterno che comporta un loro "rallentamento" ed una diminuzione della conducibilità. In particolare, Fert e Grunberg registrarono valori di magnetoresistenza del 50% a bassa temperatura in multistrati di *Fe/Cr* [49, 50]. L'impatto enorme sulla ricerca nel settore è tale che nel 2007 i suoi scopritori furono insigniti del premio Nobel per la Fisica. La struttura GMR è stata poi migliorata bloccando la magnetizzazione di uno degli strati ferromagnetici, detto *fixed layer*, accoppiandolo (per *exchange-bias*) ad un film antiferromagnetico, mentre l'altro ferromagnete costituisce la regione attiva del sensore, in quanto è sufficiente un basso campo per invertire la sua magnetizzazione (circa 10 Oersted) ed è per questo detto *free layer*. Tale struttura è nota come *spin-valve* ed è stata alla base della rivoluzione che ha interessato la testina di lettura degli hard disk magnetici (Fig.9). In una struttura TMR (*tunnel magnetoresistance*), anche detta MTJ (*magnetic tun-*

nel junction), sostituendo lo *spacer* metallico non ferromagnetico con un film isolante è possibile ottenere valori di magnetoresistenza ancora maggiori a temperatura ambiente grazie al fatto che con la presenza del film più resistivo è possibile indurre una corrente trasversale. Attualmente è stata raggiunta sperimentalmente una magnetoresistenza del 604% a temperatura ambiente in giunzioni *tunnel* costituite da *CoFeB/MgO/CoFeB*. In entrambe le strutture, GMR e TMR, alle due configurazioni con alta e bassa resistenza è possibile associare i bit 0 e 1 per la memorizzazione o lettura dei dati. Ad esempio è possibile realizzare memorie RAM magnetoresistive (le cosiddette MRAM, *magnetoresistive random access memory*), che consentono di immagazzinare l'informazione negli stati magnetici ed accendere un computer come un qualsiasi elettrodomestico senza dover caricare sistema operativo e software nella RAM. Inoltre, l'introduzione della tecnologia TMR per le testine di lettura ha permesso lo sviluppo di supporti ad alta densità di memorizzazione, permettendo il raggiungimento di 1Tbit*inch², data la maggiore sensibilità raggiunta nella rivelazione di campi magnetici.

L'innovazione portata dall'introduzione delle testine GMR e TMR ha consentito di compiere un notevole passo in avanti rispetto alle tecnologie precedenti, tuttavia il trend descritto dalla *legge di Kryder* (Fig.9, analogo della *legge di Moore* ma riferito alle prestazioni dei sistemi di immagazzinamento dati) è destinato a rallentare man mano che ci si avvicina al limite fisico dei supporti di memorizzazione magnetica dovuto principalmente a due fattori. Il primo è rappresentato dal cosiddetto *limite superparamagnetico* [3], in quanto continuando a ridurre le dimensioni dei singoli bit magnetici essi diverranno assimilati a nanoparticelle magnetiche e come tali saranno costituiti da un singolo dominio di Weiss la cui magnetizzazione risulterà ad un certo punto instabile a temperatura ambiente e quindi non più impiegabile per memorizzare informazione. Il secondo limite è dettato dal carattere non locale del campo magnetico utilizzato per la scrittura, che comporterebbe la perturbazione dei bit adiacenti a quello d'interesse. Per ovviare a questo problema da un lato si stanno sviluppando nuove architetture, quale ad esempio le memorie STT-MRAM (*spin transfer torque MRAM*) e dall'altro

si sta investigando l'impiego di materiali multifunzionali come i materiali multiferroici magnetoelettrici [3].

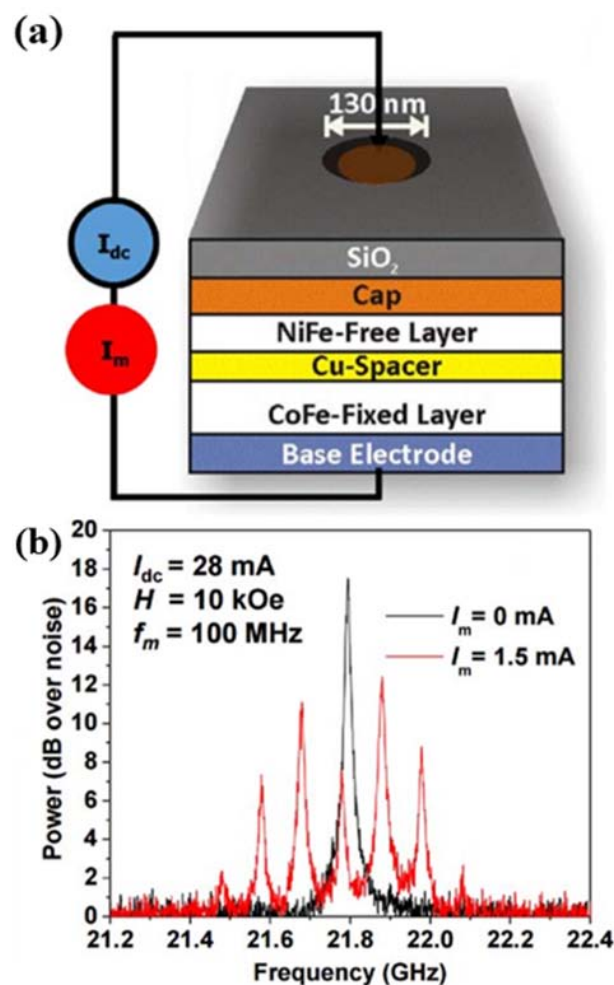


Figura 10: (a) Rappresentazione schematica della struttura di un nano-oscillatore spin torque alimentato con correnti DC e RF. (b) Spettro caratteristico del dispositivo con e senza modulazione RF [51].

Nelle memorie STT-MRAM, l'informazione codificata viene modificata iniettando una corrente spin polarizzata nella giunzione magnetoresistiva per invertire la magnetizzazione della regione attiva, sfruttando un fenomeno noto come *spin-torque*. Oltre alla scalabilità, l'STT-MRAM ha il vantaggio del basso consumo di energia rispetto alle memorie MRAM che sfruttano campi magnetici per la scrittura. Per comprendere la maturità e le potenzialità delle memorie STT-MRAM basti sapere che quest'anno nel corso dell'*International Solid-State Circuits Conference (ISSCC)*, Intel ha annunciato di essere pronta per la produzione su larga scala di STT-MRAM integrabili all'interno

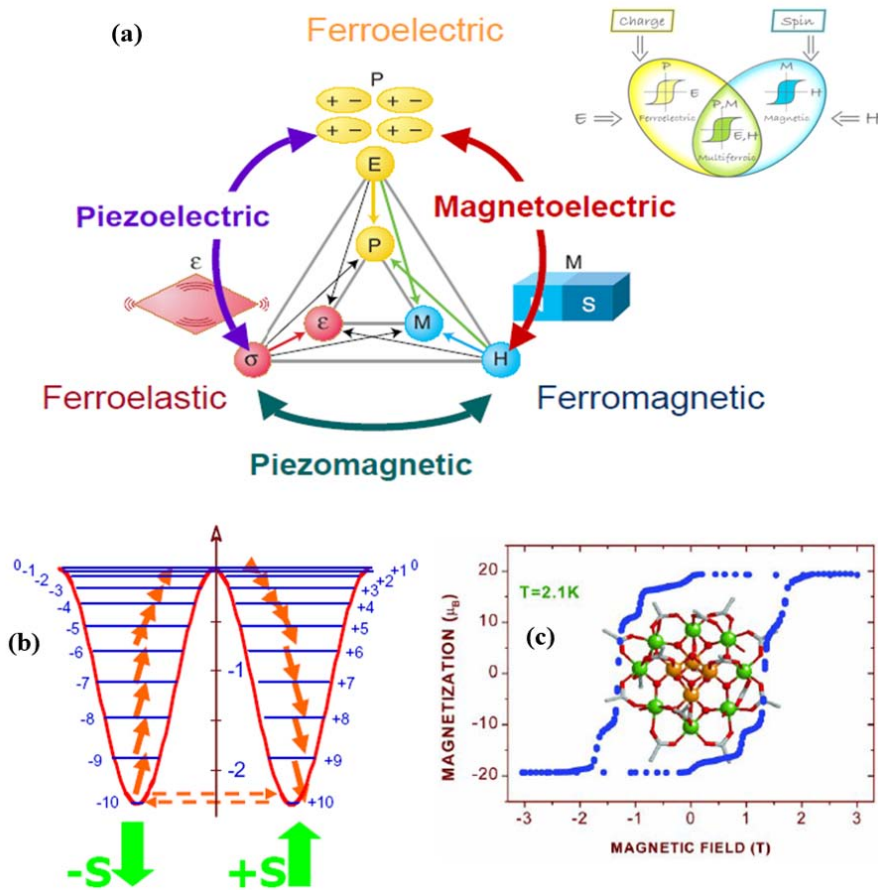


Figura 11: (a) Materiali multi-ferroici che presentano la coesistenza di due o più ordini ferroici primari (ferromagnetismo, ferroelettricità o ferroelasticità) con possibili accoppiamenti tra essi (magneto-elettrico, piezoelettrico o piezomagnetico). (b) Schema dei livelli energetici del multipletto fondamentale $S = 10$ di un magnete molecolare in campo nullo, con tunneling quantistico della magnetizzazione tra livelli degeneri indicato da frecce tratteggiate e visibile nella (c) curva di isteresi magnetica di un cristallo di Mn_{12} a 2.1 K nella forma di caratteristici step e plateau.

di chip e SoC e che a giugno *Everspin Technologies* ha completato l'attività di sviluppo ed avviato la produzione pilota di 1-Gigabit (Gb) STT-MRAM, avendo come target principale le infrastrutture aziendali e i *data center* che possono utilizzare la tecnologia MRAM per aumentare l'affidabilità e le prestazioni.

Inoltre, sfruttando strutture simili e la combinazione tra fenomeni spintronici e nanomagnetici (quali STT, GMR, TMR e onde di spin), è oggi possibile realizzare oscillatori nanoscopici, noti come *Spin Torque Nano-Oscillator* – STNO che sono integrabili su chip con i CMOS e possono generare microonde (MW) ampiamente tunabili in frequenza. In pratica, in una tipica struttura STNO costituita da un *trilayer* di *NiFe/Cu/CoFe*, l'elemento attivo è rappresentato dal film di *NiFe* (tipicamente di 2-5 nm) in cui un'onda di spin è eccitata dall'iniezione di un'alta densità di corrente. Il *fixed layer* di *CoFe* (tipicamente di 10-20 nm) ha la funzione di permettere lo *spin torque transfer* nel film di *NiFe* mediante la riflessione degli elettroni all'interfaccia *Cu/CoFe*. Gli elettroni riflessi saranno polarizzati in spin in direzione opposta a quella del *CoFe* e, nel caso in cui la ma-

gnettizzazione di entrambi i layer *NiFe* e *CoFe* è parallela, la corrente di polarizzazione riflessa avrà direzione opposta anche a quella del *NiFe*. Pertanto l'interazione della corrente riflessa con l'interfaccia *NiFe/Cu*, tenderà a destabilizzare la magnetizzazione del *NiFe* inducendo, se la corrente è abbastanza alta, uno stato auto-oscillante stazionario, caratterizzato dalla generazione di un'onda di spin la cui frequenza può essere modulata agendo sull'intensità del campo magnetico applicato e sulla densità di corrente. Siccome la struttura è del tipo GMR, l'oscillazione della magnetizzazione del *NiFe* si rifletterà in un'oscillazione della resistenza del dispositivo alla stessa frequenza, determinando la generazione di un potenziale oscillante nel range delle microonde attraverso la struttura. Di conseguenza l'STNO permette di convertire un segnale di corrente DC in uno RF.

L'introduzione di materiali magnetoelettrici in strutture tunnel magnetiche può invece consentire lo sviluppo di memorie magnetiche RAM in cui l'informazione può essere registrata elettricamente (*MERAM*, *MagnetoElectric Random Access Memory*). Recentemente i materiali multiferroi-

ci hanno attratto notevole attenzione per la loro caratteristica di combinare diverse proprietà ferroiche quali ferromagnetismo, ferroelettricità o ferroelasticità assieme ed in modo intercorrelato tramite accoppiamenti di tipo piezoelettrico, piezomagnetico o magnetoelettrico [52, 53, 3]. In particolare, in quest'ultimo caso è possibile controllare le proprietà magnetiche (elettriche) mediante l'applicazione di un campo elettrico (magnetico), aprendo nuove frontiere applicative. Ad esempio, M.Bibes e A.Barthélémy hanno proposto la realizzazione di un'architettura ME-RAM, in cui depositando una struttura *spin-valve* (GMR o TMR) su un film di $BiFeO_3$ (BFO, film multiferroico magnetoelettrico) è possibile invertire la magnetizzazione di un ferromagnete (FM) agendo sulla polarizzazione elettrica del film di BFO [54]. In particolare, invertendo la direzione di polarizzazione elettrica, cambiano le proprietà antiferromagnetiche del multiferroico e, di conseguenza, la configurazione magnetica della spin valve passa da parallela ad antiparallela per *exchange bias*. I vantaggi risiedono in particolare nella possibilità di miniaturizzare in modo molto più semplice il campo elettrico impiegato per il controllo della risposta del dispositivo, al posto di un campo magnetico che richiede una struttura in cui flussare una corrente.

Un altro filone di ricerca molto attivo nel settore riguarda la spintronica molecolare e l'implementazione nei dispositivi di strati organici e molecolari [3, 56]. Oltre ai vantaggi tecnologici dell'elettronica organica con la possibilità di sviluppare componenti flessibili e a basso costo di produzione, un aspetto fisico rilevante risiede nel basso accoppiamento spin-orbita nei materiali organici dovuto alla loro composizione in termini di atomi di peso ridotto come carbonio e idrogeno (l'interazione spin orbita infatti scala con Z^4 , dove Z è il numero atomico). Inoltre bassa è anche l'interazione iperfine tra gli spin dei portatori mobili e quelli nucleari (il principale isotopo del carbonio non ha spin nucleare). Di conseguenza, lo spin dei portatori interagendo debolmente nella materia può mantenere l'informazione codificata per un periodo più lungo (il tempo di rilassamento è dell'ordine del μs più grande che negli inorganici dove è tipicamente dell'ordine del ns). È inoltre possibile immagazzinare l'informazione su scala molecolare impiegando le

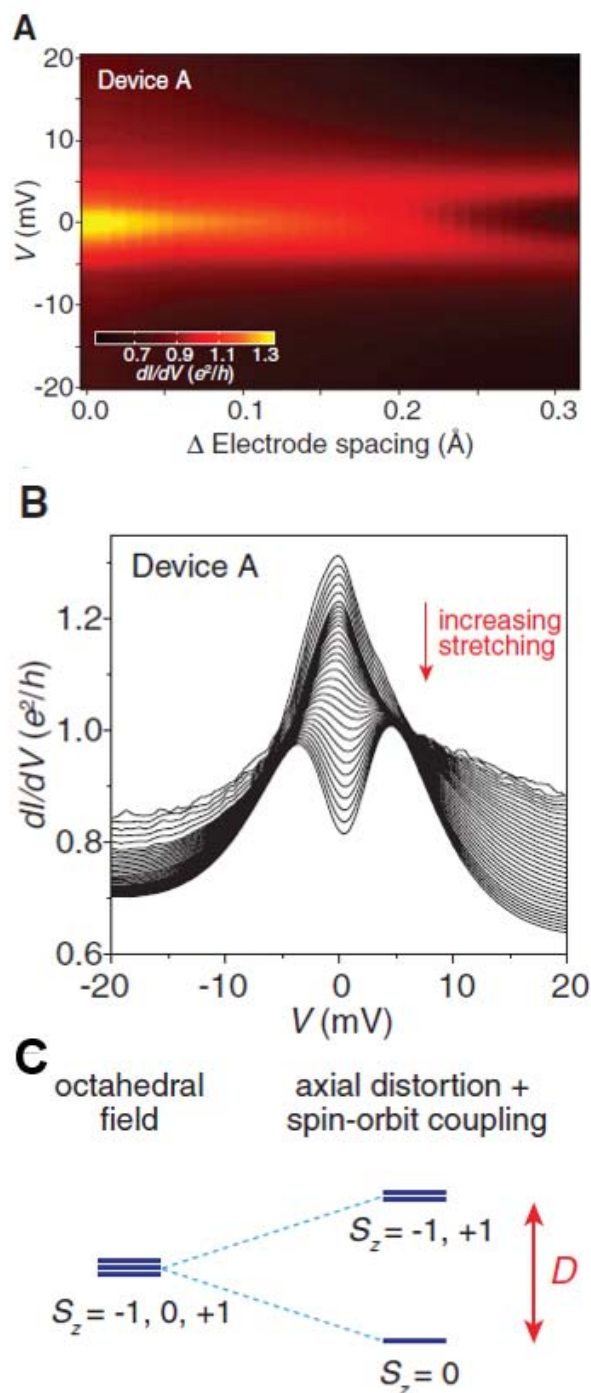


Figura 12: (A, B) conduttanza differenziale in funzione del voltaggio e della spaziatura tra gli elettrodi che evidenzia la presenza e scomparsa dell'effetto Kondo in seguito al (C) passaggio da uno stato a basso spin ad uno ad alto spin in seguito alla variazione del campo molecolare per l'applicazione di una pressione/deformazione meccanica (riprodotta da [57]).

proprietà peculiari dei cosiddetti Magneti a Singola Molecola (o *Single Molecule Magnets*, SMM) costituiti da un nucleo interno magnetico con una *shell* circostante di ligandi organici. I SMM

sono caratterizzati da uno stato fondamentale ad alto spin, anisotropia magnetica, deboli interazioni intermolecolari, ed evidenziano fenomeni di bistabilità magnetica, utili per immagazzinamento dell'informazione. Inoltre, i SMM presentano fenomeni fisici unici come il *tunneling* quantistico macroscopico della magnetizzazione, che è all'origine del comportamento a gradini del ciclo di isteresi, caratterizzante questi materiali. Tutte queste caratteristiche li rendono idonei per numerose applicazioni ed anche come *qubits* per la computazione quantistica oltre l'immagazzinamento dati su scala molecolare. Altri sistemi molecolari particolarmente rilevanti sono i cosiddetti *spin crossover*, caratterizzati dalla possibilità di poter variare il loro stato fondamentale tra due configurazioni magnetiche (ad alto e basso spin) mediante stimoli esterni quali luce, campo elettrico, temperatura e pressione. Recentemente è stata investigata da vari gruppi la loro integrazione in spin transistor molecolari, aventi una risposta controllabile definendo lo stato fondamentale con uno stimolo esterno. Ad esempio, Parks et al. [57] li hanno introdotti in nanogiunzioni controllabili meccanicamente dimostrando lo *switching* tra stato ad alto o basso spin con la conseguente attivazione e scomparsa dell'effetto Kondo in conseguenza dell'applicazione di una deformazione meccanica (Fig.12).

Paradigmi alternativi di computazione

Transistor e tecnologie CMOS sono stati protagonisti dell'evoluzione della potenza di calcolo negli ultimi decenni. Andando più indietro nel tempo però diverse erano le basi per la computazione, dai dispositivi elettromeccanici ai *solid state relay* ai *vacuum tubes* (Fig.1). Via via le tecnologie sono state cambiate quando si incontravano difficoltà di miniaturizzazione o dissipazione di potenza. Oggi siamo nuovamente in queste condizioni e nuovi paradigmi di computazione sono proposti ed esplorati con l'obiettivo di superare tali limiti adottando nuove architetture. Prima di descriverle, è utile introdurre alcuni concetti legati alla complessità computazionale al fine di comprendere meglio le motivazioni delle ricerche condotte ed i potenziali vantaggi delle nuove

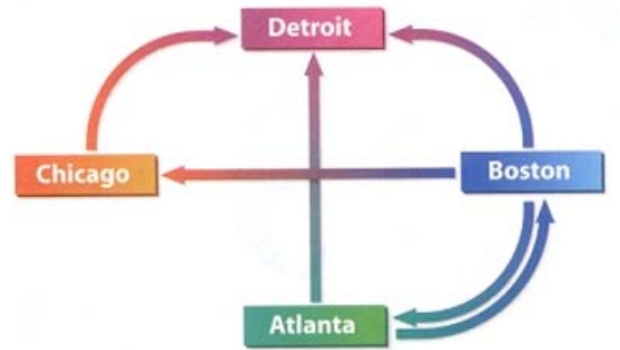
strategie avanzate.

In teoria della complessità computazionale, si distinguono due principali classi di complessità [58, 59]. Un problema decisionale è detto di *tipo P* se può essere risolto con una macchina di Turing deterministica mediante un algoritmo polinomiale in grado di fornire una risposta di tipo *si/no*; in tal caso il tempo di risoluzione risulta anch'esso polinomiale rispetto alla dimensione dei dati di ingresso. Un problema è detto invece di *tipo NP* quando soluzioni positive possono essere verificate in tempo polinomiale, o, equivalentemente, la soluzione può essere trovata in tempo polinomiale con una macchina di Turing non deterministica. Due famosi problemi di questo tipo sono la fattorizzazione in numeri primi (impiegata anche per la realizzazione di chiavi crittografiche) ed il problema del commesso viaggiatore. Infatti è ad esempio molto facile verificare se un dato insieme è costituito da divisori di un numero n assegnato, viceversa identificare i divisori conoscendo solo tale numero n richiede un tempo che aumenta molto velocemente col numero di cifre di cui n è composto.

