

¿Cómo aprendimos a “ver” átomos y moléculas después de von Laue?

Martín Martínez-Ripoll, Pascual Román-Polo

Resumen: En 1912 celebramos el centenario de uno de los hallazgos más llamativos de la ciencia, la constatación de que los rayos X se comportaban como ondas electromagnéticas y, lo que fue aún más importante, que éstos interactuaban con los cristales, a través del fenómeno denominado difracción, demostrando la constitución repetitiva de éstos últimos. Estos descubrimientos, debidos al físico alemán Max von Laue (laureado Nobel de Física en 1914), fueron seguidos por una buena dosis de hallazgos que cambiaron la historia de la química, física, biología, bioquímica y de la biomedicina. Con este ensayo pretendemos honrar a todos aquellos investigadores que, desde los inicios del siglo XX hicieron posible que podamos averiguar cómo son los cristales, las moléculas, las hormonas, los ácidos nucleicos, los enzimas, las proteínas y los virus; a qué se deben sus propiedades y cómo podemos entender su funcionamiento en una reacción química, en un tubo de ensayo, o en el interior de un ser vivo.

Palabras clave: Centenario, von Laue, cristalografía, difracción, cristales.

Abstract: In 1912 we commemorate the centenary of one of the most striking findings of science, the observation that the so called X-rays behave as electromagnetic waves and, what was even more important, that they interact with crystals, through the diffraction phenomenon, showing their internal repetitive arrangement. These findings, which were due to the German physicist Max von Laue (1914 Nobel Laureate in Physics), were followed by many further discoveries that changed the history of chemistry, physics, biology, biochemistry and biomedicine. This article is aimed to honour all those researchers who, from the early twentieth century, allowed us to know what crystals are, what molecules, hormones, nucleic acids, enzymes, proteins and virus are, along with their properties and how can we understand their function in a chemical reaction, in a test tube, or inside a living being.

Keywords: Centenary, von Laue, crystallography, diffraction, crystals.

Introducción

Lo que hoy entendemos por cristalografía, la ciencia que nos deja “ver” la posición de los átomos en el espacio (en compuestos moleculares o no) cuando éstos están ordenados en lo que conocemos con el nombre de cristales, ha sido, y es, una de las disciplinas científicas más decisivas para el avance de la química, y cuya influencia es indudable para el impulso de muchas otras ciencias como la física, la biología, la bioquímica y la biomedicina.

La historia de esta “aventura” es larga y prolija, por lo que estamos seguros de no hacer justicia a todos los implicados, pero al menos trataremos de relatar de un modo simplificado los descubrimientos más significativos que han conformado este saber, sin olvidar el aspecto humano de muchos de aquellos que hicieron de esta ciencia su razón de vivir.

El relato de estos personajes, y de sus descubrimientos, se ha distribuido en conjuntos cronológicos designados con calificativos musicales que, con el mayor respeto, creemos que describen adecuadamente su relevancia, al menos desde la perspectiva histórica. Para una aproximación más ilustrada sobre esta historia y todas sus implicaciones, recomendamos visitar el siguiente enlace web: <http://bit.ly/cantVe>.¹

“Obertura”, por Wilhelm Conrad Röntgen

Nada de esta historia habría sido posible sin la contribución de Wilhelm Conrad Röntgen (1845–1923), descubridor de los rayos X, así llamados por su origen desconocido. Wilhelm C. Röntgen (Figura 1) nació en la pequeña ciudad de Lennep de la provincia del Bajo Rin (Alemania) como hijo único del matrimonio entre un comerciante de tejidos y de Charlotte Constanze Frowein, descendiente de una conocida familia residente en dicha ciudad, aunque de origen holandés. Con 3 años de edad su familia se trasladó a Holanda en donde, desde los 16 a los 20 años, Wilhelm estudió en la Escuela Técnica de Utrech, edad a la que se trasladó a Zurich



M. Martínez-Ripoll¹

P. Román Polo²

¹ Departamento de Cristalografía y Biología Estructural, Instituto de Química-Física “Rocasolano”, CSIC, Serrano 119, 28006-Madrid
C-e: xmartin@iqfr.csic.es

² Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco, Apartado 664, 48080 Bilbao
C-e: pascual.roman@ehu.es

Recibido: 02/07/2012. Aceptado: 27/07/2012.



Figura 1. Wilhelm C. Röntgen (1845–1923) y la radiografía de la mano de su esposa con un anillo.

(Suiza) en donde comenzó, y concluyó, la licenciatura de Ingeniería Mecánica.

Tras algunos años en esta ciudad, como asistente del profesor de Física August Kundt (1839–1894), en 1872 (con 27 años) se trasladó con éste a la *Universidad de Würzburg* (Alemania), pero al no poder obtener ningún puesto (por no aprobar los exámenes de latín y griego) acabó en Estrasburgo (en aquellos años perteneciente al imperio germano), en donde en 1874 obtuvo una plaza de profesor. Cinco años más tarde aceptó un puesto de docente en la *Universidad de Giessen* (Alemania) y finalmente, con aproximadamente 45 años, obtuvo una cátedra de Física en Würzburg, en donde llegó a ser Rector. Su descubrimiento vio la luz a sus 50 años (8 de noviembre de 1895), tras algunos experimentos con los rayos catódicos y gracias a la circunstancia, casi fortuita, de que una lámina de cartón (impregnada en cianuro de Pt-Ba) mostrara una fluorescencia totalmente inesperada. Un mes tardó Röntgen en comprender el alcance de su hallazgo, preparando de inmediato una rápida comunicación científica para la *Sociedad de Física y Medicina de Würzburg*, consiguiendo un inmediato revuelo a nivel popular y mediático. Sin embargo, casi con la misma velocidad, su pública celebridad pasó por momentos de mínimos, llegando casi a ser tachado de mentiroso. Y fue a principios de 1896 cuando Röntgen comenzó a salir definitivamente de esa situación incómoda, gracias a su decisión de enviar a la revista británica *British Medical Journal* una radiografía con una fractura ósea, lo cual daba idea de la capacidad diagnóstica de su descubrimiento, ya que esos rayos desconocidos eran capaces de traspasar los cuerpos opacos. Sin embargo, debieron pasar bastantes años hasta que su “increíble luz” fuera reconocida como de interés médico, e incluso le reportara el máximo galardón como primer laureado Nobel de Física de 1901. Wilhelm Conrad Röntgen murió en Munich, en febrero de 1923, aquejado de un cáncer intestinal.²

“Preludio”, por Max von Laue



Figura 2. Max von Laue (1879–1960).