Tra i nuovi paradigmi proposti, è particolarmente significativa l'idea del matematico Leonard Adleman di una computazione molecolare. Nel suo famoso lavoro del 1994, Adleman dimostra come sia possibile risolvere il problema del commesso viaggiatore (o più esattamente un *Hamiltonian path problem* a sette punti) utilizzando DNA, biochimica e hardware biologico anziché tecnologie a base silicio [60]. Date un certo numero di città, di connessioni per viaggiare tra esse, una città di partenza ed una di arrivo, il problema consiste nel trovare (se esiste) un percorso per visitarle tutte, una sola volta, tenendo conto dei vincoli assegnati. La complessità di tale problema è non polinomiale e lo rende non risolvibile se il numero di città è alto. L'elegante soluzione proposta da Adleman è di codificare il nome di ogni città attraverso una specifica sequenza di basi di DNA ed i possibili tragitti tra esse come sequenze complementari alla parte finale (iniziale) della sequenza della città di partenza (arrivo) (Fig.13). In tal modo, mescolando tali sequenze, si può sfruttare il loro numero (dell'ordine del numero di Avogadro quindi 10^{23}) e le probabilità statistiche per far sì che tutte le possibili combi-

nazioni si auto-assemblino grazie alle capacità di riconoscimento ed ibridazione di catene complementari di DNA. A quel punto, per trovare la soluzione serve "solo" pescare tra le sequenze ottenute se vi sono quelle con le giuste caratteristiche (città di partenza e di arrivo, lunghezza della sequenza correlata al numero di città visitate ed assenza di città/sequenze ripetute) e sequenziarle per avere l'eventuale soluzione. Come dimostrato da Adleman, questo è possibile impiegando metodi di biologia molecolare. Dopo tale prima dimostrazione concettuale, vi sono stati successivi progressi con la costruzione di varie macchine di Turing [61]. Per tale idea ed i suoi lavori Adleman ha ricevuto il premio Turing 2002, spesso definito il premio Nobel della *Computer Science*.

Un'ulteriore interessante proposta è quella nota col nome di *quantum cellular automata*, acronimo QCA [3], che ha attratto notevole attenzione sia per le dimensioni ridotte (eventualmente anche su scala molecolare come nella proposta di Lent [64]) che per le caratteristiche di consumo energetico estremamente basso. Infatti si tratta di un modello non basato sul trasporto di carica con bit codificati nel passaggio di corrente, bensì su una redistribuzione di carica su *dot* o siti molecolari redox-attivi. Come illustrato in Fig.14, l'unità base è un sistema in cui le cariche possono disporsi in quattro diverse posizioni ma tendono ad occupare una diagonale per minimizzare la repulsione elettrostatica. I bit "1" e "0" corrispondono quindi a due configurazioni alternative con due cariche disposte lungo l'una o l'altra delle diagonali. Una catena di tali unità permette di trasferire l'informazione senza passaggio di carica (e conseguente dissipazione) perché ogni cella influenza elettrostaticamente la successiva portando le cariche a distribuirsi lungo la medesima diagonale. Si può inoltre realizzare un QCA *inverter* sdoppiando il segnale su due linee parallele che poi interagiscono con la cella di *output* inducendo un'orientazione lungo la diagonale opposta delle cariche in essa. Il gate logico di base nella computazione QCA è poi il cosiddetto *majority gate* (Fig.14) in cui tre celle si incontrano in corrispondenza di una cella di output il cui valore è determinato dalla maggioranza degli input. È significativo sottolineare come tale *ga-*



CITY	DNA NAME	COMPLEMENT
ATLANTA	ACTTGCAG	TGAACGTC
BOSTON	TCGGACTG	AGCCTGAC
CHICAGO	GGCTATGT	CCGATACA
DETROIT	CCGAGCAA	GGCTCGTT

FLIGHT	DNA FLIGHT NUMBER
ATLANTA - BOSTON	GCAGTCGG
ATLANTA - DETROIT	GCAGCCGA
BOSTON - CHICAGO	ACTGGGCT
BOSTON - DETROIT	ACTGCCGA
BOSTON - ATLANTA	ACTGACTT
CHICAGO - DETROIT	ATGTCCGA

Figura 13: DNA computing. Tale approccio ha permesso la risoluzione del problema del commesso viaggiatore, un tipico problema di complessità non polinomiale [60, 3]. Figure riprodotte da [62, 63].

te possa essere impiegato come un *gate AND/OR* programmabile, fissando uno dei tre input. Infatti modificando l'input A, si può impostare la funzionalità tra $B \text{ AND } C$ e $B \text{ OR } C$. La possibile combinazione di *inverter* e *majority gate* fornisce completezza logica all'architettura QCA.

Il settore più promettente per conseguire un significativo miglioramento delle prestazioni appare quello della computazione quantistica [65, 66, 67, 3] su cui si stanno concentrando notevoli finanziamenti e fondi, basti pensare alla *Quantum Technology Flagship* adottata in Europa ed ai notevoli investimenti di aziende come *Intel* o *Google*. In un computer quantistico, i bit classici "0" e "1" sono sostituiti da bit quantistici (o *qubit*,

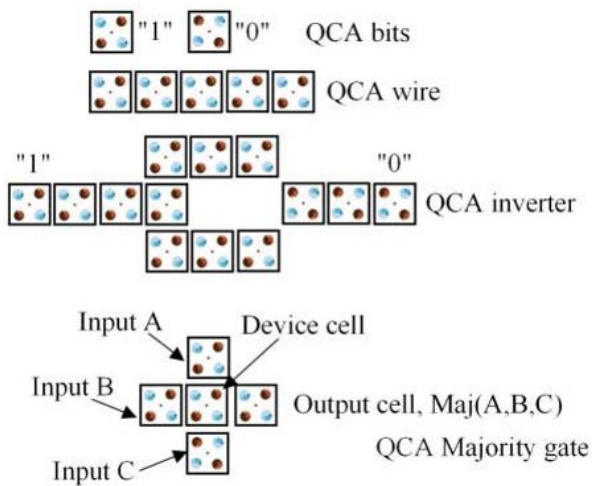


Figura 14: Elementi base della computazione con quantum cellular automata. [1, 3, 64].

vedasi Fig.15) che, come conseguenza delle leggi della fisica quantistica, possono assumere stati 0 o 1 o trovarsi in una combinazione lineare di essi rappresentabile sulla cosiddetta *sfera di Bloch*. Il vantaggio di tale approccio è il parallelismo intrinseco nell'utilizzo di *qubit*. Difatti, se un singolo qubit può valere uno, zero o una sovrapposizione di essi, due *qubit* possono trovarsi in una sovrapposizione quantistica di 4 stati (00 , 01 , 10 o 11) che diventano 8 per tre *qubits* e corrispondono a ben 2^N bit classici nel caso di N *qubit*. Quindi le capacità di un computer quantistico crescono esponenzialmente fornendo un elevato grado di parallelismo. Utilizzando *gate* quantistici corrispondenti ad operatori che agiscono sugli stati di input per generare quello di output, si è così dimostrata la possibilità di implementare algoritmi quantistici quale l'algoritmo di Shor per la fattorizzazione in numeri primi in un tempo polinomiale rispetto al numero di cifre e la capacità quindi di oltrepassare metodi crittografici RSA (Rivest–Shamir–Adleman). Nel 2001, tale algoritmo è stato implementato usando la risonanza magnetica nucleare [68].

Per implementare protocolli di computazione quantistica, bisogna innanzitutto dare ai *qubit* una rappresentazione fisica robusta, nella forma di sistemi a due stati. Rappresentazioni attrattive sono sistemi atomici a due livelli, fotoni o spin. Nell'interessante articolo di rassegna [66] si fa un quadro dettagliato della situazione al 2010 con una discussione su vantaggi e svantag-

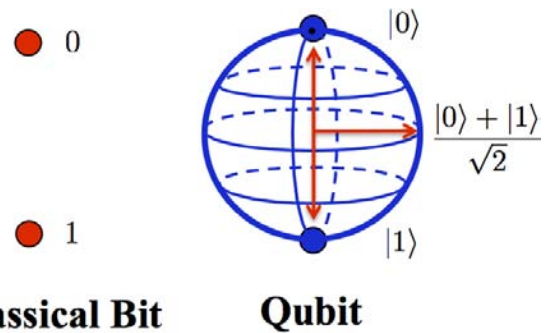


Figura 15: Confronto tra bit classico e qubit rappresentato sulla sfera di Bloch.

gi di tali diverse implementazioni. In generale, un aspetto cruciale riguarda la decoerenza del sistema (ed il suo tempo caratteristico) che comporta inevitabilmente una perdita di informazione. Complessivamente, le condizioni necessarie per implementare un computer quantistico sono riassunte nei famosi criteri di DiVincenzo [67]: scalabilità, possibilità di inizializzare il sistema, lunghi tempi di decoerenza, un set universale di *gate* quantistici e la capacità di misura del *qubit*. A questi poi ne sono stati aggiunti altri due per le *quantum communication*: interconvertibilità tra *qubit* fisici e possibilità di trasmettere fedelmente *qubit* volanti.

Nel settore della computazione quantistica, quantum dots e spin assumono nuovamente un ruolo chiave per implementare approcci allo stato solido, che rappresentano un'estensione obbligata rispetto a sistemi atomici isolati per questioni di scalabilità. I quantum dots sono interessanti per la possibilità di isolare dall'esterno il *qubit* codificato [69], inoltre possono essere realizzati su strutture 2D con configurazioni definite (es. doppi quantum dots accoppiati) ed elettrodi opportunamente posizionati per controllarne gli stati confinati. La codifica dell'informazione quantistica in *spin-qubit* in QDs è invece promettente per gli alti (rispetto agli *charge-qubit*) tempi di rilassamento dello spin dell'ordine dei ms ed incrementabili riducendo le interazioni spin-orbita ed iperfini ad esempio mediante l'utilizzo di campioni isotopicamente purificati [70]. Inoltre sono oggi stati dimostrati vari protocolli per inizializzazione, lettura e scrittura dello stato di spin mediante conversione di segnali da spin a carica ed utilizzo di campi elettrici, magnetici ed *electron spin resonance* [70]. Ad esempio, Petta et

al. hanno dimostrato la manipolazione coerente di spin di elettroni in sistemi a doppio quantum dot accoppiati utilizzando un QPC per la lettura dello stato ed agendo sui potenziali applicati agli elettrodi per portare inizialmente i due elettroni sullo stesso dot in modo da preparare uno stato di singoletto e poi separandoli per manipolarli, lasciarli evolvere e riportarli sullo stesso dot per misurare la probabilità di singoletto (Fig.16) [72]. Oltre allo spin di elettroni confinati elettrostaticamente, anche lo spin nucleare di un'impurezza donore può essere adoperato [71, 73], come ad esempio atomi di fosforo in matrice di silicio che (preparando campioni isotopicamente purificati) hanno consentito il conseguimento di eccellenti tempi di coerenza $>1s$ [74, 75].

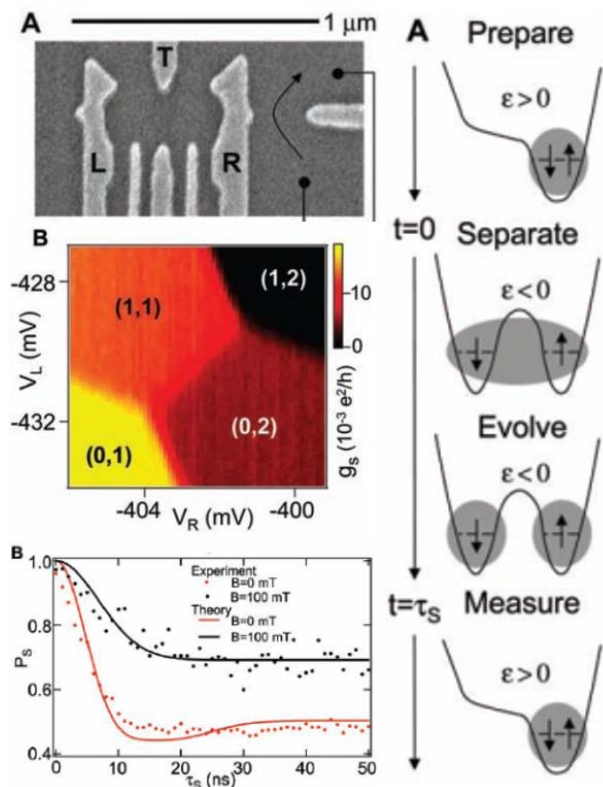


Figura 16: Manipolazione coerente di spin di elettroni in sistemi a doppio quantum dot [72].

Anche centri di colore NV (*nitrogen vacancy*) nel diamante possono essere impiegati per *spin-qubit* con lunghi tempi di coerenza (~ 1 ms per spin elettronico e >1 s per spin nucleare) anche a temperatura ambiente. Lo stato fondamentale di un centro NV è caratterizzato da uno stato di tripletto con sublivello $m_s = \pm 1$ due volte degenerare e frequenza di transizione tra $m_s = 0$ e $m_s = \pm 1$

di 2.87 GHz, che cade nel regime di frequenza di lavoro dei *superconducting qubit* cui il sistema può essere accoppiato. Inoltre, il centro di colore può essere eccitato tramite un laser ad uno stato eccitato che conserva m_s per inizializzare il sistema nello stato 0 a causa di una diversa efficienza del processo non radiativo di rilassamento. Di conseguenza, i centri di colore possono essere accoppiati sia a frequenze ottiche che alle microonde, per cui possono essere utilizzati come un'interfaccia quantistica tra sistemi ottici ed a stato solido (quali *superconducting qubit*) rendendo possibili studi quantistici tra centri NV distanti tra loro, l'interferenza quantistica tra due fotoni ottici polarizzati prodotti da due NV situati in campioni diversi di diamante e fenomeni di *quantum entanglement* tra un fotone ottico polarizzato e un NV qubit [76].

Recentemente, la combinazione di differenti eccitazioni fondamentali costituisce un nuovo trend per applicazioni in computazione quantistica, come premessa per lo sviluppo di tecnologie e protocolli quantistici ibridi [77, 78, 79]. Infatti, codificare l'informazione in diversi sistemi fisici può essere vantaggioso per superare le strette limitazioni in termini di scale temporali di decoerenza e capacità di processamento dell'informazione, che possono essere difficili da combinare assieme. A tal riguardo, un aspetto fondamentale è la capacità di raggiungere un regime di accoppiamento forte (*strong coupling*) tra le rispettive eccitazioni fondamentali nei diversi sistemi in modo da poter trasferire l'informazione tra essi. Recenti lavori dimostrano la capacità di ottenere una robusta ibridazione tra quanti di luce e diverse eccitazioni fondamentali con atomi intrappolati, *nitrogen vacancy centers, qubit* a superconduttore e impurezze di spin. In generale per conseguire un accoppiamento forte si utilizzano cavità risonanti o guide d'onda. Rispetto a sistemi di spin paramagnetici, una nuova direzione riguarda l'accoppiamento con sistemi ferro/ferri-magnetici ed onde di spin, che per la maggior densità di spin facilitano un accoppiamento forte [79, 80]. Per implementare protocolli di trasporto a lunga distanza di *spin-qubit* possono essere impiegate come *quantum bus* anche altre onde viaggianti come le onde acustiche di superficie (SAW). Infine recenti studi stanno investigando i potenziali

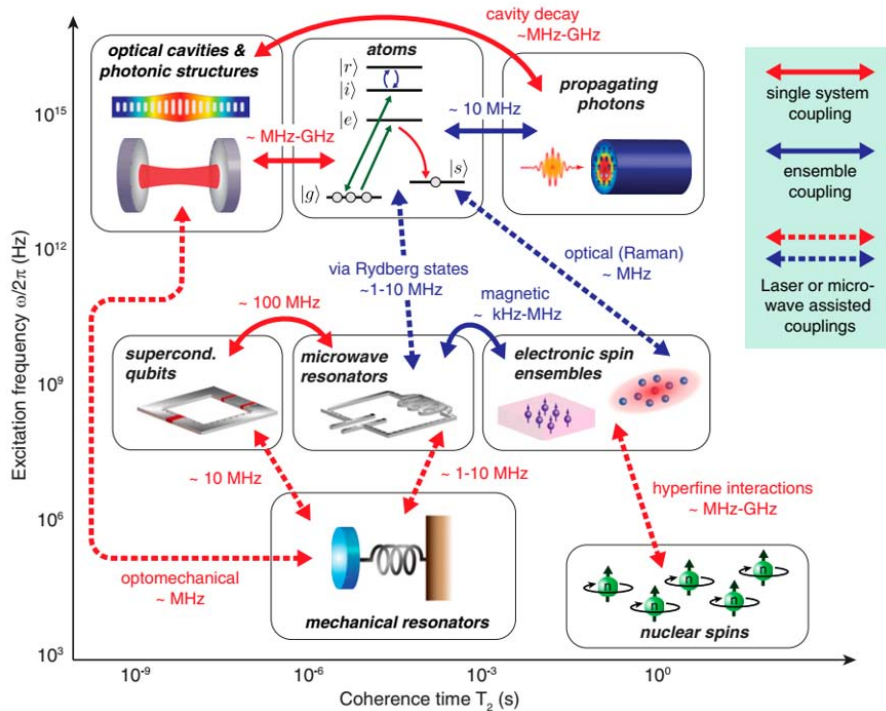


Figura 17: Panoramica dei sistemi quantistici ibridi (HQS, acronimo di Hybrid Quantum System). Il diagramma mostra una selezione di sistemi fisici che rappresentano i componenti di HQS con diverse funzionalità. I singoli sistemi sono posizionati nel diagramma in base alle loro frequenze di eccitazione caratteristiche (asse verticale) e ai tempi di coerenza (asse orizzontale). Le frecce indicano i possibili meccanismi di accoppiamento e le corrispondenti forze di accoppiamento che possono essere realisticamente ottenute. Le frecce rosse e blu rappresentano l'accoppiamento tra singoli sistemi e l'accoppiamento a/e tra insiemi, rispettivamente. Gli accoppiamenti rappresentati da linee tratteggiate sono assistiti da laser o microonde per colmare l'apparente disallineamento delle energie di eccitazione [77].

vantaggi dell'utilizzo di isolanti topologici per implementare una *topologically-protected quantum computation*.

Conclusioni

In conclusione, l'approccio classico alla (nano)elettronica evidenzia importanti limiti concettuali e tecnologici per la continuazione del processo di miniaturizzazione ed un ulteriore incremento delle prestazioni dei dispositivi. Tuttavia, nuove architetture e paradigmi si affacciano all'orizzonte per lo sviluppo delle tecnologie future.



[1] G. Maruccio, R. Cingolani and R. Rinaldi: "Projecting the nanoworld: Concepts, results and perspectives of molecular electronics", *J. Mater. Chem.*, **14** (2004) 542-554.

[2] S. Kumar, S. Karmakar, A. Bramanti, R. Rinaldi and G. Maruccio: *Nanofabrication for Molecular Scale Devices*. In Tech d.o.o., 2011 ().

[3] G. Maruccio: *Physics of Nanostructures - Lecture notes*. <http://www.omnics.it/home/teachingmethods/>, 2008-2019 ().

[4] F. Schwierz: "Graphene transistors", *Nature nanotechnology*, **5** (2010) 487-496.

[5] <https://www.colleaga.org/article/moores-law>

[6] G. He, L. Zhu, Z. Sun, Q. Wan and L. Zhang: "Integrations and challenges of novel high-k gate stacks in advanced CMOS technology", *Progress in Materials Science*, **56** (2011) 475-572.

[7] J. Robertson: "High dielectric constant gate oxides for metal oxide Si transistors", *Rep. Prog. Phys.*, **69** (2006) 327.

[8] G. D. Wilk, R. M. Wallace and J. Anthony: "High-k gate dielectrics: Current status and materials properties considerations", *J. Appl. Phys.*, **89** (2001) 5243-5275.

[9] J. Robertson: "High dielectric constant oxides", *The European Physical Journal Applied Physics*, **28** (2004) 265-291.

[10] N. Izyumskaya, Y. Alivov and H. Morkoc: "Oxides, oxides, and more oxides: high-k oxides, ferroelectrics, ferromagnetics, and multiferroics", *Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences*, **34** (2009) 89-179.

[11] G. Maruccio and R. Wiesendanger: *Scanning Tunneling Spectroscopy of Semiconductor Quantum Dots and Nanocrystals, Quantum Materials, Lateral Semiconductor Nanostructures, Hybrid Systems and Nanocrystals*. , 2010 ().

[12] G. Maruccio, M. Janson, A. Schramm, C. Meyer, T. Matsui, C. Heyn, W. Hansen, R. Wiesendanger, M. Rontani and E. Molinari: "Correlation effects in wave function mapping of molecular beam epitaxy grown quantum dots", *Nano Lett.*, **7** (2007) 2701-2706.

[13] G. Maruccio, C. Meyer, T. Matsui, D. V. Talapin, S. G. Hickey, H. Weller and R. Wiesendanger: "Wave-function Mapping of Immobilized InP Semiconductor Nanocrystals", *Small*, **5** (2009) 808-812.

- [14] D. R. Yennie: "INTEGRAL QUANTUM HALL-EFFECT FOR NONSPECIALISTS", *Reviews of Modern Physics*, **59** (1987) 781-824.
- [15] H. L. Stormer: "Nobel Lecture: The fractional quantum Hall effect", *Reviews of Modern Physics*, **71** (1999) 875-889.
- [16] Y. Aharonov and D. Bohm: "Significance of Electromagnetic Potentials in the Quantum Theory", *Physical Review*, **115** (1959) 485-491.
- [17] P. Roulleau, F. Portier, P. Roche, A. Cavanna, G. Faini, U. Gennser and D. Mailly: "Direct measurement of the coherence length of edge states in the integer quantum hall regime", *Phys. Rev. Lett.*, **100** (2008) 126802.
- [18] I. Neder, M. Heiblum, Y. Levinson, D. Mahalu and V. Umansky: "Unexpected behavior in a two-path electron interferometer", *Phys. Rev. Lett.*, **96** (2006) 016804.
- [19] S. Datta: *Electronic transport in mesoscopic systems*. Cambridge university press, 1997 ().
- [20] M. Büttiker, A. Prêtre and H. Thomas: "Dynamic conductance and the scattering matrix of small conductors", *Phys. Rev. Lett.*, **70** (1993) 4114.
- [21] R. Landauer: "Spatial variation of currents and fields due to localized scatterers in metallic conduction", *IBM J. Res. Dev.*, **1** (1957) 223-231.
- [22] B. Van Wees, H. Van Houten, C. Beenakker, J. G. Williamson, L. Kouwenhoven, D. Van der Marel and C. Foxon: "Quantized conductance of point contacts in a two-dimensional electron gas", *Phys. Rev. Lett.*, **60** (1988) 848.
- [23] D. Wharam, T. Thornton, R. Newbury, M. Pepper, H. Ahmed, J. Frost, D. Hasko, D. Peacock, D. Ritchie and G. Jones: "One-dimensional transport and the quantisation of the ballistic resistance", *Journal of Physics C: Solid State Physics*, **21** (1988) L209.
- [24] H. Ohnishi, Y. Kondo and K. Takayanagi: "Quantized conductance through individual rows of suspended gold atoms", *Nature*, **395** (1998) 780-783.
- [25] R. Hanson, L. P. Kouwenhoven, J. R. Petta, S. Tarucha and L. M. K. Vandersypen: "Spins in few-electron quantum dots", *Reviews Of Modern Physics*, **79** (2007) 1217-1265.
- [26] A. Aviram and M. A. Ratner: " ", *Chem. Phys. Lett.*, **29** (1974) .
- [27] R. Rinaldi and G. Maruccio: *Molecular Electronics*. John Wiley and Sons, Inc., 2006 ().
- [28] B. C. R.M.Metzger, U. Hopfner, M. V. Lakshmikantham, D. Vuillaume, T. Kawai, X. Wu, H. , T. V. H. Tachibana, H. Sakurai, J. W. Baldwin, C. Hosch, M. P. Cava, L. Brehmer and G. J. and Ashwell: "Unimolecular Electrical rectification in Hexadecylquinolinium Tricyanoquinodimethanide", *J. Am. Chem.Soc.*, **119** (1997) 10455-10466.
- [29] J. Park, A. N. Pasupathy, J. I. Goldsmith, C. Chang, Y. Yaish, J. R. Petta, M. Rinkoski, J. P. Sethna, H. D. Abruña, P. L. McEuen and D. C. Ralph: "Coulomb blockade and the Kondo effect in single-atom transistors", *Nature*, **417** (2002) 722-725.
- [30] G. Maruccio, P. Visconti, V. Arima, S. D'Amico, A. Biasco, E. D'Amone, R. Cingolani, R. Rinaldi, S. Masiero, T. Giorgi and G. Gottarelli: "Field effect transistor based on a modified DNA base", *Nano Lett.*, **3** (2003) 479-483.
- [31] G. Maruccio, A. Biasco, P. Visconti, A. Bramanti, P. P. Pompa, F. Calabi, R. Cingolani, R. Rinaldi, S. Corni, R. Di Felice, E. Molinari, M. R. Verbeet and G. W. Canters: "Towards protein field-effect transistors: Report and model of prototype", *Adv. Mater.*, **17** (2005) 816-822.
- [32] A. H. Castro Neto, F. Guinea, N. M. R. Peres, K. S. Novoselov and A. K. Geim: "The electronic properties of graphene", *Reviews of Modern Physics*, **81** (2009) 109-162.
- [33] A. K. Geim and K. S. Novoselov: "The rise of graphene", *Nat. Mater.*, **6** (2007) 183-191.
- [34] Y.-M. Lin, H.-Y. Chiu, K. A. Jenkins, D. B. Farmer, P. Avouris and A. Valdes-Garcia: "Dual-Gate Graphene FETs With fT of 50 GHz", *Electron Device Letters, IEEE*, **31** (2010) 68-70.
- [35] A. Javey, J. Guo, Q. Wang, M. Lundstrom and H. J. Dai: "Ballistic carbon nanotube field-effect transistors", *Nature*, **424** (2003) 654-657.
- [36] J. Appenzeller, J. Knoch, V. Derycke, R. Martel, S. Wind and P. Avouris: "Field-modulated carrier transport in carbon nanotube transistors", *Phys. Rev. Lett.*, **89** (2002) art. no.-126801.
- [37] S. J. Tans, A. R. M. Verschueren and C. Dekker: "Room-temperature transistor based on a single carbon nanotube", *Nature*, **393** (1998) 49-52.
- [38] A. Bachtold, P. Hadley, T. Nakanishi and C. Dekker: "Logic circuits with carbon nanotube transistors", *Science*, **294** (2001) 1317-1320.
- [39] Y. Huang, X. F. Duan, Y. Cui, L. J. Lauhon, K. H. Kim and C. M. Lieber: "Logic gates and computation from assembled nanowire building blocks", *Science*, **294** (2001) 1313-1317.
- [40] D. Waldmann, J. Jobst, F. Speck, T. Seyller, M. Krieger and H. B. Weber: "Bottom-gated epitaxial graphene", *Nat. Mater.*, **10** (2011) 357-360.
- [41] L. Liao, Y.-C. Lin, M. Bao, R. Cheng, J. Bai, Y. Liu, Y. Qu, K. L. Wang, Y. Huang and X. Duan: "High-speed graphene transistors with a self-aligned nanowire gate", *Nature*, **467** (2010) 305-308.
- [42] I. Meric, M. Y. Han, A. F. Young, B. Ozyilmaz, P. Kim and K. L. Shepard: "Current saturation in zero-bandgap, top-gated graphene field-effect transistors", *Nature nanotechnology*, **3** (2008) 654-659.
- [43] S. Bae et al.: "Roll-to-roll production of 30-inch graphene films for transparent electrodes", *Nature Nanotechnol.*, **5** (2010) 574-578.
- [44] M. C. Lemme, T. J. Echtermeyer, M. Baus and H. Kurz: "A graphene field-effect device", *Electron Device Letters, IEEE*, **28** (2007) 282-284.
- [45] X. Li, X. Wang, L. Zhang, S. Lee and H. Dai: "Chemically derived, ultrasmooth graphene nanoribbon semiconductors", *Science*, **319** (2008) 1229-1232.

- [46] K. S. Novoselov, A. Mishchenko, A. Carvalho and A. H. C. Neto: "2D materials and van der Waals heterostructures", *Science*, **353** (2016) 7.
- [47] https://www.theregister.co.uk/2014/11/10/kryders_law_of_ever_cheaper_storage_disproven/?page=2
- [48] C. Chappert, A. Fert and F. N. Van Dau: "The emergence of spin electronics in data storage", *Nat. Mater.*, **6** (2007) 813-823.
- [49] G. Binasch, P. Grünberg, F. Saurenbach and W. Zinn: "Enhanced magnetoresistance in layered magnetic structures with antiferromagnetic interlayer exchange", *Phys. Rev. B*, **39** (1989) 4828.
- [50] M. N. Baibich, J. M. Broto, A. Fert, F. N. Van Dau, F. Petroff, P. Eitenne, G. Creuzet, A. Friederich and J. Chazelas: "Giant Magnetoresistance of (001)Fe/(001)Cr Magnetic Superlattices", *Phys. Rev. Lett.*, **61** (1988) 2472.
- [51] T. Chen, R. K. Dumas, A. Eklund, P. K. Muduli, A. Houshang, A. A. Awad, P. Dürrenfeld, B. G. Malm, A. Rusu and J. Åkerman: "Spin-Torque and Spin-Hall Nano-Oscillators", *Proceedings of the IEEE*, **104** (2016) 1919-1945.
- [52] H. Béa, M. Gajek, M. Bibes and A. Barthélémy: "Spintronics with multiferroics", *Journal of Physics: Condensed Matter*, **20** (2008) 434221.
- [53] L. W. Martin, S. P. Crane, Y. H. Chu, M. B. Holcomb, M. Gajek, M. Huijben, C. H. Yang, N. Balke and R. Ramesh: "Multiferroics and magnetoelectrics: thin films and nanostructures", *Journal of Physics: Condensed Matter*, **20** (2008) 434220.
- [54] M. Bibes and A. Barthélémy: "Towards a magnetoelectric memory", *Nat. Mater.*, **7** (2008) 425-426.
- [55] G. D. Harzmann, R. Frisenda, H. S. J. van der Zant and M. Mayor: "Single-Molecule Spin Switch Based on Voltage-Triggered Distortion of the Coordination Sphere", *Angewandte Chemie International Edition*, **54** (2015) 13425-13430.
- [56] G. Maruccio: "Spintronics at the Molecular Scale—Progresses and Opportunities", *Journal of Spintronics and Magnetic Nanomaterials*, **1** (2012) 1-8.
- [57] J. J. Parks et al.: "Mechanical Control of Spin States in Spin-1 Molecules and the Underscreened Kondo Effect", *Science*, **328** (2010) 1370-1373.
- [58] <http://www.federica.unina.it/ingegneria/ricerca-operativa-ing-2/teoria-complessita-computazionale/>
- [59] https://it.wikipedia.org/wiki/Classi_di_complessità_P_e_NP
- [60] L. M. Adleman: "Molecular Computation of Solutions to Combinatorial Problems", *Science*, **266** (1994) 1021-1024.
- [61] https://en.wikipedia.org/wiki/DNA_computing
- [62] <https://theconversation.com/fr/topics/dna-computing-19965>
- [63] <https://fossbytes.com/dna-computer/>
- [64] C. S. Lent, B. Isaksen and M. Lieberman: "Molecular quantum-dot cellular automata", *J. Am. Chem. Soc.*, **125** (2003) 1056-1063.
- [65] C. H. Bennett and D. P. DiVincenzo: "Quantum information and computation", *Nature*, **404** (2000) 247-255.
- [66] T. D. Ladd, F. Jelezko, R. Laflamme, Y. Nakamura, C. Monroe and J. L. O'Brien: "Quantum computers", *Nature*, **464** (2010) 45-53.
- [67] D. P. DiVincenzo: "The Physical Implementation of Quantum Computation", *Fortschritte der Physik*, **48** (2000) 771-783.
- [68] L. M. K. Vandersypen, M. Steffen, G. Breyta, C. S. Yannoni, M. H. Sherwood and I. L. Chuang: "Experimental realization of Shor's quantum factoring algorithm using nuclear magnetic resonance", *Nature*, **414** (2001) 883-887.
- [69] D. Loss and D. P. DiVincenzo: "Quantum computation with quantum dots", *Physical Review A*, **57** (1998) 120-126.
- [70] R. Hanson, L. P. Kouwenhoven, J. R. Petta, S. Tarucha and L. M. K. Vandersypen: "Spins in few-electron quantum dots", *Reviews Of Modern Physics*, **79** (2007) 1217-1265.
- [71] B. E. Kane: "A silicon-based nuclear spin quantum computer", *Nature*, **393** (1998) 133-137.
- [72] J. R. Petta, A. C. Johnson, J. M. Taylor, E. A. Laird, A. Yacoby, M. D. Lukin, C. M. Marcus, M. P. Hanson and A. C. Gossard: "Coherent manipulation of coupled electron spins in semiconductor quantum dots", *Science*, **309** (2005) 2180-2184.
- [73] J. J. Pla, K. Y. Tan, J. P. Dehollain, W. H. Lim, J. J. L. Morton, D. N. Jamieson, A. S. Dzurak and A. Morello: "A single-atom electron spin qubit in silicon", *Nature*, **489** (2012) 541-545.
- [74] J. T. Muhonen, J. P. Dehollain, A. Laucht, F. E. Hudson, R. Kalra, T. Sekiguchi, K. M. Itoh, D. N. Jamieson, J. C. McCallum, A. S. Dzurak and A. Morello: "Storing quantum information for 30 seconds in a nanoelectronic device", *Nature Nanotechnology*, **9** (2014) 986-991.
- [75] M. Veldhorst, J. C. C. Hwang, C. H. Yang, A. W. Leenstra, B. de Ronde, J. P. Dehollain, J. T. Muhonen, F. E. Hudson, K. M. Itoh, A. Morello and A. S. Dzurak: "An addressable quantum dot qubit with fault-tolerant control-fidelity", *Nature Nanotechnology*, **9** (2014) 981-985.
- [76] G.-Q. Liu, X. Feng, N. Wang, Q. Li and R.-B. Liu: "Coherent quantum control of nitrogen-vacancy center spins near 1000 kelvin", *Nature Communications*, **10** (2019) 1344.
- [77] G. Kurizki, P. Bertet, Y. Kubo, K. Mølmer, D. Petrosyan, P. Rabl and J. Schmiedmayer: "Quantum technologies with hybrid systems", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112** (2015) 3866.
- [78] Z.-L. Xiang, S. Ashhab, J. Q. You and F. Nori: "Hybrid quantum circuits: Superconducting circuits interacting with other quantum systems", *Reviews of Modern Physics*, **85** (2013) 623-653.

- [79] A. Leo, S. Rizzato, A. G. Monteduro and G. Maruccio: *Strong Coupling in Cavity Magnonics*. Jenny Stanford Publishing, 2019 ().
- [80] A. Leo, A. G. Monteduro, S. Rizzato, L. Martina and G. Maruccio: "Identification and time-resolved study of YIG spin wave modes in a MW cavity in strong coupling regime", *ArXiv*, (2019) submit/2660257.



Anna Grazia Monteduro: Ricercatrice presso il Dipartimento di Matematica e Fisica dell'Università del Salento, associata al CNR-Istituto di Nanotecnologia di Lecce e membro del gruppo di ricerca Omnics. Nella sua attività di ricerca si occupa di nanoelettronica, spintronica e nanomagnetismo, sensoristica e materiali funzionali.

Silvia Rizzato: Ricercatrice presso il Dipartimento di Matematica e Fisica dell'Università del Salento, associata al CNR-Istituto di Nanotecnologia di Lecce e membro del gruppo di ricerca Omnics. Nella sua attività di ricerca si occupa di spintronica, sensoristica, litografia e dispositivi ad onde acustiche superficiali

Giuseppe Maruccio: Professore Associato presso il Dipartimento di Matematica e Fisica dell'Università del Salento ed associato al CNR-Istituto di Nanotecnologia di Lecce, dirige il gruppo di ricerca Omnics e si occupa di spintronica e nanomagnetismo, nanoelettronica, biosensori e lab on a chip, microscopia a scansione. GM è stato finanziato su vari bandi competitivi (UE, FIRB, PRIN, FISR e MAE), ed anche da aziende (IBM, Ekuberg Pharma s.r.l., Sensichips).

Nanotecnologie per la medicina

Giuseppe Maruccio, Elisabetta Primiceri, Maria Serena Chiriaco

Omnics Research Group, Dipartimento di Matematica e Fisica (Università del Salento) and CNR-Istituto di Nanotecnologia

L'impatto delle nanotecnologie è già notevole su numerosi settori. Grazie ad un approccio interdisciplinare, anche il settore biomedicale può beneficiare in particolare su due fronti: (1) diagnostico, grazie alla miniaturizzazione ed integrazione di componenti sensoristiche e microfluidiche in lab on chip; (2) terapeutico, grazie alla disponibilità di nanomateriali e nanovettori per abilitare nuovi approcci farmaceutici, drug delivery e riprogrammazione cellulare.

Introduzione

La scienza moderna è tipicamente (talvolta eccessivamente) caratterizzata da un elevato grado di specializzazione disciplinare. Sotto tale aspetto, le nanoscienze e le nanotecnologie sono in controtendenza. Infatti sulla nanoscala, si incontrano ed interagiscono elementi ed aspetti fondamentali che caratterizzano fisica, chimica e biologia molecolare. Hanno dimensioni nanometriche i mattoni fondamentali della vita (DNA e proteine), è questa la scala molecolare, ma qui si evidenziano anche aspetti fondamentali della fisica quantistica. Di conseguenza, le nanoscienze assumono un aspetto interdisciplinare, in cui scienziati di diversa estrazione si trovano ad integrare, talvolta con la necessità di definire e condividere un linguaggio comune, per progettare

nuovi esperimenti e comprendere più in profondità il mondo che ci circonda e la natura. Inoltre, tali conoscenze possono essere proficuamente messe a frutto per conseguire avanzamenti in campo medico o sviluppare nuove tecnologie col contributo anche di medici e ingegneri. Le applicazioni delle nanotecnologie in ambito medico costituiscono forse l'esempio più concreto di interdisciplinarietà e sono l'oggetto di questo contributo. In particolare ci si focalizzerà su due direzioni distinte per diagnosi e terapia.

Nanotecnologie per la diagnostica

Una diagnosi precoce ed accurata è un prerequisito essenziale per un adeguato trattamento. A tal fine, le attuali procedure prevedono il ricorso ad ospedali e laboratori specializzati in cui i pazienti vengono sottoposti ad avanzati metodi di indagine (es. radiografie e TAC, risonanza magnetica, o tomografia a emissione di positroni (PET)) o vengono loro prelevati campioni (quali sangue, urine o biopsie) su cui eseguire indagini cliniche. In entrambi i casi, si impiegano strumentazioni avanzate e personale altamente specializzato, che comportano un aumento dei costi. I recenti progressi nel settore delle nano(micro)-tecnologie, la miniaturizzazione dei sensori e la loro implementazione in microarray, inclusa la possibilità di integrare componenti microfluidici

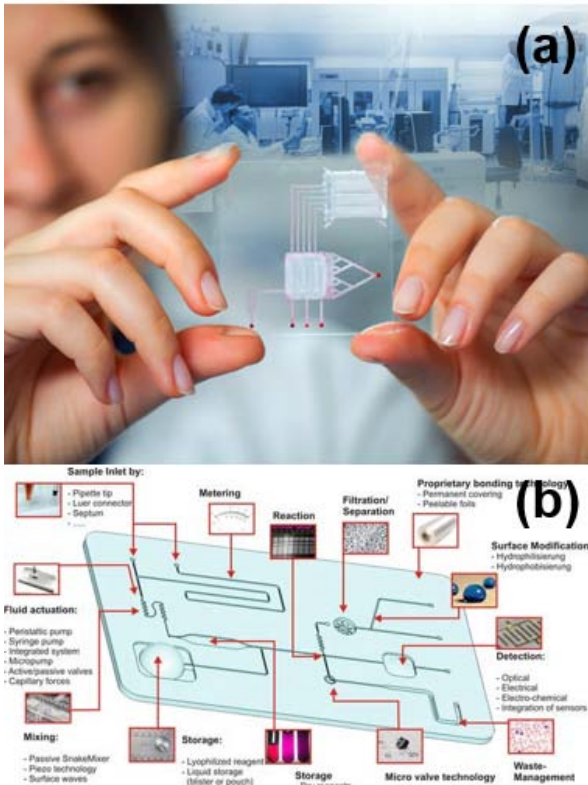


Figura 1: (a) Il concetto di lab on chip: un intero laboratorio analisi miniaturizzato su un chip di pochi centimetri quadrati con (b) componenti e moduli per iniezione, gestione e pretrattamento del campione e un array di sensori per la rilevazione degli analiti o il monitoraggio dei processi di interesse. Adattata da [5].

per il trattamento su chip dei campioni [1, 2] ha consentito notevoli progressi con lo sviluppo di piattaforme μ TAS (micro-total-analysis-systems) e lab on chip in cui le procedure di analisi possono essere automatizzate in modo da avere una rapida risposta dopo l'inserimento del campione biologico eseguendo tutti i passi necessari in tali laboratori di analisi miniaturizzati al livello di pochi centimetri quadrati (Fig.1) [1].

In un microarray (Fig.2) inoltre è possibile conseguire un elevato grado di parallelizzazione, cioè eseguire in parallelo un gran numero di analisi su più campioni da più pazienti oppure di marcatori/indicatori diversi per lo stesso paziente. Nel primo caso è quindi possibile velocizzare i tempi di risposta. Nel secondo, invece, l'elevata mole di dati ottenuta consente di ricavare un quadro chiaro, potremmo dire una vera e propria "impronta digitale", della patologia rendendo possibile una stratificazione del paziente, cioè individuare la sottoclasse cui appartiene per-

mettendo una terapia personalizzata, concetto su cui torneremo successivamente. Si prospetta così una rivoluzione in ambito diagnostico grazie specialmente ai progressi in due tecnologie abilitanti: nella sensoristica e nella microfluidica.