Si el descubrimiento de Röntgen fue importante para nuestra historia, el segundo salto cualitativo, aunque con un retraso de 17 años, fue debido a otro alemán, Max Theodor Felix von Laue (1879–1960), quien, al querer demostrar la naturaleza ondulatoria de los rayos X, descubrió el fenómeno de la difracción de esta radiación al atravesar los cristales.

Max von Laue (Figura 2) nació en Pfaffendorf, cerca de Koblenz (Alemania), como hijo de Julius von Laue, un oficial de la administración militar alemana, al que le fue otorgado el rango nobiliario en 1913. Debido a la profesión paterna, el joven Max pasó su juventud entre varias ciudades alemanas, Brandenburg, Altona, Posen, Berlín y Estrasburgo. Tras su servicio militar, que comenzó en 1898, estudió Matemáticas, Física y Química en la Universidad de esta última ciudad, pero pronto se trasladó a la *Universidad de Göttingen* y, posteriormente, en 1902, a la Universidad de Berlín, en donde comenzó a trabajar con Max Planck. Un año más tarde, tras obtener su grado de doctor, volvió a Göttingen, pero muy pronto (1905) regresaría a Berlín como asistente de Planck, quien, a su vez, llegaría a ser laureado Nobel de Física en 1918, es decir cuatro años más tarde que von Laue.

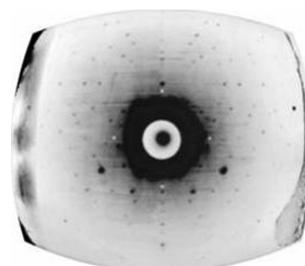


Figura 3. Difracción X sobre un cristal del mineral blenda realizada por Max von Laue. Los ennegrecimientos de la película se denominan intensidades de difracción.

Entre 1909 y 1919 pasó por las *Universidades de Munich, Zurich, Frankfurt y Würzburg*, regresando finalmente a Berlín en donde obtuvo una plaza de profesor.

Fue durante esta época, en concreto en 1912, cuando Laue conoció en Munich a Paul Peter Ewald (1888–1985), quien entonces estaba concluyendo su tesis doctoral con Arnold Sommerfeld (1868–1951) y quien interesó a Laue por sus experimentos sobre interferencias entre radiaciones de gran longitud de onda (prácticamente luz visible) sobre un “modelo cristalino” basado en resonadores y cuando, además, todavía estaba en discusión la naturaleza corpuscular u ondulatoria de las radiaciones.

Esta idea es la que finalmente llevó a Laue a imaginar qué pasaría si en lugar de longitudes de onda grandes se usaran otras de mucha menor longitud, y directamente sobre los cristales, quienes, en teoría, deberían comportarse como redes de interferencia tan pequeñas como las distancias entre los átomos, componentes elementales que se suponía que formaban los cristales.

Y así fue como, al hacer incidir un haz de rayos X sobre un cristal de blenda (Figura 3), Laue obtuvo la confirmación de la naturaleza electromagnética de aquella extraña radiación que Röntgen había descubierto años atrás, al mismo tiempo que despertó toda una serie de expectativas inmediatas sobre la naturaleza de los cristales. Por este descubrimiento, Max von Laue recibió el Premio Nobel de Física de 1914.^{1, 3}

Aunque es obvio que Laue fue el descubridor indiscutible del fenómeno de la difracción, también es cierto que su coincidencia en 1912 con Paul Peter Ewald (cuando éste último estaba acabando su tesis doctoral en Munich con Arnold



Figura 4. Paul P. Ewald (1888–1985).

Sommerfeld) fue providencial para el experimento de Laue. Y sería totalmente injusto no dedicar un pequeño párrafo a la contribución de Ewald (Figura 4) para la comprensión y manejo del fenómeno de la difracción de los rayos X por los cristales. Ewald aplicó la transformada de Fourier del espacio óptico para introducir lo que posteriormente se conocería como el “espacio recíproco”, así como su famosa construcción, mediante la cual la difracción ocurre cuando los puntos matemáticos de dicho espacio recíproco atraviesan la superficie de una esfera imaginaria cuyo tamaño está relacionado con la longitud de onda de los rayos X. El concepto de la “red recíproca” fue intuido por Ewald apenas unas horas después de haber sido consciente del descubrimiento de Laue.

“Allegro, ma non troppo”, por los Bragg

En esta ocasión no pasó lo mismo que con el descubrimiento de Röntgen. No hubo que esperar mucho tiempo, ya que el hallazgo de Max von Laue no pasó desapercibido, al menos para los británicos William Henry Bragg (1862–1942) y su hijo William Lawrence Bragg (1890–1971), quienes un año después de Laue, en 1915, compartieron el Premio Nobel de Física, al demostrar la utilidad del fenómeno que había descubierto el científico alemán, para obtener la estructura interna de los cristales.

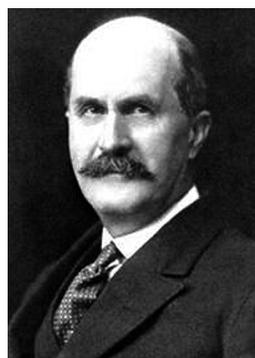


Figura 5. William H. Bragg (1862–1942).

William Henry Bragg (Figura 5) estudió Matemáticas en el Trinity College de Cambridge y posteriormente Física en el Laboratorio Cavendish, hasta que a finales de 1885 fue nombrado profesor en la Universidad de Adelaida (Australia), en donde nació su hijo William Lawrence.

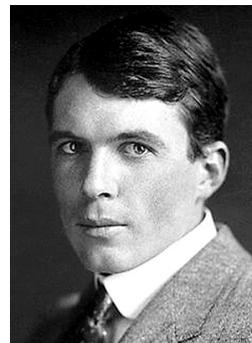


Figura 6. William L. Bragg (1890–1971).

William Lawrence Bragg (Figura 6), estudió también Matemáticas, en la Universidad de Adelaida, hasta que en 1909 la familia regresó a Inglaterra y éste consiguió una beca en el Trinity College de Cambridge. En otoño de 1912, el mismo año en que Max von Laue hizo público su experimento, ya comenzó el joven William Lawrence a examinar el fenómeno que ocurría al interponer un cristal frente a los rayos X, publicando su primer artículo sobre el experimento. En 1914, Lawrence fue nombrado profesor de Ciencias Naturales en el mismo Trinity College, y ya en el mismo año se le concedió la honorífica Medalla Barnard. Los dos años, 1912–1914, en los que estuvo trabajando con su padre en los experimentos de refracción y difracción por los cristales dieron lugar a un famoso artículo titulado *X-rays and Crystal Structure*, publicado en 1915 (Londres, G. Bell), y por el que su padre, y él mismo (¡con 25 años!) compartieron el Premio Nobel de Física. Padre e hijo pudieron explicar el fenómeno de la difracción de los rayos X por los cristales mediante determinados planos cristalográficos que se comportan como conjuntos de “espejos especiales”, frente a los rayos X (Ley de Bragg) cuando éstos están separados entre sí por una distancia (d), cuya relación con la longitud de onda (λ) de los rayos X y el ángulo de incidencia (θ) viene dado por la ley de su nombre (Figura 7, en donde “ n ” es un número entero). Con ello demostraron que los cristales de sustancias tales como el cloruro de sodio (NaCl, o sal común) no contienen moléculas de NaCl, sino simplemente iones de ambos elementos regularmente ordenados, lo cual revolucionó la química teórica, y provocó el nacimiento de una nueva ciencia: la cristalografía de rayos X.