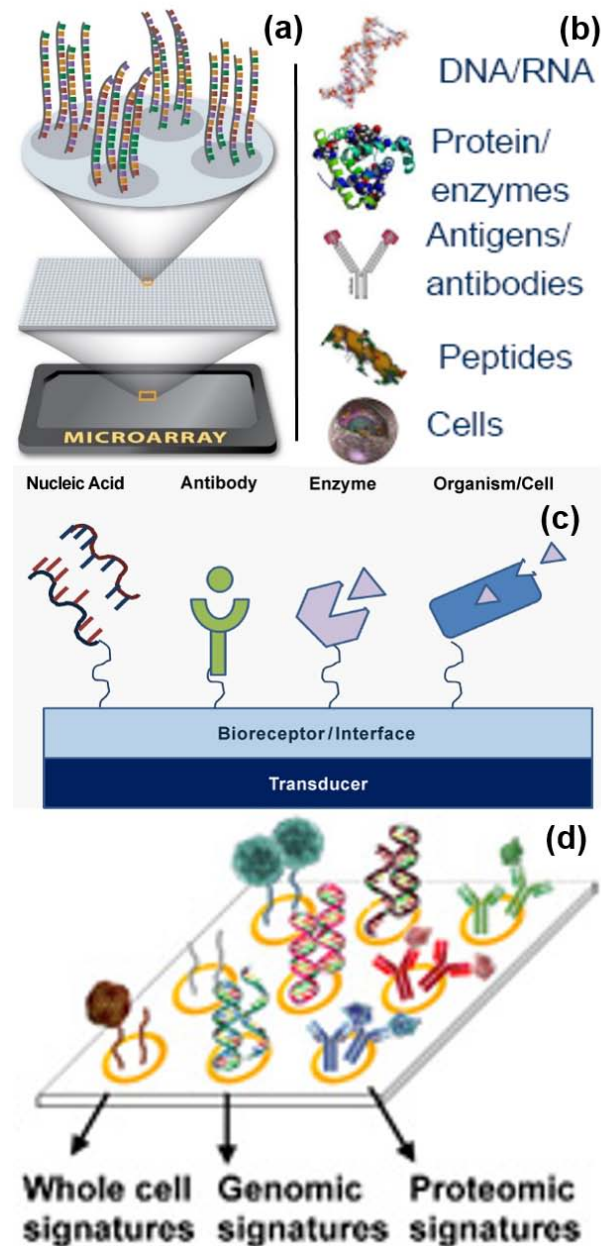


Figura 2: (a) Un microarray è una matrice che presenta un numero elevato di sensori che possono essere funzionalizzati con diversi tipi di sonde molecolari (acidi nucleici, proteine, enzimi, anticorpi ma anche cellule e tessuti) (b) immobilizzate su trasduttori (c) per la rilevazione di dati di natura genomica, proteomica o su processi cellulari come proliferazione, metabolismo, ecc. (d). Adattata da [6].

Un biosensore è un dispositivo per la rilevazione di un analita che combina un componente

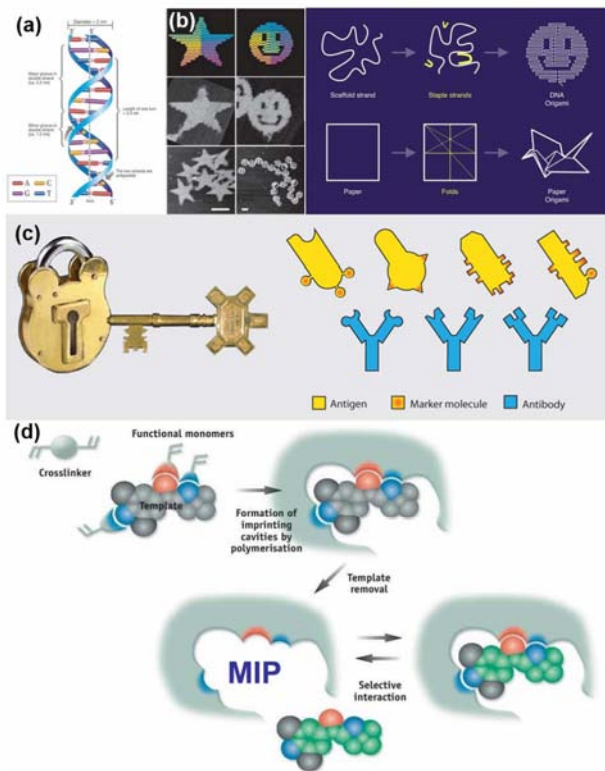


Figura 3: (a) Doppia elica di DNA con ibridazione tra basi di adenina-timina e citosina-guanina. (b) Tale processo naturale è stato recentemente sfruttato ed ingegnerizzato per la creazione di pattern controllati, chiamati DNA origami, per la loro analogia con l'arte di piegare la carta. (c) Riconoscimento tra anticorpi ed antigeni alla base della risposta immunitaria negli organismi viventi. Si tratta di un processo generalmente altamente specifico che può esser paragonato all'associazione univoca tra chiave e serratura. (d) Schema di un polimero a stampo molecolare (MIP) formato in seguito a polimerizzazione in presenza di un analita (template) da riconoscere in modo da creare nel film polimerico cavità con dimensione e gruppi funzionali opportunamente posti per rilevare l'analita di interesse. Adattata da [8, 9, 10].

biologico con un trasduttore fisico-chimico [3]. I biosensori possono esser classificati in vari modi a seconda della tipologia di questi due componenti oppure del luogo di utilizzo (*in vitro*, *in vivo*, *point of care*) [1]. Oltre alle usuali caratteristiche che si richiedono ad un qualunque sensore (quali accuratezza, precisione, sensibilità, riproducibilità e tempi di risposta veloci), nel caso di un biosensore si vuole anche un'elevata specificità, intesa come la capacità di rilevare solo l'analita di interesse senza interferenze causate dalla presenza di

altri elementi quali altre molecole o cellule nella matrice del campione da analizzare. Determinante nel definire la specificità, è il componente biologico (anche detto elemento di riconoscimento o sonda molecolare) in quanto tramite della trasduzione del segnale dal mondo bio-molecolare a quello chimico-fisico al fine di indurre una variazione misurabile nella risposta del trasduttore. I componenti biologici impiegati possono essere acidi nucleici come singole eliche di DNA o aptameri (acidi nucleici capaci di legarsi ad una specifica molecola o ad una proteina), antigeni o anticorpi, peptidi, enzimi, cellule o addirittura tessuti [1].

Nel processo di riconoscimento, sono importanti le capacità di auto-organizzazione. Ad esempio, una catena di DNA è capace di riconoscere in modo specifico una catena complementare (in termini di coppie adenina-timina, citosina-guanina) e non legarsi ad altre che presentano variazioni di sequenza/basi rispetto ad essa (Fig.3a). Questo processo naturale, che è alla base della genetica, è stato sfruttato recentemente per lo sviluppo di metodi di litografia molecolare [7] o la creazione dei cosiddetti DNA origami [8], basati sull'ingegnerizzazione di apposite catene di acidi nucleici per indurre un loro piegamento controllato (come si fa con un foglio di carta negli origami) così da formare apposite strutture nanometriche (Fig.3b). In modo analogo, gli anticorpi sono capaci di riconoscere e legarsi in modo specifico a determinati antigeni con un meccanismo univoco che è alla base della risposta immunitaria negli organismi viventi e si può paragonare ad un sistema chiave-serratura (Fig.3c). Più recentemente, sono stati sviluppati anche dei polimeri a stampo molecolare [11, 10] in grado di eseguire una funzione simile ma senza avere le limitazioni degli anticorpi in termini di costi e stabilità (Fig.3d). Questo è possibile eseguendo il processo di polimerizzazione in presenza dell'analita perché in tal modo i gruppi funzionali presenti nei monomeri si distribuiscono in modo tale da legarsi per affinità chimica ai gruppi presenti nell'analita, che viene inglobato in una matrice da cui può essere rimosso per risciacquo lasciando così la sua impronta disponibile per interagire specificamente in caso di riesposizione ad esso.

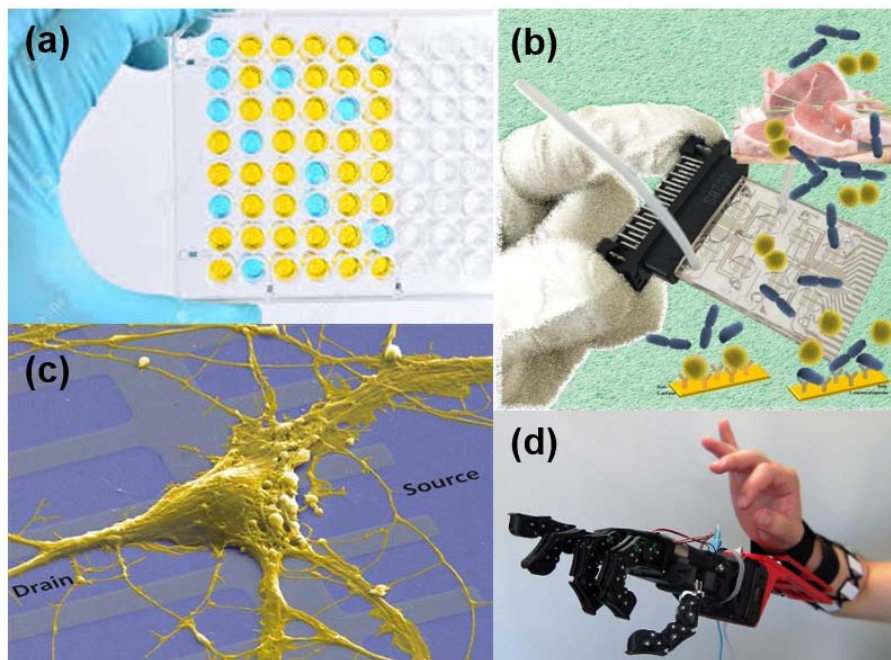


Figura 4: (in alto) due diversi approcci di trasduzione: (a) uno colorimetrico basato sul cambiamento di colore indotto in caso di presenza dell'analita ricercato e (b) uno di tipo elettrico, utilizzato nei laboratori del nostro gruppo e basato su variazioni dell'impedenza in seguito al riconoscimento/immobilizzazione dell'analita sugli elettrodi funzionalizzati, ad esempio, con un anticorpo. (c) interfaccia tra un neurone e degli elettrodi e (d) applicazione di lettura e riconoscimento di segnali nervosi per controllare bracci robotici e protesi. Adattata da [12, 13, 14, 15].

Per la trasduzione del segnale, sono possibili diversi approcci basati su sensori che rilevano cambiamenti di massa/meccanici, elettrici/elettrochimici, ottici (fluorescenza, assorbimento, risonanza plasmonica di superficie) ed altri ancora [1]. A seconda dell'applicazione e delle caratteristiche richieste, le diverse strategie possono avere propri vantaggi e limiti. Gli approcci colorimetrici, ad esempio, basati su cambiamenti di colore, possono essere facilmente leggibili ad occhio nudo, dando così una risposta rapida (positiva/negativa), ma che può essere difficilmente quantificabile. Spesso si usano invece tecniche basate su fluorescenza ed appositi marcatori fluorescenti che però contribuiscono all'aumento dei costi. Tecniche prive di marcatori (*label free*) possono così essere preferibili quando in grado di fornire sensibilità sufficienti. Altre volte, marcatori possono essere utili anche per altri fini (oltre alla lettura), come, ad esempio, l'impiego di particelle magnetiche per la concentrazione/separazione dell'analita dal campione di partenza mediante l'applicazione di un campo magnetico [16]. Sebbene la proprietà fisica misurata possa variare, in ultima analisi, si giunge però sempre a convertirla in un segnale elettrico facilmente interfacciabile e processabile. Motivo per cui tecniche di trasduzione elettriche o elettrochimiche, come quella basata su variazioni di impedenza, che usiamo spesso nel nostro gruppo, possono essere convenienti (Fig.4)

[4, 17, 18, 19].

In tale ambito, è rilevante menzionare anche gli sforzi effettuati per connettere neuroni ed in generale il mondo cellulare, basato su trasferimento di segnali mediante canali ionici, con quello dell'elettronica basato sul passaggio di correnti elettriche costituite da elettroni o al più lacune nel caso di utilizzo di semiconduttori drogati p. Tale interfaccia neuroelettronica può consentire, ad esempio, di intervenire in caso di lesioni, leggendo i segnali nervosi, interpretandoli ed impiegandoli, ad esempio, per il controllo di protesi, con notevoli benefici per i pazienti (Fig.4) [15].

Lo sviluppo recente e l'integrazione di moduli microfluidici può consentire poi l'automazione dei processi diagnostici mediante il pretrattamento del campione biologico così da ottenere una separazione e selezione della componente da analizzare prima di consegnarla al modulo sensoristico [2]. La scala ridotta dei chip ha notevoli conseguenze a tal riguardo. Innanzitutto va sottolineato come il regime di flusso diventi laminare (Fig.5) in quanto il numero di Reynolds (parametro fisico che lo distingue dal regime turbolento) con la miniaturizzazione tende a diminuire [1]. Tale fenomeno consente un maggior controllo dei campioni iniettati e, ad esempio, l'implementazione di tecniche di separazione basate su processi diffusivi spontanei o processi indotti da forze di tipo elettrico (elettroforesi e

dielettroforesi), magnetico o acustico per citare alcune possibilità [1].

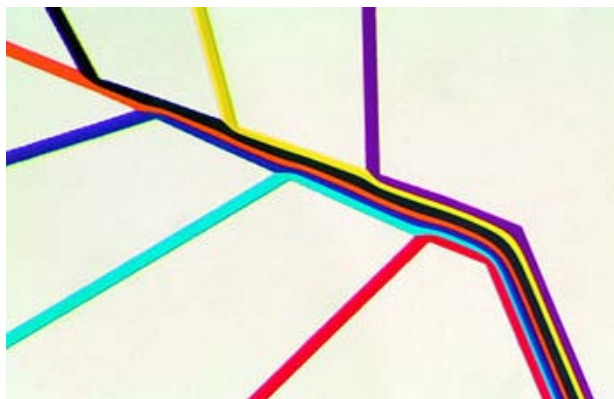


Figura 5: Regime laminare in un dispositivo microfluidico. I flussi colorati provenienti dai diversi canali non si intersecano ed i loro percorsi sono predicibili. Adattata da [21].

In questo modo, si possono, ad esempio, isolare cellule rare (quali le cellule tumorali circolanti) da un campione biologico, ma anche altri marcatori circolanti (come DNA o esosomi), per consentire l'implementazione di una cosiddetta biopsia liquida che presenta notevoli vantaggi [20]. Difatti, oggi si impiegano biopsie tradizionali per determinare meglio la patologia e la terapia da prescrivere, tuttavia questa tecnica è invasiva per il paziente, che, come nel caso dei tumori, può essere fortemente debilitato, per cui per motivi etici e non solo, non è un approccio ripetibile più volte nel tempo. Restando all'esempio del cancro, il tumore può però evolversi, cambiare e rendere non più efficace la terapia prescelta. Sarebbe quindi importante per il medico avere a disposizione un metodo diagnostico che consenta di seguire costantemente tale processo per modificare l'intervento quando necessario. La disponibilità di tecnologie per la biopsia liquida, basata sul rilevamento di marcatori circolanti rilasciati, ad esempio, dal tumore nel flusso sanguigno, può quindi abilitare tale approccio paziente-centrico, consentendo la stratificazione dei pazienti in sottoclassi (Fig.6) e un approccio di medicina di precisione in cui è il paziente e non la patologia ad essere oggetto della cura. Naturalmente questo approccio può essere esteso ad altre patologie, come quelle neurodegenerative. Inoltre la recente tecnologia della microfluidica in gocce (*droplet microfluidics*) [22] consente di migliorare la sensibilità di tecniche tradizionali

quali la PCR (*polymerase chain reaction*), passando alla PCR digitale [23] o l'isolamento di cellule rare (es. tumorali) in gocce e piccoli scompartimenti su cui testare, ad esempio, strategie di terapia personalizzata.

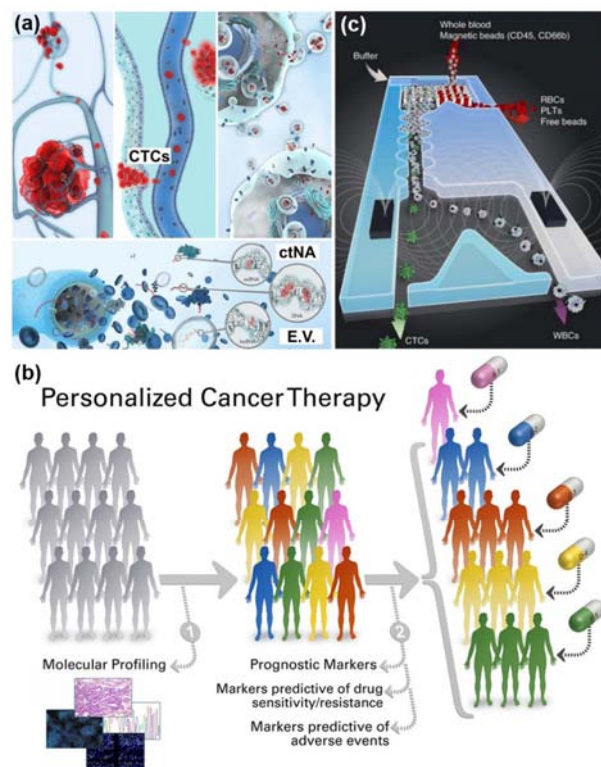


Figura 6: (a) Marcatori circolanti sono rilasciati nel flusso sanguigno in varie forme (cellule, acidi nucleici o esosomi/vescicole). (b) La loro rilevazione può consentire di implementare approcci di biopsia liquida utili per la stratificazione dei pazienti, il monitoraggio continuo della loro risposta e una terapia personalizzata [25], ma trattandosi di elementi rari (in piccole concentrazioni) necessitano di (c) dispositivi di separazione come quello illustrato in alto a destra che impiega prima uno spostamento laterale deterministico indotto dal flusso attraverso ostacoli e successivamente l'applicazione di un campo magnetico.

Una recente evoluzione dei lab on chip è poi costituita dai cosiddetti *organ-on-chip* (Fig.7) [24], capaci di mimare microambienti biologici sul chip in modo da aver un sistema controllato su cui studiare i meccanismi molecolari/cellulari e le loro disfunzioni coinvolte nell'esplicarsi della malattia, oltre che effettuare un vero e proprio drug screening per la scelta della più appropriata e personalizzata terapia per lo specifico paziente piuttosto che statisticamente per la patologia.

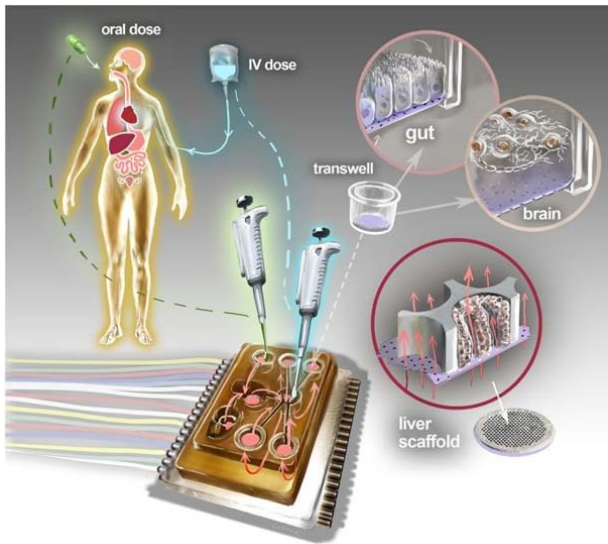


Figura 7: Concetto di organ-on-chip: i microambienti caratteristici di vari organi possono essere riprodotti in termini di strati cellulari coinvolti e relativi meccanismi molecolari per simulare la risposta a trattamenti farmacologici e le loro reciproche interazioni. Riprodotta da [26].

Questi avanzamenti nella microfluidica aprono la strada ad un miglior impiego dei limitati budget sanitari ma anche ad opportunità di cura distribuite (*point of care*) di particolare rilevanza sia nei paesi sviluppati che in quelli del terzo mondo, dove mancano (o sono di difficile accesso) le strutture sanitarie. Inoltre, le esigenze di monitoraggio continuo di persone anziane come anche di controllo di parametri fisici e comportamentali di giovani ed adulti (in relazione, ad esempio, a sedentarietà o attività sportive) ha dato impulso al settore dei sensori e dispositivi indossabili (*wearable technologies*), eventualmente interfacciati con uno smartphone per la registrazione e l'analisi dei principali parametri vitali.

Nanotecnologie per la terapia

Oltre al settore diagnostico, le nanotecnologie stanno avendo un impatto notevole anche per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici. In particolare nuove metodologie per un rilascio intelligente del farmaco (*intelligent drug delivery*) mediante nanovettori (*nanocarriers*) presentano diversi vantaggi [27]. Il concetto di fondo è incapsulare il principio farmacologico in nanostrutture che possono essere di diversa natura ma sono

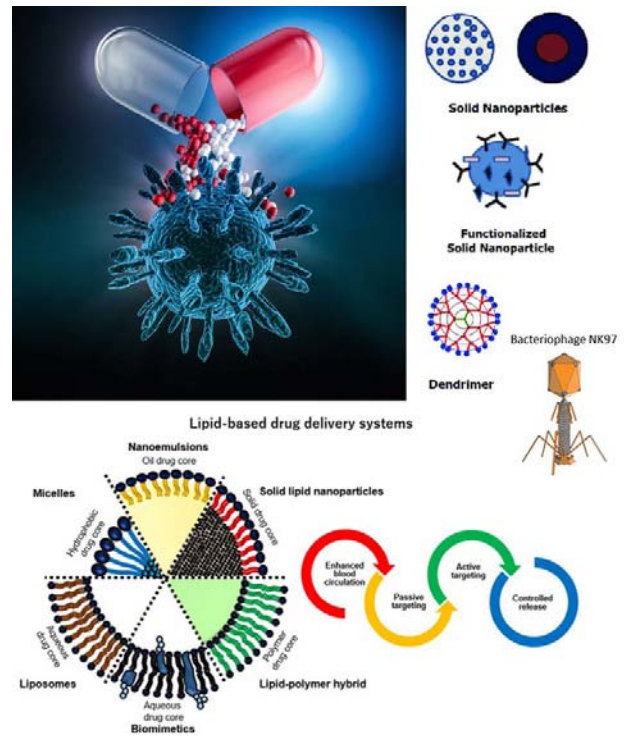


Figura 8: Nanovettori per immagazzinamento e rilascio controllato di farmaci. Diverse tipologie di nanostrutture possono essere impiegate, come nanoparticelle di vari materiali, molecole dendriche o sistemi a base lipidica quali micelle, liposomi o nanoemulsioni. Adattata da [29, 30, 31].

accomunate da dimensioni nanometriche (Fig.8) [1]. A tal fine sono state impiegate, ad esempio, nanoparticelle di diversi materiali (metalli e materiali magnetici ma anche polimeri), sistemi a base lipidica (come liposomi, nanoemulsioni, micelle) o molecole ramificate come i dendrimeri. A dispetto degli approcci tradizionali, le ridotte dimensioni consentono ai nanocarriers di oltrepassare facilmente le barriere biologiche (come quella fra cervello e sangue, Fig.9a) entrando nella zona di interesse, dove si vuole rilasciare il farmaco. I nanovettori possono inoltre essere funzionalizzati con anticorpi per renderli in grado di riconoscere uno specifico obiettivo (Fig.9b), cui legarsi e dove rilasciare il proprio carico in seguito ad endocitosi, eventualmente attivati da processi stimolo-responsivi come un diverso pH all'interno di una cellula tumorale. In pratica, i nanovettori agiscono come dei cavalli di Troia miniaturizzati per portare il carico voluto di farmaco all'interno della cellula, oltre le mura delle barriere naturali presenti (inclusa per ultima la membrana cellulare). I vantaggi possono

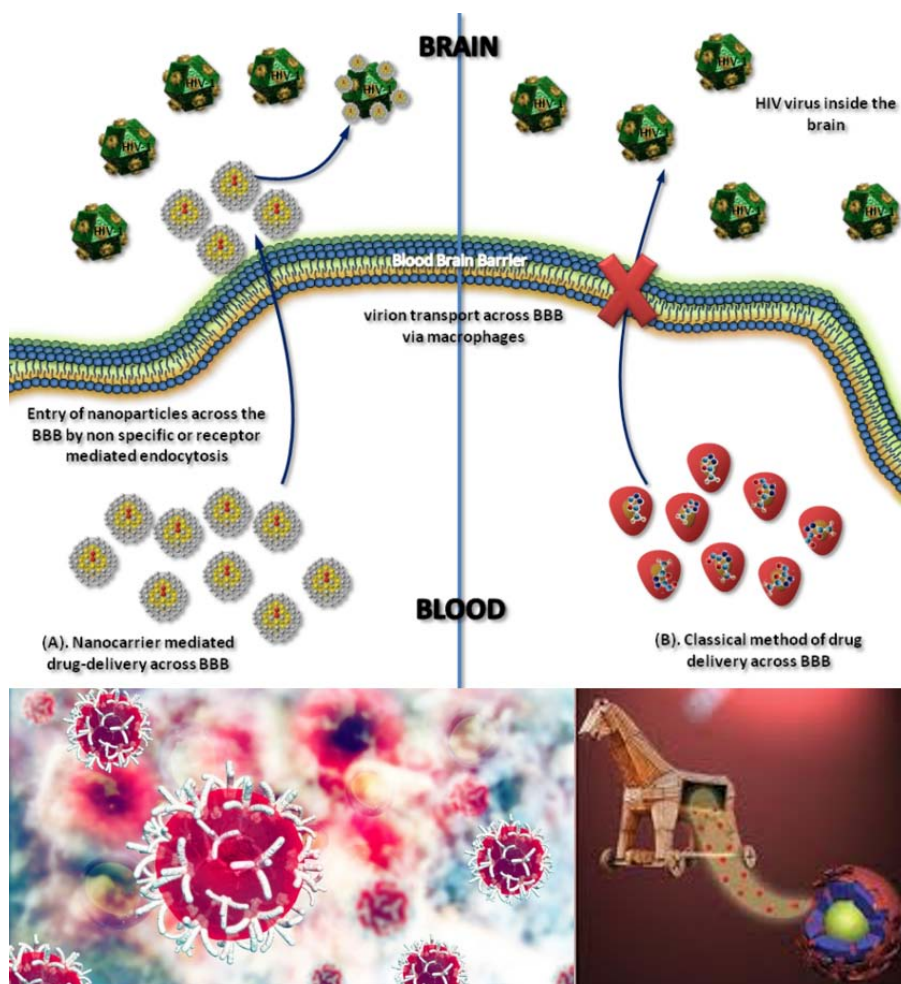


Figura 9: Le dimensioni piccole dei nanovettori permettono di oltrepassare facilmente le barriere biologiche come quella tra cervello e sangue. Inoltre i nanovettori possono essere funzionalizzati per riconoscere e legarsi a determinati tipi cellulari ed in seguito ad un processo di endocitosi penetrare nella cellula e rilasciare lì il farmaco (eventualmente dissolvendosi in seguito alla presenza di un diverso pH), come un cavallo di Troia miniaturizzato. [32] [33]

esser notevoli, in quanto un tale meccanismo riduce la dispersione del farmaco in altri compartimenti/tessuti sani diminuendo così gli effetti collaterali. Tra l'altro, si può già somministrare in partenza una minore concentrazione se si riesce a rilasciarla tutta sull'area interessata dalla patologia. Si pensi in particolare ai benefici che possono averne pazienti oncologici soggetti ad un trattamento chemioterapico. Il contributo delle nanotecnologie non si limita tuttavia al *drug delivery*. Ad esempio, nanoparticelle magnetiche, iniettate nel flusso sanguigno, possono essere funzionalizzate per riconoscere e localizzarsi su cellule tumorali. Successivamente, applicando un campo magnetico oscillante è possibile riorientare e far oscillare queste particelle inducendo un aumento di temperatura (condizione di ipertermia) che permetta un più efficace trattamento farmacologico [16]. Inoltre le stesse particelle sono state impiegate come mezzi di contrasto per ottenere immagini di risonanza magnetica dei tessuti malati.

Vettori basati su nanoparticelle sono sotto i

riflettori anche per un'altra entusiasmante funzionalità, quella di veicolare dei fattori in grado di educare il sistema immunitario a riconoscere le cellule cancerose come estranee ed aggredirle. Questo è ciò a cui aspira chi, in oncologia, si occupa di immunoterapia. Il cancro infatti, innesca una serie di mutazioni che possiamo paragonare a quelle evolutive che accompagnano l'adattamento delle specie a sopravvivere negli ambienti ostili. Quindi, se da una parte le cellule cancerose divergono da quelle sane (per le loro caratteristiche superficiali e antigeniche e per l'espressione di proteine diverse da quelle normalmente presenti), suscitando la risposta immunitaria e attivando le difese dell'organismo (condizione che per fortuna copre la maggioranza di tali eventi), dall'altra la loro continua modificazione può portare purtroppo il sistema immunitario a non più riconoscerle ed attaccarle, con il conseguente sviluppo della malattia. L'immunoterapia, ai cui inventori è stato assegnato il premio Nobel 2018 per la Medicina, cerca di affrontare tale problema mediante diversi approcci che mirano a

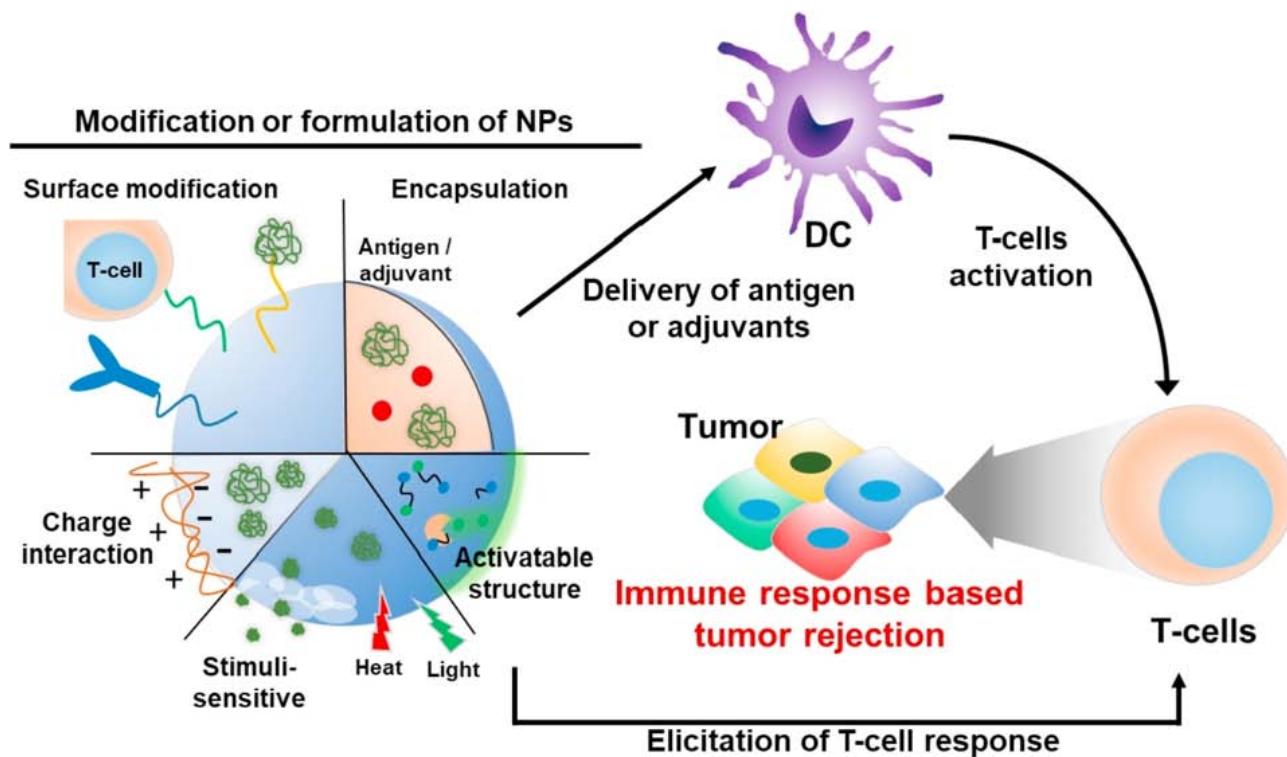


Figura 10: Applicazione delle nanotecnologie all'immunoterapia, ed in particolare di nanovettori per attivare il sistema immunitario contro le cellule tumorali. [34]

stimolare la risposta endogena. Questi includono, ad esempio, la somministrazione di anticorpi monoclonali prodotti mediante tecniche biotecnologiche e diretti contro specifici marcatori di superficie delle cellule tumorali: l'interazione innesca una serie di effetti deleteri nella cellula target. Alternativamente, possono essere utilizzati farmaci modulatori della risposta immunitaria, come interferone e interleuchine che, normalmente già presenti tra i mediatori chimici, vengono somministrati per amplificare la risposta endogena [35]. Un'altra possibilità riguarda la terapia genica, che mira a veicolare interi geni o porzioni, in grado di modificare le cellule del sistema immunitario per renderle maggiormente attive e responsive. Proprio in questo ultimo ambito, alcuni protocolli già resi disponibili prevedono la modifica genetica delle cellule T (un tipo di linfocita, cellula del sistema immunitario). Tale metodologia si applica prelevando linfociti del paziente, modificandoli e reinserendoli nel paziente, dove espletano la loro azione amplificata, sotto forma di cellule chimeriche, denominate CART (*Chimeric Antigen Receptor - T cells*). Una sfida rilevante riguarda il miglioramento dell'efficienza di trasformazione di tali cellule. I

protocolli più tradizionali di trasformazione cellulare prevedono l'inserimento della porzione genica da traghettare in vettori virali o retrovirali così da sfruttarli per introdurre porzioni codificanti nel genoma dei linfociti. Tecnologie innovative recenti sfruttano invece vettori basati su nanosistemi, come nanoparticelle funzionalizzate (tipicamente oro), dendrimeri e nanoparticelle polimeriche, caricate con il materiale genetico di interesse (DNA o RNA) (Fig.10).

Conclusioni

Grazie alla possibilità di manipolare la materia su scala nanometrica e miniaturizzare dispositivi e sensori, le nanoscienze e le nanotecnologie sono in grado di contribuire significativamente all'avanzamento della conoscenza scientifica su diverse aree disciplinari ed a cavallo di esse. Inoltre numerose sono già le loro applicazioni tecnologiche giunte sul mercato. L'utilizzo delle nanotecnologie in campo medico apre nuove prospettive e frontiere ancora da esplorare, ma è già notevole l'impatto che si sta avendo sia nel settore diagnostico che terapeutico.



- [1] G. Maruccio *Physics of Nanostructures - Lecture notes* <http://www.omnics.it/home/teachingmethods/2008-2019>.
- [2] E. K. Sackmann, A. L. Fulton and D. J. Beebe: "The present and future role of microfluidics in biomedical research", *Nature*, **507** (2014) 181-189.
- [3] A. D. McNaught and A. Wilkinson: *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book")*. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).
- [4] <http://www.omnics.it/home/>
- [5] <https://www.asme.org/topics-resources/content/labonachip-could-replace-diagnostic-lab>
- [6] <https://learn.genetics.utah.edu/Content/labs/microarray/>
- [7] K. Keren, R. S. Berman, E. Buchstab, U. Sivan and E. Braun: "DNA-templated carbon nanotube field-effect transistor", *Science*, **302** (2003) 1380-1382.
- [8] C. E. Castro, F. Kilchherr, D.-N. Kim, E. L. Shiao, T. Wauer, P. Wortmann, M. Bathe and H. Dietz: "A primer to scaffolded DNA origami", *Nature Methods*, **8** (2011) 221-229.
- [9] <https://www.wukong.com/question/6514881290708189443/>
- [10] <http://www.mipttechnologies.com/mips/>
- [11] G. Wulff: "Molecular Imprinting In Cross-Linked Materials With The Aid Of Molecular Templates - A Way Towards Artificial Antibodies", *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.*, **34** (1995) 1812-1832.
- [12] https://www.123rf.com/photo_129452141_enzyme-linked-immunosorbent-assay-or-elisa-plate.html
- [13] <http://www.omnics.it/home/loc-for-flow-immunoassays/>
- [14] <http://bme240.eng.uci.edu/students/07s/sliu>
- [15] https://www.researchgate.net/figure/Pisa-IIT-SoftHand-2-controlled-though-MYO-armband_fig1_318659201
- [16] Q. A. Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones and J. Dobson: "Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine", *J. Phys. D-Appl. Phys.*, **36** (2003) R167-R181.
- [17] E. Primiceri, M. S. Chiriaco, F. Dioguardi, A. G. Monteduro, E. D'Amone, R. Rinaldi, G. Giannelli and G. Maruccio: "Automatic transwell assay by an EIS cell chip to monitor cell migration", *Lab on a Chip*, **11** (2011) 4081-4086.
- [18] M. S. Chiriaco, E. Primiceri, A. G. Monteduro, A. Bove, S. Leporatti, M. Capello, S. Ferri-Borgogno, R. Rinaldi, F. Novelli and G. Maruccio: "Towards pancreatic cancer diagnosis using EIS biochips", *Lab on a Chip*, **13** (2013) 730-734.
- [19] M. S. Chiriaco, A. Luvisi, E. Primiceri, E. Sabella, L. De Bellis and G. Maruccio: "Development of a lab-on-a-chip method for rapid assay of *Xylella fastidiosa* subsp *pauca* strain CoDiRO", *Sci Rep*, **8** (2018) 7376.
- [20] L. A. Diaz and A. Bardelli: "Liquid Biopsies: Genotyping Circulating Tumor DNA", *Journal of Clinical Oncology*, **32** (2014) 579.
- [21] https://openwetware.org/wiki/Laminar_Flow_-_Marco_Zaky_Elizabeth_Swanson_and_Jay_Mistri
- [22] S. Y. Teh, R. Lin, L. H. Hung and A. P. Lee: "Droplet microfluidics", *Lab on a Chip*, **8** (2008) 198-220.
- [23] B. J. Hindson et al.: "High-Throughput Droplet Digital PCR System for Absolute Quantitation of DNA Copy Number", *Anal. Chem.*, **83** (2011) 8604-8610.
- [24] S. N. Bhatia and D. E. Ingber: "Microfluidic organs-on-chips", *Nat. Biotechnol.*, **32** (2014) 760-772.
- [25] <https://pct.mdanderson.org/>
- [26] <https://jp.certara.com/2019/09/03/integrating-organ-on-chips-in-silico-models-for-translational-pharmacology-applications/>
- [27] D. Peer, J. M. Karp, S. Hong, O. C. FaroKhazad, R. Margalit and R. Langer: "Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy", *Nature Nanotechnology*, **2** (2007) 751-760.
- [28] <https://phys.org/news/2016-01-wearable-sensors-reveal-perspiration.html>
- [29] <https://www.port.ac.uk/research/research-areas/areas-of-expertise/drug-delivery>
- [30] https://www.researchgate.net/figure/Schematic-Illustrations-of-Nanoscale-Drug-Delivery-System-Platforms-Nanotherapeutics-or_fig1_315030118
- [31] <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/12/3859>
- [32] <https://bioxparc.org/drug-delivery-across-blood-brain-barrier/>
- [33] <https://www.x-mol.com/paper/962543>
- [34] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961218302096>
- [35] D. M. Pardoll: "The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy", *Nature Reviews Cancer*, **12** (2012) 252-264.



Giuseppe Maruccio: Fisico, Professore Associato presso l'Università del Salento ed associato al CNR-Istituto di Nanotecnologia di Lecce, dirige il gruppo di ricerca Omnics e si occupa di biosensori e lab on a chip, spintronica e nanomagnetismo, microscopia a scansione. GM è stato finanziato su vari bandi competitivi (UE, FIRB, PRIN, FISR e MAE), ed anche da aziende (IBM,

Ekuberg Pharma s.r.l., Sensichips). È autore di oltre 120 pubblicazioni e 4 brevetti (h-index 25, citazioni >1800).

Elisabetta Primiceri: Biotecnologa, Ricercatrice presso l'Istituto di Nanotecnologia del CNR a Lecce e membro del gruppo di ricerca Omnics. Nella sua attività di ricerca si occupa di biosensori e lab on a chip, in particolare per applicazioni alla biologia cellulare. È autrice di oltre 30 pubblicazioni e 2 brevetti (h-index 12). È titolare del corso di Nanobiotecnologie e Biosensori presso l'Università di Bari Aldo Moro

Maria Serena Chiriaco: Biologa, Ricercatrice presso l'Istituto di Nanotecnologia del CNR a Lecce e membro del gruppo di ricerca Omnics. Nella sua attività di ricerca si occupa di biosensori, lab on a chip, microfabbricazione. È responsabile del progetto SMILE-ATTRACT-EU ed è stata finanziata sul bando PRIN2017. È autrice di oltre 20 pubblicazioni e un brevetto (h-index 11)

Nuove tecnologie per studiare il cervello con la luce

Massimo De Vittorio

*Center for Biomolecular Nanotechnologies, Istituto Italiano di Tecnologia, Arnesano (Lecce), Italy
Dipartimento di ingegneria dell'innovazione, Università Del Salento, Lecce, Italy*

Ferruccio Pisanello

Center for Biomolecular Nanotechnologies, Istituto Italiano di Tecnologia, Arnesano (Lecce), Italy

Nell'ultimo decennio l'optogenetica è diventata una delle tecniche più utilizzate nelle neuroscienze moderne. Attraverso l'espressione di proteine fotosensibili in specifiche classi di neuroni, è possibile controllare otticamente l'attività neuronale, attivando o inibendo la generazione di segnali cerebrali. Tuttavia, il cervello è un tessuto intrinsecamente dispersivo, e per sfruttare al meglio le potenzialità dell'optogenetica la comunità scientifica ha sviluppato una serie di approcci in grado di portare efficientemente la radiazione luminosa nel cervello. Questo lavoro ha lo scopo di analizzare lo stato dell'arte dei dispositivi impiantabili per esperimenti di optogenetica, concentrandosi sul ruolo ricoperto dalle micro e nanotecnologie.