Desgraciadamente, tras la Primera Guerra Mundial, padre e hijo se distanciaron y dieron por finalizado su trabajo conjunto, de tal modo que Henry (el padre) se centró en cristales

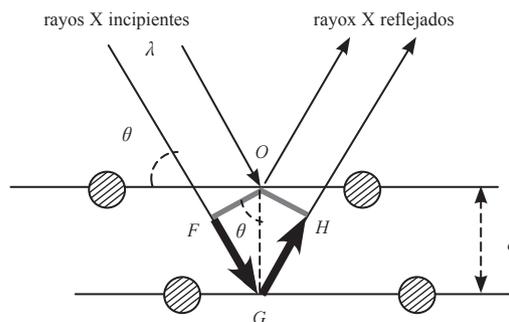


Figura 7. Ley de Bragg: $2d \sin \theta = n \lambda$ donde n es un número entero.

de compuestos orgánicos, mientras que Lawrence lo hizo en compuestos inorgánicos. En 1919 Lawrence aceptó un puesto de profesor de Física en la *Universidad Victoria* de Manchester, lugar en donde se casó y permaneció hasta 1937. En 1941 padre e hijo fueron nombrados Caballeros del Imperio Británico (*Sir*) y un año más tarde (1942) fallecía William Henry. En años posteriores, William Lawrence se interesó por la estructura de los silicatos, los metales y en especial por la química de las proteínas, ocupando el puesto de Director del *Laboratorio Nacional de Física* en Teddington y profesor de Física Experimental en el *Laboratorio Cavendish* (Cambridge), hasta que, en 1954, fue nombrado Director de la *Royal Institution* en Londres, estableciendo su propio grupo de investigación con el objeto de comenzar a estudiar la estructura de las proteínas mediante el uso de los rayos X. Lawrence falleció en 1971, a la edad de 81 años.^{4,5}

“Allegro molto”, por Arthur Lindo Patterson, y David Harker como solista

Si bien el descubrimiento de los Bragg fue trascendental para el desarrollo de la cristalografía como ciencia capaz de “ver” los átomos en el interior de los cristales, también es cierto que ambos laureados fueron ya conscientes de la existencia de limitaciones que el propio fenómeno de difracción de los rayos X imponía a la posibilidad de “enfocar” los rayos emergentes de los cristales para obtener una imagen ampliada, tal como ocurre con un microscopio óptico convencional. Al no existir tal lente física, capaz de enfocar los rayos X, el problema que se planteaba no era trivial, pues se trataba de determinar las denominadas fases relativas de cada haz dispersado (por cada electrón de cada átomo situado dentro de los cristales), es decir, establecer la diferencia de caminos recorridos por cada uno de estos haces dispersados, meta totalmente imposible de alcanzar. Este fue, y es, el denominado “problema de las fases”, y resolverlo de manera directa es como intentar armar un rompecabezas utilizando piezas con perfil desconocido.

El conocimiento de las posiciones atómicas en el interior de un cristal (lo que denominamos la estructura cristalina), es consecuencia de la resolución de lo que se conoce con el nombre de la “función de densidad electrónica”, una magnitud, periódica como el contenido de los cristales, definida en cada punto del interior de estos sólidos y cuyos máximos corresponden a los centros atómicos. Dicha función tiene la forma que se expresa

$$\rho(xyz) = (1/V)\sum\sum\sum[F_{hkl}]\cos 2\pi(hx + ky + lz - \phi_{hkl})$$

$$P(uvw) = (1/V)\sum\sum\sum[F_{hkl}]^2 \cos 2\pi(hu + kv + lw)$$

Figura 8. La función de densidad electrónica $\rho(xyz)$ y la función de Patterson $P(uvw)$. Las coordenadas de los átomos (xyz) están referidas a la celdilla elemental, y las coordenadas de la función de Patterson se expresan mediante el triplete numérico (uvw) . Llamamos la atención sobre el hecho de que para conocer el valor de la densidad electrónica en un único punto del cristal, es necesario usar toda la información del espectro de difracción, de ahí el uso del triple sumatorio ($\sum\sum\sum$) que aparece en estas expresiones, y que hace uso de todas las intensidades de difracción que genera el cristal, magnitudes casi equivalentes a $[F_{hkl}]$. Los números h , k y l son tripletes de números que identifican a cada efecto de difracción de los cristales y V es el volumen de la celdilla elemental.

en la Figura 8, y es necesario calcular su valor en cada punto del interior de los pequeños “ladrillos” que se denominan “celdillas elementales” que constituyen los cristales (Figuras 9 y 10). Estas celdillas que se apilan en las tres direcciones del espacio, y que al ser idénticas amplifican la interacción de los rayos X, suponen una simplificación, de tal modo que conociendo la estructura de una de estas unidades conoceremos la estructura total del cristal macroscópico. La existencia repetitiva de las celdillas elementales no es la única simplificación existente para la descripción de los cristales, ya que en su interior existe lo que conocemos con el nombre de elementos de simetría (operadores de repetición) que repiten los átomos y las moléculas en otras posiciones de las celdillas relacionadas por dichos operadores (Figura 11). Por lo tanto, para describir la estructura de un cristal es suficiente con determinar la posición de los átomos contenidos en la denominada parte “asimétrica” del interior de la celdilla elemental, ya que el resto de los átomos del cristal se encuentran simplemente como resultado de aplicar los operadores de simetría para rellenar las celdillas y, finalmente, nos basta con apilar las celdillas para obtener el cristal completo. Estas reglas de orden (simetría y apilamiento) son las responsables de las formas tan definidas con la que aparecen los cristales, bien en la naturaleza o en el laboratorio.