Introduzione

Il cervello umano è un organo straordinario, composto da decine di miliardi di neuroni, ciascu-

no dei quali interconnesso con migliaia di altri neuroni grazie un numero incredibile di sinapsi. Questa complessa rete di cellule memorizza ed elabora le informazioni raccolte dai nostri sensi, producendo le nostre sensazioni e azioni. Le neuroscienze studiano da molti decenni questa intricata rete cerebrale per comprenderne la struttura, i meccanismi e per studiare e controllare disordini e patologie cerebrali. Già a partire dalla fine del 1800 si scoprì che l'attività cerebrale è di tipo elettrico: il flusso di ioni attraverso i cosiddetti canali ionici, proteine situate sulla membrana cellulare, determina il potenziale di transmembrana, ovvero la differenza di potenziale elettrico tra il nucleo della cellula e il suo ambiente esterno. Questo potenziale in un neurone a riposo è negativo. Quando il potenziale sale al di sopra di una certa soglia, la cellula si attiva generando il cosiddetto potenziale d'azione. Il metodo più utilizzato per misurare questo potenziale e per influenzarlo è basato sull'uso di uno o più elettrodi metallici. Questo approccio ha portato alla fine del secolo scorso ai primi dispositivi medici per il controllo di patologie cerebrali, ovvero stimolatori elettrici in grado di modulare l'attività

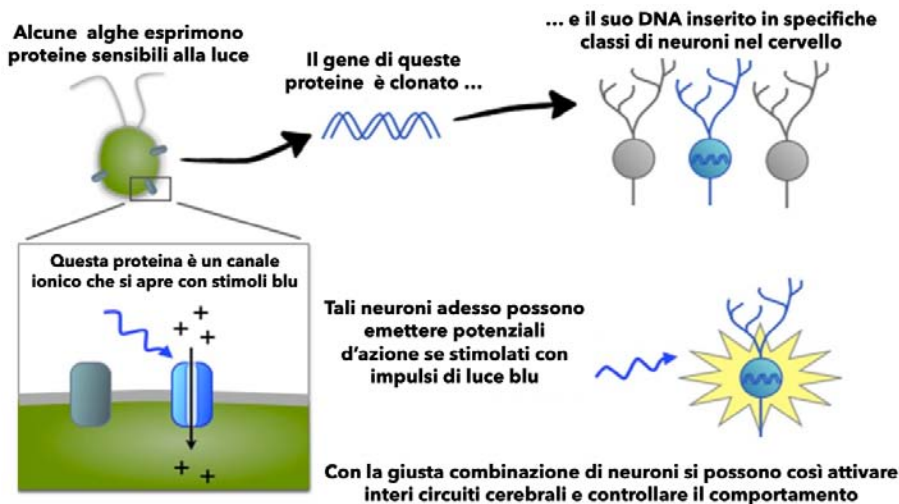


Figura 1: Principio di funzionamento dell'optogenetica. Riprodotta da riferimento [32].

neurone (deep brain stimulation - DBS) grazie ad impulsi elettrici ad alta frequenza in zone specifiche e profonde del cervello, per trattare i sintomi di gravi patologie neurologiche e neuropsichiatriche quali il tremore essenziale, il morbo di Parkinson e la distonia. Pur avendo permesso di ottenere importanti risultati nel trattamento di sintomi motori in pazienti affetti da queste patologie, l'uso di stimoli elettrici può produrre effetti collaterali importanti quali, depressione, sbalzi d'umore e impulsività [1]. Inoltre, l'applicazione di stimoli elettrici colpisce indistintamente ogni classe di cellule, producendo quindi effetti negativi anche su neuroni e zone cerebrali integre. Il cervello è infatti ricco di differenti tipi di neuroni che lavorano assieme per implementare sensazioni, sentimenti, pensieri e movimenti e la capacità di modulare l'attività di specifiche classi di neuroni è essenziale per la comprensione del funzionamento del cervello e per correggerne i malfunzionamenti. Questa specificità nel controllo di tipi distinti di neuroni è adesso possibile grazie al lavoro di un gruppo di scienziati presso le università di Stanford e di Würzburg che hanno messo a punto una nuova combinazione di genetica e fotonica, creando nel 2005 [2] un nuovo filone delle neuroscienze chiamato poi nel 2006 optogenetica. Il termine optogenetica indica un insieme di tecniche che rendono specifiche cellule neuronali attivabili o disattivabili attraverso stimoli luminosi. Definita nel 2010 come la tecnica dell'anno dalla rivista "Nature Methods", si basa sulla capacità di codificare geneticamente il DNA di alcune proteine fotosensibili della famiglia delle opsine, in specifiche classi di neu-

roni. Traendo spunto da alcuni microorganismi algali che si dirigono verso la luce, quali la *Chlamydomonas reinhardtii*, Georg Nagel ed i suoi colleghi riuscirono a clonare nel 2003 il gene della canalrodopsina-2 (ChR2, ChannelRhodopsin-2), che di fatto è un canale ionico sensibile alla luce blu. Il DNA di queste proteine, una volta codificato in alcuni tipi di neuroni produce l'espressione di questi canali ionici sulla membrana cellulare e rende possibile attivare i neuroni con impulsi luminosi (Fig.1) [3]. La ChR2 controlla il flusso passivo di ioni Na^+ , K^+ , H^+ , Ca^{2+} verso l'interno della cellula. Tale flusso depolarizza il neurone e ne stimola quindi l'attività elettrica. Nel tempo sono state sviluppate altre opsine in grado di controllare un flusso inverso di carica per mantenere il neurone iperpolarizzato e quindi "spento". In Fig.2 sono illustrate alcune di queste opsine. L'optogenetica è stata utilizzata con successo in organismi e modelli animali sperimentali (*C. elegans*, zebrafish, topo, ratto) per analizzare la relazione tra circuiti neurali e comportamento ed è stata dimostrata con successo anche in primati [4], permettendo di intravedere la futura applicazione sull'uomo. Oltre alla necessità della codifica genetica, l'optogenetica richiede anche tecniche per l'illuminazione dei neuroni transgenici e dato che il cervello è un mezzo dispersivo, e non trasparente, sono state nel tempo proposte modalità di illuminazione attive, con sorgenti ottiche miniaturizzate interne al cervello, e passive, dove invece le sorgenti ottiche quali LED e laser sono esterne al cervello e la luce è trasferita sui neuroni mediante guide d'onda. Questi approcci possono essere divisi nelle

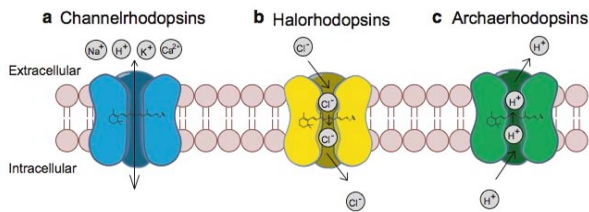


Figura 2: Tre diverse proteine sensibili alla luce utilizzate per optogenetica. a) la ChannelRhodopsin risponde a stimoli che blu che producono un flusso netto di ioni positivi verso l'interno della cellula, depolarizzandola. b) la Halorhodopsin pompa attivamente ioni Cl⁻ verso l'interno della cellula iperpolarizzandola. c) la archaelhodopsins pompa attivamente ioni H⁺ fuori dalla cellula iperpolarizzandola Riprodotta da riferimento [3].

tre grandi macro-categorie illustrate in Fig.3, descritte nel dettaglio nel seguito di questo lavoro.

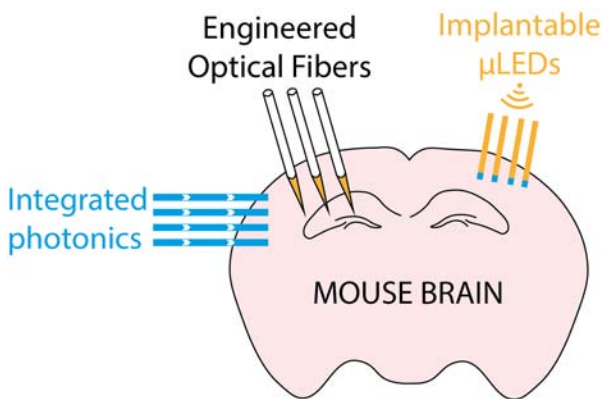


Figura 3: Classificazione in macro-categorie dei dispositivi per portare luce nel cervello. Modificata a partire da riferimento [5].

Fotonica integrata impiantabile

I sistemi impiantabili di fotonica integrata sono generalmente costituiti da vari stadi, rappresentati in Fig.4A [5]. Una sorgente luminosa (i), che tipicamente rimane fuori dal cervello, invia la radiazione luminosa ad un accoppiatore (ii) e ad un selettore (iii, switcher), che dirigono la luce verso un certo numero di guide d'onda. Queste ultime possono essere sia mono- che multi-modali, e tipicamente terminano con un elemento riflettente o diffrattivo, che ha il compito di ridirigere i fotoni guidati nel tessuto. La prima

implementazione di questo approccio risale al 2010 (Fig.4B) [6] e prevedeva di implementare i blocchi (i)-(iii) su un banco ottico, con le guide d'onda impiantabili realizzate in ossinitruro di alluminio (SiON) e con un rivestimento dielettrico in SiO₂/Al per limitare le perdite di propagazione. Nella zona terminale delle guide d'onda furono posizionati dei riflettori metallici, in grado di reindirizzare la radiazione a 90° rispetto all'asse ottico della guida d'onda e consentendo la realizzazione di geometrie di fotostimolazione arbitrarie, anche in tre dimensioni [7]. Negli anni successivi sono poi stati integrati dispositivi fotonici più complessi, inclusi reticoli di diffrazione per aumentare l'efficienza di accoppiamento e disaccoppiamento della radiazione (Fig.4C) [8] o reticoli a matrice di guide d'onda in grado di ridirigere lunghezze d'onda diverse nei vari canali, permettendo un'attivazione dinamica dei punti di emissione (Fig.4D) [9]. Di particolare rilevanza ed eleganza è l'approccio di Mohanty et al [10], che permette di integrare il blocco (iii) direttamente nel dispositivo impiantabile. Attraverso l'utilizzo di selettori interferometri attivabili elettricamente (electrically-driven interferometric switches, Fig.4E) è infatti possibile dirigere la radiazione in una guida d'onda piuttosto che in un'altra. I selettori sono realizzati integrando dei micro-riscaldatori che riscaldano localmente una delle due guide d'onda in una configurazione a due porte d'uscita. Il calore generato cambia l'indice di rifrazione locale e la modulazione di fase che ne risulta permette di attivare una o l'altra uscita del dispositivo. La compatibilità della fotonica integrata con tecnologie di micro e nano fabbricazione planari consente di integrare i sistemi descritti con elettrodi per la registrazione del segnale extracellulare, ma anche di ottenere dispositivi con sorgenti luminose "on-chip" (Fig.4F,G) [11, 12]. Tuttavia, i limiti principali di questo approccio sono il numero di guide d'onda che possono essere fabbricate sullo stesso dispositivo e la dimensione minima delle guide stesse, che deve essere tale da consentire un efficiente trasferimento di potenza.

Micro diodi ad emissione di luce

Nel caso dei micro-diodi ad emissione di luce (μLED), le sorgenti luminose sono direttamen-

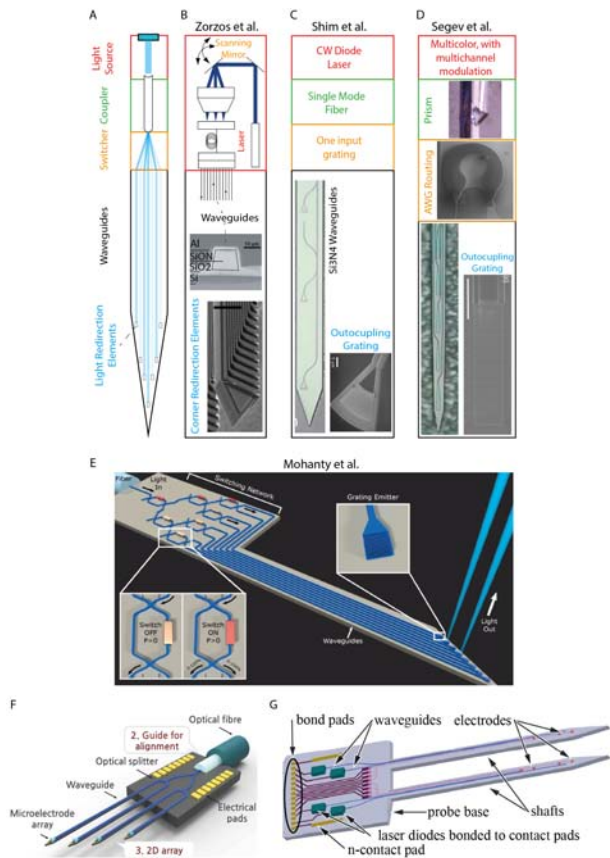


Figura 4: Interfacce ottiche basate su fotonica integrata. Riprodotta da riferimento [5].

te impiantate nel tessuto. Nel 2013 Mc Allinden et al. hanno realizzato una matrice di μ LED impiantabili in nitrato di gallio (GaN) direttamente su substrato di zaffiro [13], ottenendo fino a quattro emettitori in linea che sono poi stati impiegati per eccitare cellule nervose a diverse profondità nella corteccia cerebrale [14]. La distanza minima tra gli emettitori, che definisce la risoluzione del sistema, è definita dal profilo di emissione Lambertiano dei μ LED, che guida la disposizione spaziale dei dispositivi sul sistema impiantabile. Inoltre, benché il substrato di zaffiro garantisca alta trasparenza nel blu e rigidità d'impianto, non consente l'integrazione di elettrodi per registrare l'attività nervosa. Tra il 2015 e il 2016 due diversi lavori [15, 16] hanno superato questo limite integrando μ LED ed elettrodi su un substrato di silicio (Fig.5A-B). In alternativa all'integrazione monolitica sul substrato di fabbricazione, un approccio per ottenere μ LED impiantabili è rappresentato dal metodo pick-and-place. Gli emettitori vengono staccati dal substrato di origine e posizionati su uno strato di un altro materiale, permettendo la realizza-

zione di impianti polimerici flessibili contenenti sistemi optoelettronici attivi. Questo metodo è stato proposto nel 2013 [17], ed ha consentito di integrare oltre ai μ LED anche sensori di temperatura, elettrodi, sistemi di rilascio farmacologico e fotorilevatori [18, 19, 20] (Fig.5C-D). L'utilizzo di substrati flessibili consente di avere dei sistemi impiantabili con una rigidità simile a quella del cervello, riducendo l'accumularsi di glia ed astrociti intorno al dispositivo. Tuttavia, il limite principale dei μ LED impiantabili rimane il calore generato dal dispositivo nel tessuto che comporta una serie di artefatti sperimentali soprattutto quando sono necessari stimoli luminosi di lunga durata [13, 17].

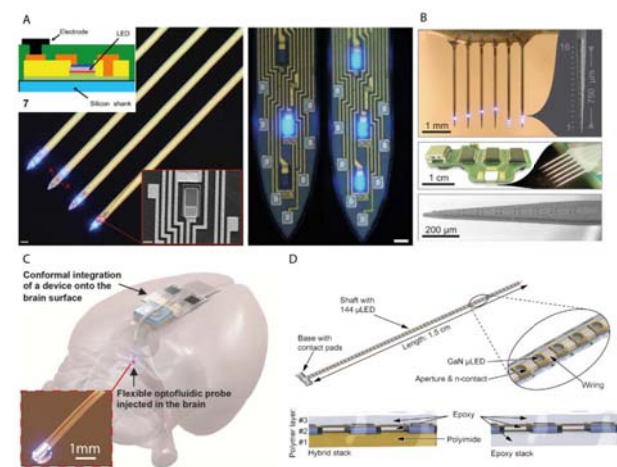


Figura 5: Sistemi basati su μ LED impiantabili. Riprodotta da riferimento [5].

Fibre ottiche ingegnerizzate

Le fibre ottiche sono state le prime guide d'onda utilizzate in esperimenti di optogenetica in vivo [21], e rappresentano ancora il metodo più comune per portare luce nel cervello. Tuttavia, l'utilizzo di una semplice fibra ottica ha una serie di limiti rispetto ai sistemi descritti nei due paragrafi precedenti: ha una dimensione superiore (diametro di circa $200\mu\text{m}$), si può interfacciare con un singolo volume di cervello relativamente piccolo, e richiede l'impianto di un sistema accessorio per il monitoraggio elettrico dell'attività cerebrale. Negli ultimi anni molti di questi limiti sono stati superati impiegando micro e nano tecnologie di fabbricazione per sfruttare le proprietà fotoniche di queste guide d'onda, aprendo

la strada ad una nuova generazione di interfacce ottiche con il sistema nervoso centrale, che possono essere catalogate come: (i) fibre ottiche polimeriche multifunzionali (FOPM) [22, 23], che possono integrare canali per iniezione farmacologica ed elettrodi per monitoraggio dell'attività nervosa, e, (ii) fibre ottiche rastremate, che sfruttano la moltiplicazione a divisione di modo per portare e raccogliere luce dal cervello con risoluzione spaziale [24, 25, 26]. Le FOPM (Fig.6A) sono costituite da vari strati di polimeri soffici, disposti in una preforma cilindrica che viene poi sottoposta ad un tiraggio ad alta temperatura per ottenere il dispositivo finale. Progettando opportunamente la geometria, la disposizione e la composizione degli strati che compongono la preforma è possibile ingegnerizzare la sezione d'impianto, ottenendo così dispositivi multifunzionali. Per esempio, nel 2017 Park e collaboratori hanno realizzato una FOPM in grado di integrare un canale per il rilascio farmacologico, delle guide d'onda e degli elettrodi per monitorare l'attività cerebrale [23]. Il dispositivo è stato poi impiantato cronicamente ed impiegato per una procedura nota come "one-step optogenetics" in cui l'iniezione del virus adenoassociato per l'espressione delle opsine, l'emissione di luce e il monitoraggio dell'attività avvengono esattamente nello stesso volume di tessuto. Un altro vantaggio importante delle FOPM è la loro natura polimerica: la bassa rigidità dell'impianto ben si confà alle proprietà meccaniche del cervello, permettendo di ridurre al minimo le reazioni tissutali avverse sul lungo termine. Tuttavia, la sezione delle FOPM risulta comparabile a quella delle fibre ottiche tradizionali, arrecando un danno da impianto cospicuo, in particolare se paragonato agli approcci basati su fibre ottiche rastremate.

Le fibre ottiche rastremate sono invece delle fibre ottiche la cui parte terminale viene affusolata per una lunghezza di qualche millimetro, con una punta di diametro inferiore ad $1\mu\text{m}$ [27]. La guida d'onda a sezione variabile conferisce al dispositivo una peculiarità importante per gli esperimenti optogenetica: man mano che il diametro si riduce, il numero di modi guidati dalla struttura diminuisce. Questo genera un'emissione graduale della luce iniettata in fibra, che può quindi essere utilizzata per portare luce lun-

go l'intera profondità di regioni funzionali del cervello di topo [25, 27]. Essendo questa emissione basata su una selezione modale, i modi guidati di ordine alto vengono emessi lontano dalla punta, mentre quelli di ordine basso più vicino ad essa. Di conseguenza, selezionando l'ordine dei modi eccitati nella guida (cambiando per esempio l'angolo di iniezione in fibra) è possibile selezionare la regione di emissione e di conseguenza il volume di cervello eccitato (Fig.6B). Quest'approccio è efficiente sia con fibre rastremate puramente dielettriche, ma anche con fibre ricoperte da metallo, che guidano la luce per confinamento metallico. In questo caso lo strato metallico viene rimosso selettivamente solo a sezioni specifiche della rastremazione, generando dei punti di emissione luminosa che possono essere attivati selettivamente variando l'angolo di ingresso in fibra [24, 28, 29]. Le fibre rastremate sono state utilizzate in vivo in animali liberi di muoversi, possono essere accoppiate a sistemi di optogenetica wireless e hanno una sezione di impianto estremamente ridotta [30, 31]. Tutte queste caratteristiche le rendono un importante complemento alle tecnologie basate su fotonica integrata e ai μLED . In aggiunta, le fibre rastremate sono state recentemente proposte per raccogliere fluorescenza funzionale con risoluzione spaziale lungo l'asse dell'impianto, sfruttando ancora una volta le proprietà di moltiplicazione e demoltiplicazione modale della rastremazione stessa. Se quest'ultima caratteristica rappresenta un vantaggio rispetto alle FOPM, l'integrazione di elettrodi e di canali di rilascio farmacologico non è ancora stata dimostrata.