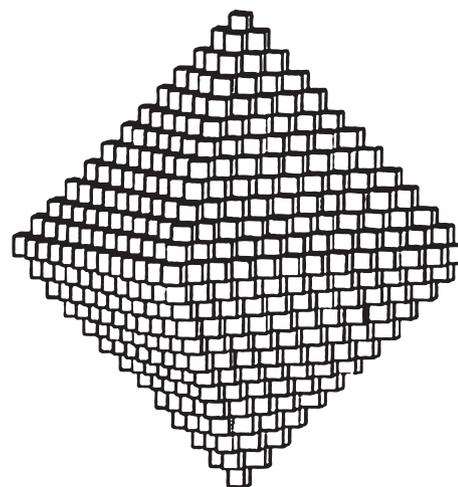


Figura 9. Apilamiento de celdillas elementales en un cristal.

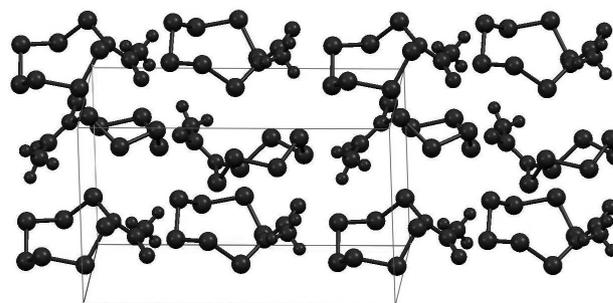


Figura 10. Estructura atómica de un cristal molecular mostrando el contenido y posición de los átomos, y de las moléculas que éstos forman. La línea de trazos finos muestra los límites de una celdilla elemental, cuyo contenido se repite en las tres direcciones del espacio. En el interior de las celdillas elementales existen operadores de simetría que repiten los átomos en diferentes posiciones.

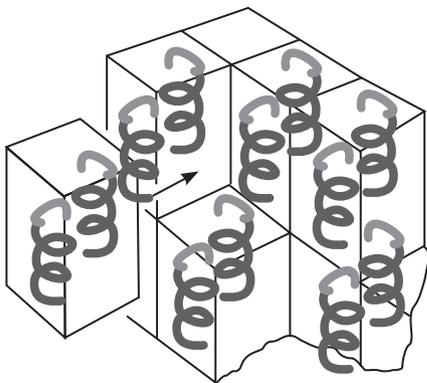


Figura 11. Formación de un cristal por empaquetamiento de moléculas (mostradas como espirales) en el interior de las celdillas elementales y apilamiento de éstas.



Figura 12. Arthur L. Patterson (1902–1966).

Pues bien, en este momento histórico, con todos estos conocimientos, es cuando la historia de la cristalografía hace suyo el famoso dicho que reza: “unos cardan la lana y otros llevan la fama”, ya que Arthur Lindo Patterson (1902–1966) fue el responsable de allanar el intrincado camino que suponía el problema de las fases. Pero, de modo inexplicable, su nombre está pasando a la historia, al menos desde la última década del siglo XX, casi como un desconocido, desvaneciéndose lentamente, y mucho nos tememos que su nombre quede exclusivamente asociado al nombre de una cierta metodología ancestral de resolución estructural, o apartado de algún programa de cálculo. Sin embargo, la aportación de Patterson a la cristalografía puede considerarse, sin exageración, como el desarrollo singular más importante, tras el propio descubrimiento de los rayos X por Röntgen en 1895.

Arthur L. Patterson (Figura 12) nació a principios del siglo XX en Nueva Zelanda, pero muy pronto su familia emigró a Canadá, en donde pasó su juventud. Por alguna razón que desconocemos, fue a la escuela en Inglaterra para luego regresar a Montreal (Canadá) y estudiar Física en la *Universidad McGill*, obteniendo el grado de licenciado con un trabajo sobre la producción de rayos X “duros” (con pequeñas longitudes de onda) usando la interacción de la radiación β del radio con los sólidos. Su primer contacto con los experimentos de difracción de rayos X ocurrió durante una estancia de dos años que realizó en el laboratorio de William H. Bragg en la *Royal Institution* de Londres. Allí fue consciente de que, si bien en las estructuras cristalinas simples la ubicación de

los átomos en la celdilla era un problema relativamente sencillo, la situación era prácticamente inabordable en el caso de compuestos moleculares, o, en general, más complejos.

Tras su estancia en el laboratorio de W. H. Bragg, Arthur L. Patterson pasó un año muy productivo en el *Instituto Kaiser-Wilhelm* de Berlín, bajo la dirección de Hermann Francis Mark (1895–1992), con una beca del *National Research Council* de Canadá. Con su trabajo contribuyó decisivamente a la determinación del tamaño de partícula usando la difracción de rayos X, y comenzó a interesarse por las transformadas de Fourier, algo que más tarde le obsesionaría en relación con la resolución de las estructuras cristalinas.

En 1927, Arthur L. Patterson regresó a Canadá y un año más tarde concluyó su tesis doctoral en la *Universidad McGill*. Tras permanecer dos años con Ralph Walter Graystone Wyckoff (1897–1994) en el *Instituto Rockefeller* de Nueva York, aceptó un puesto en la *Johnson Foundation for Medical Physics* en Filadelfia con el objeto de introducirse en la difracción aplicada a materiales biológicos. En 1933, se trasladó al *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) donde, a través de su amistad con el matemático Norbert Wiener (1894–1964), profundizó sobre la teoría de Fourier y especialmente sobre las propiedades de la transformada de Fourier y su convolución. Y así fue como, en 1934, nació su fórmula, la función de Patterson, que, elegantemente, abría grandísimas expectativas para la resolución de las estructuras cristalinas, “dando un rodeo” al tedioso y ya mencionado problema de las fases (la necesidad de conocer el término φ en la función de la densidad electrónica). Patterson introdujo su función $P(uvw)$ (Figura 8), eliminando de la irresoluble función de densidad electrónica el término desconocido de φ , aunque era consciente de que la información de su función ya no sería la misma que la que proporcionaba $\rho(xyz)$. En efecto, si bien la función de Patterson era directamente calculable a partir de las intensidades de difracción (magnitudes prácticamente equivalentes a los módulos de las magnitudes denominadas “factores de estructura”, $[F_{hkl}]$), los máximos de la misma ya no coincidirían con las posiciones atómicas, pero sí contendrían una cierta información estructural que sería posible desvelar.⁶

En efecto, la información contenida en las posiciones de los máximos de la función $P(uvw)$, función periódica como lo es la de la densidad electrónica, nos indica exclusivamente la posición “relativa” de cada átomo respecto de los demás, dentro de la celdilla elemental (Figura 13, derecha).

Pero al margen de la dificultad práctica que suponía el cálculo de las operaciones matemáticas implicadas en la función aportada por Patterson, ya se vislumbraban las dificultades que reportaría la interpretación de dicha función para el caso de estructuras complejas. Al menos así era, hasta que, en 1935, David Harker (1906–1991), un “aprendiz de crista-

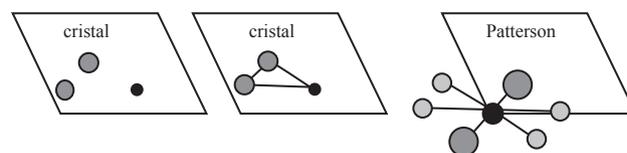


Figura 13. Comparación entre la información de la función de densidad electrónica (izquierda) y la función de Patterson (derecha).



Figura 14. David Harker (1906–1991).

lógrafo”, se diera cuenta de una circunstancia especial que facilitaba significativamente la interpretación de la función de Patterson, y de la que Arthur no había sido consciente.¹

David Harker (Figura 14) nació en California, graduándose en 1928 como químico en la *Universidad de Berkeley*. En 1930 aceptó un trabajo como técnico de laboratorio en uno de los laboratorios de la empresa *Atmospheric Nitrogen Corp.* en el estado de Nueva York, en donde, a través de la lectura de artículos relacionados con estructuras nació su interés por la cristalografía. Por culpa de la gran depresión económica, en 1933 perdió su trabajo y regresó a California. Utilizando algunos ahorros pudo entrar en el *Instituto de Tecnología de California* y, bajo la supervisión de Linus Pauling (1901–1994), comenzó a practicar en la resolución de algunas estructuras cristalinas simples.

Durante una de las charlas semanales del laboratorio de Pauling se presentó la función que recientemente había introducido Arthur L. Patterson y allí fue donde Harker fue consciente de la dificultad que supondría abordar el cálculo, y especialmente la resolución (interpretación), de una función de este tipo en estructuras con un gran número de átomos. Según contó él mismo, algunas noches después de la charla mencionada, se despertó súbitamente durante la noche y exclamó “¡tiene que funcionar!” En efecto, Harker hizo patente el hecho de que la función de Patterson contiene acumulaciones de máximos, en determinadas zonas del mapa de Patterson, que son consecuencia de los vectores entre átomos relacionados entre sí por elementos de simetría, y por lo tanto cualquier vestigio de vector interatómico (entre parejas de átomos relacionados por simetría) habría que buscarla en dichas zonas, y no en todo el espacio de la celdilla del espacio de Patterson, lo cual simplificaba cualitativamente la interpretación.

Desde 1936 hasta 1941 Harker obtuvo un puesto de profesor de química-física en la *Universidad Johns Hopkins*, donde aprendió cristalografía clásica y mineralogía. Durante los restantes años de la década de 1940 investigó en la *General Electric Company* y desde allí, junto con su colaborador John S. Kasper (1915–2005), hizo otra de sus espléndidas contribuciones a la cristalografía, las desigualdades de Harker-Kasper, la primera contribución a los denominados “métodos directos” para la resolución del problema de las fases.^{1,7}

En la década de 1950 aceptó el ofrecimiento de Irving Langmuir (1881–1957) para incorporarse al *Brooklyn Polytechnic Institute* y dedicarse a la resolución de la estructura de la ribonucleasa, lo que le permitió plantear la metodología que años más tarde (1962) sería usada por Max Perutz y John Kendrew en la resolución de la estructura de la hemoglobina.

En 1959, Harker trasladó su equipo y el proyecto de la ribonucleasa al *Roswell Park Cancer Institute* y concluyó la estructura de esta proteína en 1967. En 1976 se retiró oficialmente, pero permaneció, de algún modo activo, en la *Medical Foundation of Buffalo*, hoy *Hauptman-Woodward Institute*, hasta su fallecimiento, en 1991, a causa de una neumonía.^{1,7}

“Andante”, con partitura de John D. Bernal

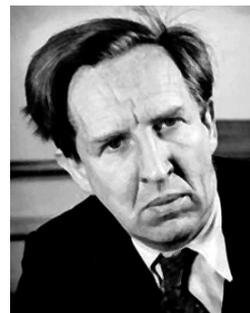


Figura 15. John D. Bernal (1901–1971).

Tras los hallazgos y desarrollos de Arthur L. Patterson y David Harker, y la facilidad que estos descubrimientos supusieron para la resolución del problema de las fases, se disparó el interés por la estructura de las moléculas, especialmente las relacionadas con la vida: las proteínas. Y en este movimiento tuvo mucho que ver un irlandés, afincado en Inglaterra, John Desmond Bernal (1901–1971), que sin lugar a dudas hizo de centro de atracción para un conjunto de personajes decisivos para el desarrollo ulterior de la cristalografía.

La familia Bernal, de origen judío sefardí, llegó desde España a Irlanda en 1840 y se convirtió al catolicismo, ambiente en el que creció John D. Bernal, aunque lentamente fue alejándose de la religión y en su madurez se manifestó como ateo, hasta el punto de que la revolución rusa de 1917 influyó tanto en Bernal, que llegó a ser un activísimo miembro del partido comunista británico.

John D. Bernal (Figura 15) se graduó en 1919 en Mineralogía y Matemáticas (aplicadas a la simetría) en la *Universidad de Cambridge*. En 1923, obtuvo un puesto como ayudante en el laboratorio de W. H. Bragg de la *Royal Institution* en Londres, y en 1927 regresó a Cambridge como profesor, en donde recibió, de sus alumnos del *Laboratorio Cavendish*, el apelativo cariñoso de “*el sabio*”. Desde allí ilusionó también en el campo de la cristalografía de las macromoléculas a muchos investigadores del *King’s College* y del *Birbeck College*. En 1937 obtuvo una plaza de profesor en este último *College* de Londres, lugar donde se formaron una gran parte de los cristalógrafos aventajados de la época.

Sin duda, a John D. Bernal le corresponde un lugar prominente en la ciencia del siglo XX, pues demostró que, en condiciones adecuadas, un cristal de proteína podía mantener su cristalinidad al exponerlo a los rayos X, y algunos de sus estudiantes fueron capaces de resolver estructuras tales como la hemoglobina y otros materiales biológicos de importancia, de tal modo que el análisis cristalográfico comenzó a revolucionar la biología. Bernal, fallecido a los 70 años, fue también el motor de estudios cristalográficos sobre virus y, junto con

su colaborador Isidor Fankuchen (1905–1964), obtuvo los primeros diagramas de difracción de algunos de ellos.

El desarrollo de los Bragg tras el descubrimiento de von Laue, y finalmente las aportaciones de Patterson y Harker abrieron enormes expectativas al mundo estructural en la biología, y la Segunda Guerra Mundial hizo que el caldo de cultivo de esta disciplina se concentrara en Inglaterra, y más concretamente alrededor de John D. Bernal.