Conclusioni

Le micro e le nanotecnologie combinate all'optogenetica stanno contribuendo alla nascita di una nuova generazione di dispositivi ottici per studiare il sistema nervoso centrale. Fotonica integrata, μLED s e fibre ottiche sono approcci complementari, e stanno permettendo di impostare esperimenti altrimenti impossibili con le classiche tecniche di elettrofisiologia. Queste metodologie stanno convergendo verso un'importante sfida: integrare più funzionalità all'interno dello stesso dispositivo, per ottenere una rap-

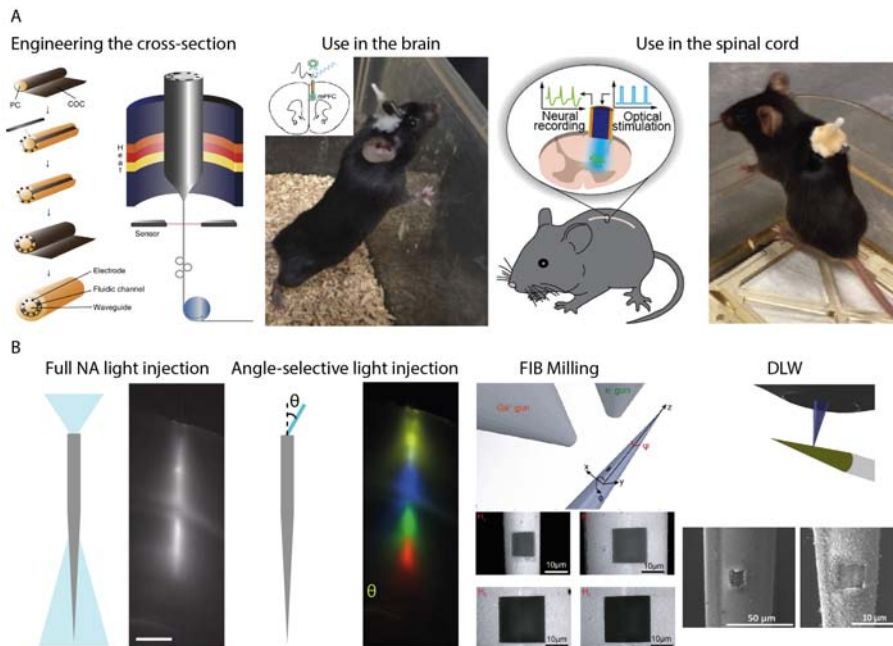


Figura 6: Fibre ottiche ingegnerizzate per il sistema nervoso centrale. Riprodotta da riferimento [5].

presentazione dinamica e ad alta risoluzione dei segnali convolti nei processi cerebrali.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano il finanziamento n. 828972 nel contesto programma di ricerca e innovazione Horizon 2020 della Comunità Europea. MDV ringrazia il finanziamento n. 692643 del Consiglio Europeo delle Ricerche (ERC) nel contesto programma di ricerca e innovazione Horizon 2020 della Comunità Europea. FP ringrazia il finanziamento n. 677683 del Consiglio Europeo delle Ricerche (ERC) nel contesto programma di ricerca e innovazione Horizon 2020 della Comunità Europea



[1] E. Y. Uc and K. A. Follett: "Deep brain stimulation in movement disorders", *Semin. Neurol.* **27** (2007) 170–182.

[2] E. S. Boyden, F. Zhang, E. Bamberg, G. Nagel, and K. Deisseroth: "Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity", *Nat. Neurosci.*, **8** (2005) 1263.

[3] X. Han: "In vivo application of optogenetics for neural circuit analysis", *ACS Chem. Neurosci.* **3** (2012) 577–584.

[4] X. Han: "Optogenetics in the nonhuman primate", *Prog. Brain. Res.* **196** (2012) 215–233.

[5] F. Pisanello: "Implantable micro and nanophotonic devices: toward a new generation of neural interfaces", *Microelectron. Eng.* **215** (2019) 110979.

[6] A. N. Zorzos, E. S. Boyden, and C. G. Fonstad: "Multi-waveguide implantable probe for light delivery to sets of distributed brain targets", *Opt. Lett.* **35** (2010) 4133.

[7] A. N. Zorzos, J. Scholvin, E. S. Boyden, and C. G. Fonstad: "Three-dimensional multiwaveguide probe array for light delivery to distributed brain circuits", *Opt. Lett.* **37** (2012) 4841.

[8] E. Shim, Y. Chen, S. Masmanidis, and M. Li: "Multisite silicon neural probes with integrated silicon nitride waveguides and gratings for optogenetic applications", *Sci. Rep.* **6** (2016) 6–10.

[9] E. Segev, J. Reimer, L. C. Moreaux, T. M. Fowler, D. Chi, W. D. Sacher, M. Lo, K. Deisseroth, A. S. Tolias, A. Faraon, and M. L. Roukes: "Patterned photostimulation via visible-wavelength photonic probes for deep brain optogenetics", *Neurophotonics* **4** (2016) 011002.

[10] A. Mohanty, Q. Li, M. A. Tadayon, G. Bhatt, E. Shim, X. Ji, J. Cardenas, S. A. Miller, A. Kepecs, and M. Lipschitz: "A Reconfigurable Nanophotonics Platform for Sub-Millisecond", *Deep Brain Neural Stimulation* **5-8** (2018).

[11] Y. Son, H. Jenny Lee, J. Kim, H. Shin, N. Choi, C. Justin Lee, E. S. Yoon, E. Yoon, K. D. Wise, T. Geun Kim, and I. J. Cho: "In vivo optical modulation of neural signals using monolithically integrated two-dimensional neural probe arrays", *Sci. Rep.* **5** (2015) 1–11.

[12] M. Schwaerzle, K. Seidl, U. T. Schwarz, O. Paul, and P. Ruther: "Ultracompact optrode with integrated laser diode chips and SU-8 waveguides for optogenetic applications", *Proc. IEEE Int. Conf. Micro Electro Mech. Syst.* **1029–1032** (2013).

[13] N. McAlinden, D. Massoubre, E. Richardson, E. Gu, S. Sakata, M. D. Dawson, and K. Mathieson: "Thermal and optical characterization of micro-LED probes for in vivo optogenetic neural stimulation", *Opt. Lett.* **38** (2013) 992.

- [14] R. Scharf, T. Tsunematsu, N. McAlinden, M. D. Dawson, S. Sakata, and K. Mathieson: "Depth-specific optogenetic control in vivo with a scalable, high-density μ LED neural probe", *Sci. Rep.* **6** (2016) 1 10.
- [15] F. Wu, E. Stark, P.-C. Ku, K. D. Wise, G. Buzsáki, and E. Yoon: "Monolithically Integrated μ LEDs on Silicon Neural Probes for High-Resolution Optogenetic Studies in Behaving Animals", *Neuron*. **88** (2015) 1136 1148.
- [16] R. Scharf, T. Tsunematsu, N. McAlinden, M. D. Dawson, S. Sakata, and K. Mathieson: "Depth-specific optogenetic control in vivo with a scalable, high-density μ LED neural probe", *Sci. Rep.* **6** (2016) .
- [17] T. Kim et al.: "Injectable, cellular-scale optoelectronics with applications for wireless optogenetics", *Science* **340** (2013) 211 6.
- [18] J. W. Jeong et al.: "Wireless Optofluidic Systems for Programmable In Vivo Pharmacology and Optogenetics", *Cell*. **162** (2015) 662 674.
- [19] L. Lu et al.: "Wireless optoelectronic photometers for monitoring neuronal dynamics in the deep brain", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2018) 201718721.
- [20] E. Klein, C. Gossler, O. Paul, and P. Ruther: "High-density μ LED-based optical cochlear implant with improved thermomechanical behavior", *Front. Neurosci.* **12** (2018) 1 15.
- [21] A. M. Aravanis, L.-P. Wang, F. Zhang, L. A. Meltzer, M. Z. Mogri, M. B. Schneider, and K. Deisseroth: "An optical neural interface: in vivo control of rodent motor cortex with integrated fiberoptic and optogenetic technology", *J. Neural Eng.* **4** (2007) S143 S156.
- [22] A. Canales, X. Jia, U. P. Froriep, R. A. Koppes, C. M. Tringides, J. Selvidge, C. Lu, C. Hou, L. Wei, Y. Fink, and P. Anikeeva: "Multifunctional fibers for simultaneous optical, electrical and chemical interrogation of neural circuits in vivo", *Nat. Biotechnol.* **33** (2015) 277 284.
- [23] S. Park, Y. Guo, X. Jia, H. K. Choe, B. Grena, J. Kang, J. Park, C. Lu, A. Canales, R. Chen, Y. S. Yim, G. B. Choi, Y. Fink, and P. Anikeeva: "One-step optogenetics with multifunctional flexible polymer fibers", *Nat. Neurosci.* **20** (2017) 612 619.
- [24] F. Pisanello, L. Sileo, I. A. Oldenburg, M. Pisanello, L. Martiradonna, J. A. Assad, B. L. Sabatini, and M. De Vittorio: "Multipoint-emitting optical fibers for spatially addressable in vivo optogenetics", *Neuron*. **82** (2014) .
- [25] F. Pisanello, G. Mandelbaum, M. Pisanello, I. A. Oldenburg, L. Sileo, J. E. Markowitz, R. E. Peterson, A. Della Patria, T. M. Haynes, M. S. Emara, B. Spagnolo, S. R. Datta, M. De Vittorio, and B. L. Sabatini: "Dynamic illumination of spatially restricted or large brain volumes via a single tapered optical fiber", *Nat. Neurosci.*, **20** (2017) .
- [26] F. Pisano, M. Pisanello, S. Y. Lee, J. Lee, E. Maglie, A. Balena, L. Sileo, B. Spagnolo, M. Bianco, M. Hyun, M. De Vittorio, B. Sabatini, and F. Pisanello: "Depth resolved fiber photometry with a single tapered optical fiber implant", *Nat. Methods* **16** (2019) 1185 1192.
- [27] M. Pisanello, F. Pisano, L. Sileo, E. Maglie, E. Bellistri, B. Spagnolo, G. Mandelbaum, B. L. Sabatini, M. De Vittorio, and F. Pisanello: "Tailoring light delivery for optogenetics by modal demultiplexing in tapered optical fibers", *Sci. Rep.* **8** (2018) 4467.
- [28] A. Rizzo, E. D. Lemma, F. Pisano, M. Pisanello, L. Sileo, M. De Vittorio, and F. Pisanello: "Laser micromachining of tapered optical fibers for spatially selective control of neural activity", *Microelectron. Eng.* **192** (2018) 88 95.
- [29] F. Pisano, M. Pisanello, L. Sileo, A. Quattieri, B. L. Sabatini, M. De Vittorio, and F. Pisanello: "Focused ion beam nanomachining of tapered optical fibers for patterned light delivery", *Microelectron. Eng.*, **195** (2018) 41 49.
- [30] F. Pisanello, G. Mandelbaum, M. Pisanello, I. A. Oldenburg, L. Sileo, J. E. Markowitz, R. E. Peterson, A. Della Patria, T. M. Haynes, M. S. Emara, B. Spagnolo, S. R. Datta, M. De Vittorio, and B. L. Sabatini: "Dynamic illumination of spatially restricted or large brain volumes via a single tapered optical fiber", *Nat. Neurosci.* **20** (2017) 1180 1188.
- [31] M. S. Emara, M. Pisanello, L. Sileo, M. De Vittorio, and F. Pisanello: "A Wireless Head-mountable Device with Tapered Optical Fiber-coupled Laser Diode for Light Delivery in Deep Brain Regions", *IEEE Trans. Biomed. Eng. PP* **1 1** (2018) Page.
- [32] <http://neurobyn.blogspot.com/2011/01/controlling-brain-with-lasers.html>

Massimo De Vittorio: è professore ordinario di elettronica presso il Dipartimento di Ingegneria dell'Innovazione dell'Università del Salento e direttore del Center for Biomolecular Nanotechnologies dell'Istituto Italiano di Tecnologia di Lecce. Ha lavorato per molti anni allo sviluppo di micro e nanotecnologie per la fotonica per le telecomunicazioni; più di recente sviluppa micro e nanotecnologie per il corpo umano e per l'ambiente.

Ferruccio Pisanello: ingegnere delle telecomunicazioni con un dottorato in fisica. Dopo una formazione incentrata su fotonica e ottica quantistica, dal 2012 lavora allo sviluppo di sistemi impiantabili per applicazioni di optogenetica e neuroscienze.

Nanomateriali a base di carbonio per la rimediazione ambientale

Antonio Turco

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche e Ambientali, Università del Salento

La contaminazione da parte di sostanze nocive delle risorse idriche è uno dei più gravi problemi della nostra società. Numerosi sistemi acquatici sono stati e vengono tuttora contaminati da specie organiche ed inorganiche derivanti dai rifiuti prodotti da attività antropiche come ad esempio quelle collegate all'industria, all'agricoltura e alle attività domestiche. Di conseguenza sia il trattamento di rifiuti che la decontaminazione di bacini acquosi contaminati è una delle sfide più importanti a livello ambientale. In quest'ottica l'adsorbimento fisico rappresenta una delle tecniche più promettenti per la rimozione di qualunque tipo di inquinante. In particolare due materiali a struttura grafita come i nanotubi di carbonio e il grafene hanno attirato un grande interesse in questo ambito della ricerca per le loro uniche proprietà chimico-fisiche. Opportunamente modificati, tali materiali sono capaci di intrappolare numerosi inquinanti in maniera selettiva ed efficiente rappresentando una delle maggiori speranze per lo sviluppo di materiali innovativi e ad alto tasso tecnologico per la purificazione di matrici acquose

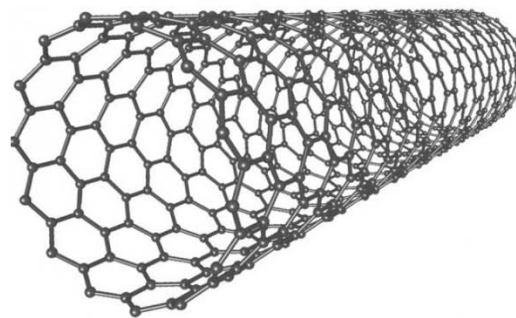
contaminate.

Introduzione

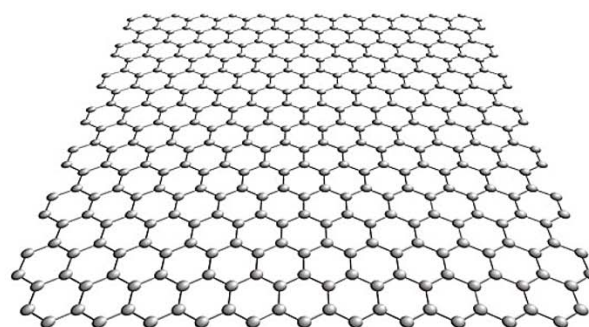
A causa del crescente aumento della popolazione e dell'industrializzazione, la carenza di acque pulite ed utilizzabili per le necessità primarie sta diventando un problema diffuso in tutto il mondo. Diviene pertanto necessario lo sviluppo di nuove ed efficienti tecnologie per la decontaminazione di acque di scarico industriali, così come per la dissalazione delle acque marine e salmastre. Giusto per dare un'idea della gravità della situazione, si è arrivati al punto che quasi il 50% della popolazione mondiale, una buona parte di questa concentrata soprattutto in Asia ed in Africa, si trova a fronteggiare una grave emergenza relativa alla scarsità di acque sicure da utilizzare per le attività quotidiane. Per tutte queste ragioni, la tutela dell'ambiente e delle acque sta diventando una delle maggiori preoccupazioni della società. Al fine di risolvere tali problemi sono state emanate a livello mondiale numerose leggi volte a controllare lo scarico di rifiuti industriali acquosi nell'ambiente; tuttavia molti rifiuti vengono ancora oggi illegalmente scaricati nelle acque ed altri, come ad esempio le acque di vegetazione olearie derivate dalla produzione dell'olio d'oliva, sebbene siano tossici non hanno ancora una regolamentazione efficace

per prevenire la loro immissione nell'ambiente. Per questo motivo la ricerca scientifica sta concentrando i suoi sforzi sulla produzione di materiali a basso costo e ad alta efficienza per la rimozione di inquinanti dalle acque.

Tra i vari materiali utilizzati per questi scopi, alcune nuove forme di carbonio come i nanotubi di carbonio ed il grafene (Fig.1) hanno attratto, sin dalla loro recente scoperta, l'attenzione della comunità scientifica. I nanotubi di carbonio [1] sono un materiale con caratteristiche fisiche e chimiche eccezionali che ne permettono l'applicazione in numerosi campi della ricerca come l'elettronica, la sensoristica, l'ingegneria dei materiali, e hanno inoltre recentemente trovato ampio campo di applicazione nella rimediazione ambientale. Tali materiali sono costituiti da uno o più fogli di carbonio grafiteo, una forma di carbonio (o allotropo) identica a quella che costituisce le matite. Questi foglietti sono ripiegati su loro stessi a formare una struttura tubulare con un diametro solitamente compreso tra pochi e decine di nanometri ed una lunghezza di centinaia di micron; ciò permette di avere un elevato rapporto superficie/volume e quindi un'ampia area di scambio per l'adsorbimento di specie chimiche inquinanti dalle soluzioni. Oltre ciò la superficie dei nanotubi di carbonio può essere facilmente modificata chimicamente al fine di rendere il materiale selettivo per l'adsorbimento di specifiche molecole di interesse. Il grafene invece ha la stessa composizione chimica dei nanotubi di carbonio, ma con gli atomi disposti in un singolo foglio con struttura planare [2]. (si veda Fig.1) Mediante ossidazione del grafene è possibile ottenere l'ossido di grafene che attualmente rappresenta il miglior intermedio di reazione necessario per la produzione in larga scala di grafene. In passato, per la sintesi di grafene, i premi Nobel del 2010 Andre Geim e Konstantin Novoselov, utilizzarono del nastro adesivo con il quale *esfoliarono* un pezzo di grafite sino ad ottenere un foglietto costituito da un singolo strato di atomi di carbonio. Da allora sono stati messi a punto diversi metodi di sintesi del grafene, ma ad oggi il metodo più efficace che permette una produzione in più larga scala, consiste nell'ossidare la grafite in opportuni solventi sotto l'azione di forze esterne come ad esempio processi a base di ultrasuoni. Il grafene ossidato così ottenuto



Nanotubo di carbonio



Grafene

Figura 1: Rappresentazione schematica della struttura di nanotubo di carbonio e grafene.

può poi essere ridotto a grafene mediante ulteriori trattamenti chimici. Anche il grafene, così come i nanotubi di carbonio, ha evidenziato proprietà uniche dal punto di vista chimico-fisico e il forte interesse nella sua applicazione nell'ambito della rimediazione ambientale è dovuto alle stesse motivazioni già descritte per i nanotubi di carbonio.