A toda esta generación de nombres y desarrollos extraordinarios perteneció Max Ferdinand Perutz (1914–2002), nacido en Austria en el seno de una familia dedicada a la industria textil. En 1932, Perutz (Figura 16) se matriculó en la licenciatura de Química en la *Universidad de Viena* y descontento con lo que él mismo denominó “una pérdida de tiempo dedicada al análisis inorgánico”, decidió que su vida estaba en la bioquímica que parecía desarrollarse en Cambridge, y con la ayuda económica familiar en 1936 se incorporó al grupo de John D. Bernal en el *Laboratorio Cavendish* con el objeto de comenzar su tesis doctoral. Su relación con William L. Bragg fue también decisiva, y ya en 1937 realizó los primeros experimentos de difracción en cristales de hemoglobina que había podido cristalizar en el *Instituto de Biología Keilin Molteno*, de tal modo que se puede afirmar que Perutz, y su bicicleta, hicieron el primer nexo real entre la física, que representaba el *Laboratorio Cavendish*, y la biología que representaba el *Instituto de Biología Keilin Molteno*.

La invasión nazi de Austria dejó la economía familiar de Perutz totalmente exhausta. Sin embargo, a partir de enero de 1939, Max pudo sobrevivir gracias a una beca de la *Fundación Rockefeller* y un puesto como ayudante en el laboratorio de William L. Bragg. En 1945, se renovaron sus expectativas gracias a una beca de *Imperial Chemical Industries Research* y ya en 1947 fue nombrado director de la *Unidad de Biología Molecular* del recién creado *Medical Research Council*.

John Cowdery Kendrew (1917–1997, Figura 17), nació en Oxford y en 1939 obtuvo su graduación en Química en el *Trinity College* de Cambridge. La influencia personal de John D. Bernal le indujo a trabajar en la estructura de las proteínas y en 1946 ingresó en el *Laboratorio Cavendish*, colaborando con Max Perutz bajo la dirección de William L. Bragg. Se doctoró en 1949 y junto a Perutz formó las “únicas fuerzas vivas” de la *Unidad de Biología Molecular* del *Medical Research Council*.

Aunque los trabajos de Kendrew se centraron fundamentalmente en la mioglobina, Max F. Perutz y John C. Kendrew fueron laureados con el Premio Nobel de Química de 1962, por sus trabajos sobre la estructura de la hemoglobina y fueron los primeros en usar con éxito la metodología MIR (*Multiple Isomorphous Replacement*, Reemplazo Isomorfo Múltiple) introducida por David Harker. La estrategia MIR consiste en insertar átomos con gran número de electrones en los cristales de proteína, con la esperanza de que su presencia no modifique la estructura de ésta y que su participación en el fenómeno de la difracción deje una huella suficientemente clara para abordar la determinación estructural interpretando la función de Patterson.

Otro de los grandes personajes de la época, que también se gestó alrededor de la influencia directa de John D. Bernal, fue la controvertida e infortunada londinense Rosalind Elsie Franklin (1920–1958). Existen multitud de textos referentes a Rosalind E. Franklin, pero quizá merezca la pena leer también las páginas que el lector podrá encontrar a través de estos enla-



Figura 16. Max F. Perutz (1914–2002).



Figura 17. John C. Kendrew (1917–1997).



Figura 18. Rosalind E. Franklin (1920–1958).

ces: <http://1.usa.gov/M9rte9> y <http://bit.ly/MYVWYC>, porque hacen justicia a su persona y a su corta, aunque fructífera, y no reconocida labor en la ciencia de mediados del siglo XX.⁸

Rosalind E. Franklin (Figura 18) se doctoró en 1945 en la *Universidad de Cambridge* y tras pasar tres años (1947–1950) en París, en el *Laboratoire de Services Chimiques de L'Etat* se incorporó en 1951 como asociada de Sir John Turton Randall (1905–1984) en el *King's College* de Londres. Desde el laboratorio de Randall, Rosalind cruzó su trayectoria con la de Maurice Wilkins ya que ambos estaban dedicados al estudio del ADN. Lamentablemente, la competencia, desleal hasta niveles incomprensibles, la llevó a un conflicto permanente con Wilkins que finalmente le “pasó factura”, ya que en ausencia de Rosalind, Wilkins mostró los diagramas de fibra

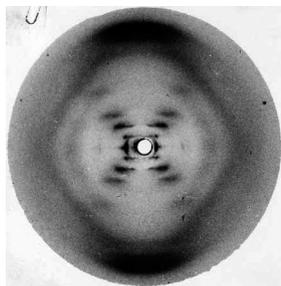


Figura 19. Diagrama de fibra del ADN, obtenido por Rosalind E. Franklin.

del ADN, que ésta había obtenido (Figura 19), a dos jóvenes sin demasiados escrúpulos, James Watson y Francis Crick. Los diagramas de difracción de una fibra de ADN, obtenidas por Rosalind (Figura 19) fueron bautizadas por Bernal como las fotos de rayos X más bellas hasta entonces obtenidas, y que definitivamente sirvieron para el establecimiento de la estructura doblemente helicoidal del ADN. Rosalind E. Franklin murió muy prematuramente, a los 37 años, a causa de cáncer de ovario y totalmente marginada de este descubrimiento.

Maurice Wilkins (1916–2004, Figura 20), nacido en Nueva Zelanda, se licenció como físico en 1938, en el *St. John's College* de Cambridge, fecha en la que se incorporó con John Randall a la *Universidad de Birmingham* y, tras obtener su doctorado en 1940, se agregó al proyecto Manhattan en California. Tras la Segunda Guerra Mundial, en 1945, volvió a Europa en donde John Randall organizaba los estudios de biofísica en la *Universidad de St. Andrews* en Escocia, y un año más tarde regresó a Londres, en donde obtuvo una plaza en el *King's College* y en el *Medical Research Council*, del cual llegó a ser vicedirector en 1950.

James Dewey Watson (1928–, Figura 21), nació en Chicago, y en 1950 obtuvo su título de doctor en Zoología por la *Universidad de Indiana*. Pasó un año en Copenhague como becario Merck y durante un simposio celebrado en 1951, en Nápoles, conoció a Maurice Wilkins, quien despertó su interés por la estructura de las proteínas y de los ácidos nucleicos. Gracias a la intervención de su director de tesis, Salvador E. Luria (1912–1991), laureado Nobel en Fisiología o Medicina en 1969, Watson consiguió, en el mismo 1951, un puesto para trabajar con John Kendrew en el *Laboratorio Cavendish*, donde conoció a Francis Crick. Tras dos años en el *Instituto Tecnológico de California*, Watson regresó en 1955 a Inglaterra para trabajar, un año más, en el *Laboratorio Cavendish* con Crick, y en 1956 ingresó en el *Departamento de Biología* de la *Universidad de Harvard*.

Francis Crick (1916–2004, Figura 22) nació en Inglaterra y estudió Física en el *University College* de Londres. Durante la guerra trabajó en el *Almirantazgo Británico*, abandonándolo con posterioridad para estudiar Biología y aprender los principios de la cristalografía con William Cochran (1922–2003). En 1949, mediante una beca del *Medical Research Council*, se incorporó al laboratorio de Max Perutz, donde en 1954, concluyó su tesis doctoral. Allí conoció a James Watson, quien posteriormente influiría definitivamente en su carrera. Sus últimos años los pasó en el *Salk Institute for Biological Studies* en California.

En el marco de la desafortunada historia mencionada algunos párrafos más arriba (al referirnos a Rosalind E. Franklin),



Figura 20. Maurice Wilkins (1916–2004).



Figura 21. James D. Watson (1928–).



Figura 22. Francis Crick (1916–2004).



Figura 23. Representación esquemática de la estructura del ADN.



Figura 24. Dorothy M. Hodgkin (1910–1994).

Maurice Wilkins, James Watson y Francis Crick compartieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1962 por sus descubrimientos sobre la estructura molecular de los ácidos nucleicos (Figura 23) y su significado para la transferencia de información en la materia viva, olvidando la decisiva influencia de los resultados trascendentales que Rosalind E. Franklin había “aportado *¡sin su consentimiento!*”.

Dorothy Mary Hodgkin, nacida Crowfoot (1910–1994, Figura 24), nació en el Cairo por circunstancias familiares. Pasó también parte de su juventud en Sudán e Israel, donde su padre llegó a ser director de la *Escuela Británica de Arqueología* en Jerusalén. Desde 1928 hasta 1932 se instaló en Oxford gracias a una beca del *Sommerville College*, en donde aprendió cristalografía y los métodos de difracción. Pronto se sintió atraída por el personaje y los trabajos de John D. Bernal, de tal modo que en 1933 ya estaba en Cambridge, investigando bajo la dirección de Bernal, y por medios cristalográficos, un conjunto de problemas de interés biológico. En 1934, se volvió a trasladar a la *Universidad de Oxford*, donde trabajó el resto de su vida académica e investigadora. En 1946 obtuvo un puesto como profesora asociada en Cristalografía y aunque estuvo inicialmente ligada a la Mineralogía, pronto sus trabajos se encaminaron hacia el campo que siempre le interesó y que había aprendido con John D. Bernal, los esteroides y otras moléculas interesantes desde el punto de vista biológico. Tomó parte muy activa en la fundación de la *Unión Internacional de Cristalografía*. Sus trabajos sobre las estructuras de compuestos de mucha complejidad para la época, como la penicilina, cefalosporina, y vitamina B₁₂, entre otros, la hicieron merecedora del Premio Nobel de Química en 1964.⁹

“Finale”, aunque con melodía inacabada...

Aunque lo acontecido en los primeros 60 años del siglo XX resulta asombroso, y en cierto modo irreplicable, la melodía cristalográfica ha seguido, y sigue sonando. En este sentido aún merece la pena resaltar en estas páginas a otros personajes que hicieron de la cristalografía la base fundamental de sus investigaciones.

William Nunn Lipscomb, Jr. (1919–2011, Figura 25), nacido en Cleveland, obtuvo su doctorado en el *Instituto Tecnológico de California*. Fue profesor de Física y Química en la *Universidad de Minnesota* y, a partir de 1959, en la *Universidad de Harvard*. En 1976 se le otorgó el premio Nobel de Química por sus estudios sobre la estructura de los boranos, en los que dilucidó algunos problemas trascendentales sobre la naturaleza del enlace químico.



Figura 25. William N. Lipscomb (1919–2011).



Figura 26. Herbert A. Hauptman (1917–2011)



Figura 27. Jerome Karle (1918–).

No se puede concluir este apartado histórico inconcluso (ya que se está escribiendo día a día) sin hacer mención a los esfuerzos realizados por muchos otros cristalografos que, durante muchos años, han tratado de resolver el “problema de las fases” mediante alternativas diferentes a las que proporciona la metodología de Patterson, es decir, tratando de abordar el problema directamente desde las intensidades del espectro de difracción y basándose en ecuaciones de probabilidad y que genéricamente se conocen con el nombre de “métodos directos”.

Herbert Aaron Hauptman (1917–2011, Figura 26) nació en Nueva York, y se graduó en 1939, como matemático, en la *Universidad de Columbia*. Su colaboración con Jerome Karle comenzó en 1947 en el *Naval Research Laboratory* de Washington DC, obteniendo su doctorado en 1954. En 1970 se incorporó al grupo de cristalografos de la *Medical Foundation* en Buffalo, de donde llegó a ser director de investigación en 1972. Fue galardonado con el Premio Nobel de Química en 1985 compartiéndolo con Jerome Karle.

Jerome Karle (1918–, Figura 27), también neoyorquino, estudió matemáticas, física, química y biología, obtenien-



Figura 28. Isabella H. Karle (1921–).

do el grado de maestría en Biología por la *Universidad de Harvard* en 1938. En 1940 se trasladó a la *Universidad de Michigan*, en donde conoció y se casó con Isabella Hellen Lugosky Karle (1921–, Figura 28). Trabajó en el proyecto Manhattan en la *Universidad de Chicago* y obtuvo el grado

de doctor en 1944. Finalmente, en 1946, se trasladó al *Naval Research Laboratory* de Washington DC, donde conoció a Herbert Hauptman. La monografía publicada por Hauptman y Karle en 1953, titulada *Solution of the Phase Problem I. The Centrosymmetric Crystal*,¹⁰ contenía ya las ideas más importantes sobre los métodos probabilísticos que, aplicados al “problema de las fases”, les hicieron merecedores del Premio Nobel de Química en 1985. Pero no sería justo dejar de mencionar la labor de la esposa de Jerome, Isabella Karle, quien jugó un papel indiscutible, poniendo en práctica las ideas mencionadas en aquella monografía y en sus desarrollos posteriores.

Desde la última década del siglo XX hasta la actualidad ha habido múltiples y valiosas aportaciones para el progreso de la cristalografía, que han implicado la introducción de metodologías para la cristalización de compuestos biológicos, desarrollo de novedosos equipamientos para la producción de rayos X (generadores de ánodo rotatorio, centros de radia-

Tabla 1. Principales hitos en el desarrollo de la Cristalografía (1895–2012).