Assorbimento di oli e solventi organici

Negli ultimi decenni numerosi sono stati gli incidenti che hanno visto lo sversamento di petrolio nelle acque marine. Ad esempio nel 2010 un incidente nel golfo del Messico ha portato alla dispersione di 4.9 milioni di barili di petrolio portando alla morte di numerose specie animali. La dispersione di oli in acqua risulta essere molto più pericolosa di quanto avviene sulla terraferma, in quanto numerosi tipi di oli galleggiano

Forme allotropiche del Carbonio

Il termine allotropia deriva dal greco *allos* (altro) e *tropos* (modo) e viene utilizzato per identificare quegli elementi che allo stato molecolare possono trovarsi in due o più forme diverse tra loro (definite allotropi) caratterizzate da diverse proprietà chimico-fisiche. Gli elementi che possono presentare forme allotropiche sono boro, stagno, fosforo, zolfo, selenio, ossigeno e carbonio. Tra questi le forme allotropiche del carbonio (diamante, grafite, grafene, fullerene, nanotubi) sono quelle che più hanno attirato l'attenzione degli scienziati (Fig.2). Queste sono caratterizzate da strutture chimiche ben definite aventi diversi tipi di legami tra gli atomi. Nel diamante, ad esempio, ogni atomo di carbonio è legato ad altri quattro atomi disposti ai vertici di un tetraedro conferendo al cristallo una straordinaria durezza. Nella grafite, invece, ogni atomo di carbonio è legato ad altri tre atomi formando esagoni regolari assemblati in strutture planari, tenute insieme, una impilata all'altra, da forze di legame deboli. Un singolo foglietto isolato di grafite prende il nome di grafene. Nel fullerene invece il carbonio è assemblato a formare una struttura icosaedrica composta da 60 atomi di carbonio legati in modo da formare 12 facce pentagonali e 20 facce esagonali strutturalmente simili a quelle che compongono i palloni da calcio con le cuciture.

sull'acqua e quindi possono rapidamente espandersi dall'area dell'incidente a quelle limitrofe, fenomeno tra l'altro favorito da vento e moto ondoso, minacciando di conseguenza ampie aree di habitat naturali. Per questo motivo la comunità scientifica è alla ricerca di metodi innovativi che possano ridurre o eliminare del tutto in tempi molto rapidi le quantità di oli presenti in acque a seguito di sversamenti. Attualmente, per tali scopi, si usano tre tipi di approcci che sono di tipo fisico, chimico e biologico. Per gli approcci fisici si utilizzano sorbenti sintetici [3, 4] capaci di assorbire l'olio. L'approccio chimico prevede invece l'utilizzo di sostanze disperdenti

o la combustione degli oli *in situ*, tuttavia questo metodo può portare alla produzione di ulteriori inquinanti. Infine l'approccio di tipo biologico detto anche biorimediazione prevede l'utilizzo di batteri capaci di trasformare gli idrocarburi in sostanze meno tossiche il problema è però che tale approccio risulta essere molto lento. Tra tutte le tecniche quindi l'assorbimento di tipo fisico risulta essere la strategia migliore e ad oggi quella più studiata anche grazie al fatto che possono essere prodotti materiali non tossici per l'ambiente in maniera abbastanza semplice e rapida e con una buona riciclabilità. In quest'ottica, materiali che posseggono caratteristiche di superidrofobicità (alta repulsione all'acqua) e superoleofilicità (alta capacità di essere bagnati dagli oli) sono dei candidati promettenti in quanto capaci di assorbire gli oli e i solventi organici, respingendo l'acqua. Diversi materiali di origine naturale e/o sintetica sono stati utilizzati per questi scopi, ciononostante molti di questi materiali hanno evidenziato scarse capacità di assorbimento, riciclabilità e selettività. Per tale motivo, negli anni più recenti la comunità scientifica si è rivolta all'utilizzo di nanomateriali a base di carbonio, in particolare nanotubi di carbonio e grafene, per l'assorbimento di oli da acque contaminate. I vantaggi nell'utilizzo di tali materiali risiedono nella loro elevata resistenza meccanica e chimica, superidrofobicità, superoleofilicità e rapida capacità di assorbimento. È stato visto in particolare come sia il grafene che i nanotubi di carbonio, possono assorbire in maniera selettiva quantità di oli pari a decine di volte il loro peso. Tuttavia, uno dei principali problemi nel loro utilizzo è che entrambi sono solitamente prodotti in forma di polvere, la cui gestione diviene difficile se si pensa ad un loro utilizzo in contesti come quello marino. I nanomateriali a base di carbonio infatti una volta dispersi nell'ambiente se non recuperati completamente potrebbero risultare tossici per l'ecosistema. Al fine di ovviare a tali problemi sono state attuate diverse strategie: ad esempio i nanotubi di carbonio sono stati prodotti in forma di spugna porosa mediante particolari procedure di sintesi, tuttavia le strategie ad oggi più utilizzate, anche per la loro semplicità, prevedono di produrre materiali spugnosi combinando i nanomateriali a struttura grafitica con polimeri sia naturali che artificiali. In questo modo è sta-

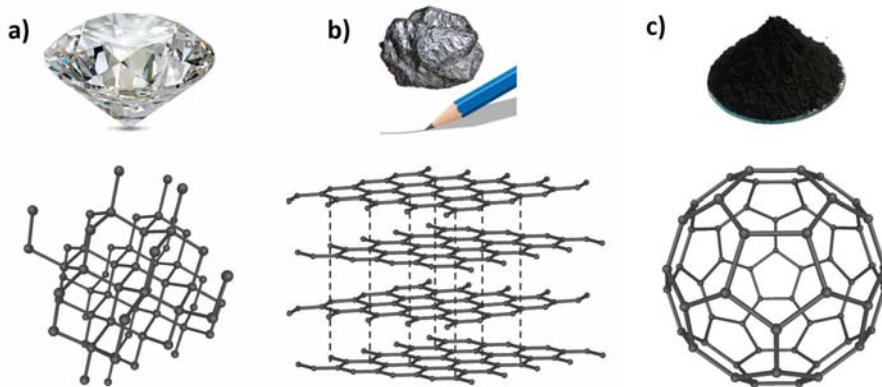


Figura 2: Struttura macroscopica e molecolare del a) diamante, b) grafite e c) fullerene.

to possibile ottenere dei nanocompositi in cui le proprietà dei polimeri utilizzati e dei materiali a base di carbonio si combinavano dando origine a nuovi materiali con proprietà incredibili. Ad esempio presso l'università del Salento sono state prodotte delle spugne combinando le proprietà di un polimero artificiale, il polidimetilsilossano, con i nanotubi di carbonio [5]. Combinando questi due materiali è stato prodotto, mediante opportune tecniche di fabbricazione, un polimero nanocomposito poroso superidrofobico e superoleofilo, che una volta in contatto con oli e solventi organici era in grado non solo di assorbirli, ma anche di aumentare il suo volume e di conseguenza la dimensioni dei pori, permettendo così l'assorbimento di maggiori quantità di olio (Fig.3). Il materiale dopo l'assorbimento di olio può inoltre essere spremuto meccanicamente al fine di permettere il recupero degli oli assorbiti ed il riutilizzo del nanocomposito per un nuovo ciclo di assorbimento senza perdere le sue capacità. Altri approcci prevedono invece di andare a rivestire materiali porosi polimerici con nanotubi di carbonio e/o grafene. Come nel caso delle spugne di poliuretano, sulla cui superficie vengono fatti adsorbire i nanomateriali a base di carbonio presenti in una soluzione in cui la spugna viene immersa. Sebbene l'approccio risulti estremamente semplice, la stabilità del materiale può essere compromessa rendendo alto il rischio di dispersione del nanomateriale nell'ambiente durante un'applicazione reale. Per tali motivi, molto spesso si usano ulteriori sostanze che possano agire da agenti cementificanti e che possano bloccare i nanomateriali sulla superficie della spugna. Questo però può portare alla riduzione dell'idrofobicità ed all'aumento dell'idrofilicità del nanomateriale a base di carbonio

a causa del rivestimento che si viene a creare sulla superficie. Un altro approccio molto interessante è la fabbricazione di aereogel, materiali porosi estremamente leggeri e quindi facilmente trasportabili. In particolare sono stati prodotti, con diversi metodi, aereogel sia di grafene che di nanotubi di carbonio capaci di assorbire selettivamente oli da acqua, ma quello su cui ci si sta concentrando recentemente è cercare di conferire migliori proprietà meccaniche a tali materiali. Infatti, spesso, le performance di assorbimento di questi aereogel diminuiscono a seguito dei diversi processi di spremitura necessari per rimuovere l'olio assorbito a causa della loro scarsa stabilità strutturale.

Adsorbimento di inquinanti

I nanotubi di carbonio ed il grafene sono considerati tra i materiali più promettenti per l'adsorbimento di un ampio range di sostanze inquinanti organiche e inorganiche. Tali nanomateriali hanno infatti evidenziato migliori capacità rispetto ad altri sorbenti di più comune utilizzo come il carbonio attivo, le argille e le zeoliti in quanto sono capaci di stabilire interazioni fisiche e chimiche più forti con gli inquinanti permettendone un veloce adsorbimento. Inoltre la possibilità di modificarne chimicamente la superficie permette di controllare la selettività del materiale per determinate specie piuttosto che altre. Durante il processo di adsorbimento di molecole organiche diverse forme di interazioni possono avvenire contemporaneamente come ad esempio interazioni idrofobiche, interazioni $\pi - \pi$ legami idrogeno e interazioni elettrostatiche. Come visto nel paragrafo precedente, la struttura grafite presente sulla superficie di nanotubi di carbonio

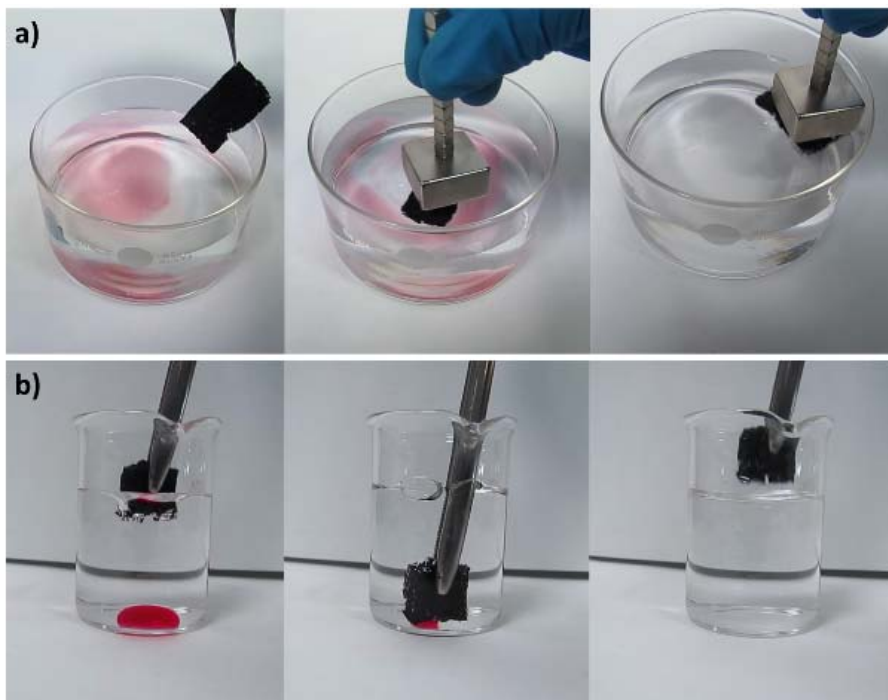


Figura 3: Rimozione di oli superficiali (a) e sommersi (b) con un materiale poroso a base di nanotubi di carbonio e polidimetilsilossano.

Bagnabilità

La bagnabilità è il processo che porta a contatto un liquido ed una superficie solida (Fig.4). Il processo viene descritto attraverso la misura dell'angolo di contatto (Θ) formato dalla tangente all'interfaccia liquido-fase gassosa e dalla tangente alla superficie solida, in corrispondenza della linea di contatto tra le tre fasi. Valori di Θ inferiori a 90 gradi descrivono una situazione in cui un solido è parzialmente bagnato dal liquido e che nel caso dell'acqua prende il nome di idrofilicità. Valori di $\Theta > 90$ gradi descrivono invece una situazione in cui il solido è poco bagnato e che nel caso dell'acqua prende il nome di idrofobicità. Per valori di angolo di contatto con l'acqua inferiori ai 5 gradi o maggiori ai 150 gradi si hanno situazioni che vengono definite rispettivamente superidrofiliche o superidrofobiche. In maniera analoga è possibile definire anche i concetti di superoleofilicità e superoleofibicità. Un esempio di superidrofobicità è quello della foglia di loto che rimane asciutta e pulita proprio grazie alla sua superficie poco affine all'acqua.

e grafene a causa della scarsa polarità ha una forte affinità con idrocarburi (quali esano, benzene, cicloesano) piuttosto che con molecole polari. Attraverso la funzionalizzazione del nanomateriale solitamente, invece, si tende ad introdurre sulla sua superficie dei gruppi contenenti ossigeno andando così a diminuire la superficie utile per l'adsorbimento di sostanze non polari a favore di specie polari.

Questa strategia è stata utilizzata ad esempio per controllare l'adsorbimento di fenoli sulla superficie di nanotubi e grafene. I fenoli e polifenoli sono sostanze naturali presenti in numerosi alimenti che a basse concentrazioni hanno effetti benefici sulla salute, ma se presenti in grandi quantità, come spesso accade in alcuni rifiuti di produzioni alimentari, risultano tossici per microrganismi e piante andando a compromettere l'ecosistema. È stato visto come i nanomateriali a base di carbonio, una volta funzionalizzati con gruppi contenenti ossigeno, adsorbono da soluzioni acquose tali sostanze, e possono essere più o meno affini per un determinato tipo o classe di fenoli in base alla quantità di gruppi funzionali polari presenti sulla loro superficie [6]. Inoltre i fenoli adsorbiti possono essere facilmente recuperati dalla superficie del nanomateriale mediante opportuni trattamenti. In questo modo gli stessi fenoli possono essere utilizzati, ad opportune concentrazioni, per la produzione di

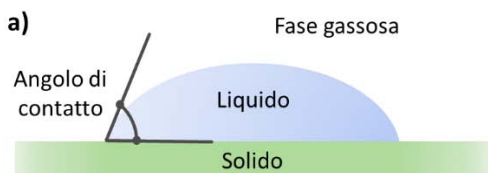


Figura 4: a) Rappresentazione schematica di un angolo di contatto. b) Superidrofobicità della foglia di loto.

alimenti arricchiti con effetti benefici sulla salute, trasformando di fatto un rifiuto in una risorsa. Oltre che per l'adsorbimento dei fenoli, nanomateriali a base di carbonio, opportunamente funzionalizzati sono stati ad esempio utilizzati per la rimozione da scarti industriali di coloranti, metalli pesanti, fenoli di origine sintetica come il bisfenolo A, interferenti endocrini, pesticidi ed antibiotici [7].

Ancora una volta però è bene ricordare come il fatto che tali materiali siano in forma di particelle dalle dimensioni nanometriche possa rappresentare un grosso problema per la loro applicazione per il trattamento di siti contaminati. Per tale motivo sono state messe in atto tutta una serie di strategie: un primo approccio è quello di impacchettare la fase adsorbente costituita da nanotubi di carbonio o grafene, all'interno di colonne, nelle quali viene spinta, mediante l'utilizzo di pompe ed in appositi impianti, la soluzione da purificare. Il metodo seppur semplice ed immediato è limitato alla decontaminazione di rifiuti industriali e richiede un grosso dispendio energetico. Gli stessi limiti sono stati evidenziati nel momento in cui sono state utilizzate invece di colonne impaccate, delle membrane formate da nanocompositi porosi, come sistemi di filtrazione. Inoltre, tali membrane possono andare incontro a fenomeni di intasamento richiedendo quindi una continua manutenzione/sostituzione. Un ulteriore approccio è invece rappresentato dalla possibilità di disperdere i nanomateriali a base di carbonio nell'ambiente acquoso contaminato per poi essere recuperati dopo la fase di adsorbimento. Tale strategia può semplificare e ridurre i costi energetici del processo di rimediazione, in quanto non è richiesto l'utilizzo di impianti dedicati, ma il problema in questo caso è rappresentato dal recupero completo della fase adsorbente nanostrutturata in modo da garantire che non venga dispersa nell'ambiente. Sebbene nei primissimi approcci utilizzati si prevedeva il recupero dei nanomateriali a base di carbonio mediante pro-

cessi di centrifugazione e/o filtrazione, per quanto detto sinora è intuitivo il fatto che questo non potesse essere l'approccio migliore. Per tale motivo ad oggi si prediligono due strategie diverse, la prima prevede, in maniera analoga con quanto detto nel paragrafo precedente, di combinare il materiale grafatico con matrici polimeriche, in modo da rendere il materiale facilmente manipolabile. Tuttavia a causa delle interazioni con il materiale polimerico alcuni siti sulla superficie del nanomateriale a base di carbonio potrebbero essere occupati e non disponibili a stabilire legami con la specie inquinante, o ancora, a causa di ingombro sterico la velocità di adsorbimento può risultare rallentata. Una seconda strategia consiste, invece, nel funzionalizzare i nanotubi di carbonio o il grafene con delle piccole nanoparticelle magnetiche mediante legami stabili, in questo modo grazie al semplice utilizzo di un magnete è possibile in maniera rapida e semplice recuperare il materiale disperso nella fase acquosa. Anche in questo caso però è possibile avere una diminuzione del numero dei siti di legame per l'inquinante a causa dell'ingombro sterico esercitato dalle nanoparticelle magnetiche sulla superficie del nanomateriale. Le cinetiche di legame invece sono meno rallentate con questo tipo di approccio in quanto il materiale può mantenere il suo stato di polvere garantendo un più rapido accesso ai siti di legame sulla superficie del nanomateriale.

Degradazione fotocatalitica di inquinanti

La riduzione/ossidazione fotocatalitica mediata da semiconduttori è sempre stata considerata una delle tecnologie più promettenti per la degradazione fotochimica di inquinanti. Negli anni diversi materiali semiconduttori utili per questi scopi come ad esempio TiO_2 , Fe_2O_3 , ZnO etc. sono stati prodotti in varie forme e con vari metodi. Tuttavia la loro efficienza di degradazione del-

le sostanze organiche non è mai stata sufficiente. Per tale motivo si è reso necessario intraprendere nuove strategie al fine di migliorare le performance di tali materiali. In quest'ottica materiali ibridi costituiti da TiO_2 e carbonio grafítico (nanotubi di carbonio e grafene) hanno attirato l'attenzione degli scienziati. I compositi preparati combinando questi materiali piuttosto che quelli costituiti dal solo semiconduttore hanno evidenziato una capacità di degradazione fotocatalitica maggiore, ciò è dovuto principalmente al fatto che il materiale grafítico ha una maggiore capacità di adsorbimento degli inquinanti i quali saranno vicini al semiconduttore che potrà quindi esplicare la sua azione catalitica in maniera efficiente. Ma questo non è l'unico vantaggio, infatti la presenza della superficie grafítica permette di inibire la ricombinazione della coppia elettrone-lacuna formatasi a seguito dell'irradiazione con una sorgente luminosa il che contribuisce ancora una volta a migliorare l'efficienza fotodegradativa del sistema. Un altro limite dei semiconduttori utilizzati per fotocatalisi è rappresentato dal fatto che questi funzionano mediante irradiazione con luce UV, richiedendo l'utilizzo di appositi impianti con un certo dispendio di energia. Anche in questo caso la combinazione di nanotubi di carbonio o grafene con materiali semiconduttori (TiO_2) sembra essere un importante strategia per risolvere il problema. È stato visto infatti come effettuando un drogaggio della superficie grafítica con atomi di azoto è possibile mediante opportuni passaggi di sintesi chimica depositare sulla superficie un rivestimento di TiO_2 il quale aderirà senza l'utilizzo di ulteriori specie chimiche [8]. A seguito dell'adesione si avrà un'interazione molto stretta tra le due specie che porta all'introduzione di nuovi livelli energetici. Questo permette al sistema di funzionare mediante irradiazione con luce visibile, permettendo l'utilizzo *in situ* del sistema con minori consumi energetici. Sistemi di degradazione fotocatalitica di questo genere sono stati proposti ad esempio per la degradazione di oli, fenoli e diversi antibiotici.

Conclusioni

Negli ultimi anni sono stati compiuti enormi progressi nella sintesi di nuovi materiali compositi e non a base di nanomateriali costituiti da carbonio

grafítico. Molte di queste tecnologie hanno evidenziato delle ottime capacità di adsorbimento e/o degradazione di inquinanti organici e inorganici in soluzioni acquose. Tuttavia, i test su questi materiali si sono spesso fermati nei laboratori dove sono state utilizzate soluzioni con composizioni distanti dalle matrici reali. La prossima sfida che la comunità scientifica si troverà ad affrontare, oltre che l'ulteriore sviluppo di questi materiali, sarà il loro impiego in contesti complessi e reali quali bacini contaminati e scarichi industriali. Solo a seguito di questi test tali prodotti potranno essere immessi sul mercato per essere commercializzati. Nella fase di test in matrici reali sarà anche importante valutare eventuali processi di degradazione del materiale che possano causare la dispersione di nanotubi o grafene nell'ambiente, al fine di evitare eventuali tossicità per l'ecosistema. Numerose rimangono quindi le sfide da affrontare, ma, le potenzialità che questi materiali a base grafítica hanno dimostrato, fanno ben sperare per un mondo più pulito e con maggiori risorse idriche per la popolazione.



- [1] S. Iijima: Helical microtubules of graphitic carbon , *Nature*, **354** (1991) 56.
- [2] A. K. Geim, K. S. Novoselov: The rise of graphene , *Nat. Mat.*, **6** (2007) 183.
- [3] R. K. Gupta, G. J. Dunderdale, M. W. England and A. Hozumi: Oil/water separation techniques: a review of recent progresses and future directions , *J. Mater. Chem.*, **A 5** (2017) 16025.
- [4] E. Z. Ron, E. Rosenberg: Biosurfactants and oil bioremediation , *Curr. Opin. Biotechnol.*, **13** (2002) 249.
- [5] A. Turco, C. Malitesta, G. Barillaro, A. Greco, A. Maffezzoli and E. Mazzotta: A magnetic and highly reusable macroporous superhydrophobic/superoleophilic PDMS/MWNT nanocomposite for oil sorption from water , *J. Mater. Chem.*, **A 3** (2015) 17685.
- [6] A. Turco, A.G. Monteduro, E. Mazzotta, G. Maruccio, C. Malitesta: An Innovative Porous Nanocomposite Material for the Removal of Phenolic Compounds from Aqueous Solutions , *Nanomaterials*, **8** (2018) 334.
- [7] Y. Wang, C. Pan, W. Chu, A.K. Vipin, L. Sun: Environmental remediation applications of carbon nanotubes and graphene oxide: Adsorption and catalysis , *Nanomaterials*, **9** (2019) 439.
- [8] B. A. Bhanvase, T. P. Shende, and S. H. Sonawane: A review on graphene TiO_2 and doped graphene TiO_2 nanocomposite photocatalyst for water and wastewater treatment , *Environ. Technol. Rev.*, **6** (2017) 1-14.

Antonio Turco: Antonio Turco è un ricercatore presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali, Università del Salento. La sua attività di ricerca è concentrata sullo sviluppo di materiali (nano)compositi da applicare nel campo della rimediazione ambientale, del trattamento di rifiuti e dell'ingegneria tissutale. Si occupa inoltre dello sviluppo di materiali nanostrutturati e/o polimeri a stampo molecolare di interesse per applicazioni sensoristiche. È stato coordinatore di due progetti scientifici (FutureInResearch-Ultrasensitive sensors for food analysis e FondazionePuglia-Bando Ricercatori 2015-Materiali innovativi porosi nanocompositi per la rimozione ed il recupero di composti fenolici da Acque di Vegetazione olearie) ed è coautore di 28 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali.

Numero XIV Anno 2020

Viaggio nella Scienza

Ithaca

Nanoscienze