1895	W. C. Röntgen descubre los rayos X.
1901	W. C. Röntgen recibe el Premio Nobel de Física.
1912	M. von Laue descubre la difracción de los rayos X en un cristal de blenda (ZnS). W. L. Bragg establece la ley de Bragg y la publica al año siguiente. ¹³
1914	M. von Laue es laureado con el Premio Nobel de Física por el hallazgo de la difracción de los rayos X por los cristales. P. P. Ewald introduce el concepto de “red recíproca” para explicar el fenómeno de la difracción. W. H. Bragg y W. L. Bragg resuelven la primera estructura cristalina por difracción de rayos X en un cristal de NaCl.
1915	W. H. Bragg y W. L. Bragg son galardonados con el Premio Nobel de Física.
1917	C. G. Barkla recibe el Premio Nobel de Física por el descubrimiento de la radiación Röntgen característica de los elementos.
1929	L. V. de Broglie es galardonado con el Premio Nobel de Física por la propuesta de la naturaleza ondulatoria del electrón.
1934	A. L. Patterson establece la función que lleva su nombre.
1935	D. Harker encuentra un modo simple para interpretar las funciones de Patterson.
1936	P. J. W. Debye obtiene el Premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre los momentos dipolares y la difracción de rayos X y electrones en los gases.
1937	C. J. Davison y G. P. Thomson son galardonados con el Premio Nobel de Física por sus investigaciones sobre la difracción de electrones por los cristales.
1937	J. D. Bernal y sus discípulos dan comienzo al estudio de la cristalinidad y la estructura de las macromoléculas.
1946	J. B. Sumner recibe el Premio Nobel de Química por el descubrimiento de que las enzimas pueden ser cristalizadas.
1952	R. E. Franklin obtiene el diagrama de fibra del ADN.
1954	L. C. Pauling recibe el Premio Nobel de Química por sus investigaciones sobre la naturaleza del enlace químico y su aplicación a la elucidación de la estructura de las sustancias complejas.
1962	J. C. Kendrew y M. Perutz son galardonados con el Premio Nobel de Química por sus estudios estructurales en proteínas globulares. F. Crick, J. Watson y M. Wilkins reciben el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por el descubrimiento de la estructura en hélice del ADN.
1964	D. Hodgkin es galardonada con el Premio Nobel de Química por sus estudios de las estructuras de varias sustancias bioquímicas incluyendo la vitamina B ₁₂ .
1976	W. N. Lipscomb es laureado con el Premio Nobel en Química por sus estudios sobre la estructura de los boranos.
1982	A. Klug recibe el Premio Nobel de Química por el desarrollo de la microscopía electrónica cristalográfica y la elucidación estructural de importantes complejos entre ácidos nucleicos y proteínas.
1985	H. A. Hauptman y J. Karle son laureados con el Premio Nobel de Química por el desarrollo de los denominados “métodos directos” para la determinación de estructuras cristalinas sencillas.
1994	C. Shull y N. Brockhouse son galardonados con el Nobel de Física por el descubrimiento de la difracción de neutrones.
1996	R. Curl, H. Kroto y R. Smalley son laureados con el Nobel de Química por el descubrimiento del fullereno, un alótropo del carbono.
2009	V. Ramakrishnan, T. A. Steitz y A. E. Yonath reciben el Premio Nobel de Química por sus estudios sobre la estructura y función del ribosoma.
2011	D. Shechtman es galardonado con el Premio Nobel de Química por el descubrimiento de los cuasicristales.
2012	La <i>Asamblea General de Naciones Unidas</i> decide proclamar 2014 como <i>Año Internacional de la Cristalografía</i> .

ción sincrotrón), nuevos detectores (mucho más sensibles y rápidos), sin olvidar el importantísimo desarrollo de nuevos y mejores algoritmos para el tratamiento de los datos cristalográficos y la solución combinada del problema de las fases.

Muchos otros grandes personajes de la cristalografía han dejado una huella imborrable en la historia de esta ciencia. Unos ya nos dejaron, y otros siguen entre nosotros, pero con seguridad otros vendrán para mantener viva la “melodía inacabada” con la que calificábamos este apartado. La mayor parte de los grandes que ya se fueron (y de los que todavía nos acompañan) merecerían ser mencionados en estas páginas, pero la extensión impuesta para este relato no permite mayor amplitud.

Sin embargo, nos atrevemos a concluir añadiendo que, aunque en algunos países (¡por suerte pocos!) la cristalografía está siendo considerada como una disciplina menor, la Fundación Nobel sí ha hecho justicia a la aportación de esta ciencia, habiendo reconocido hasta la actualidad 26 laureados cuyas aportaciones han sido directamente atribuibles a la cristalografía: 16 (62%) bajo la etiqueta de Química, 9 (35%) en la categoría de Física, y 1 (3%) con la denominación de Fisiología o Medicina.¹¹ Más aún, algo más del 25% de todos los Premios Nobel concedidos con la etiqueta de “Química” han sido consecuencia directa de hallazgos obtenidos mediante la cristalografía. Y como primicia de última hora, añadiremos que la *Asamblea General de Naciones Unidas*, en su resolución celebrada el pasado mes de junio de 2012, consciente del papel que ha jugado (y juega) la cristalografía en el desarrollo de la ciencia, decidió proclamar 2014 como *Año Internacional de la Cristalografía*.¹²

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los principales hitos en Cristalografía desde el descubrimiento de los rayos X hasta hoy.

Bibliografía

1. F. H. Cano, M. Martínez-Ripoll, *Cristalografía*, Departamento de Cristalografía y Biología Estructural. CSIC, Madrid, <http://bit.ly/cantVe>, visitada el 02/07/2012.
2. Biografía de Wilhelm C. Röntgen, Nobel Foundation, <http://bit.ly/MNWy4D>, visitada el 02/07/2012.
3. Biografía de Max von Laue, Nobel Foundation, <http://bit.ly/Mn1HTN>, visitada el 02/07/2012.
4. Biografía de William H. Bragg, Nobel Foundation, <http://bit.ly/OUuCin>, visitada el 02/07/2012.
5. Biografía de William L. Bragg, Nobel Foundation, <http://bit.ly/OXII9n>, visitada el 02/07/2012.
6. R. E. Marsh, D. P. Shoemaker, Obituary, Arthur Lindo Patterson 1902–1966, *Acta Crystallogr.* **1967**, 22, 749–750, <http://bit.ly/N6gFf2>, visitada el 02/07/2012.
7. Biografía de David Harker, The National Academic Press, <http://bit.ly/N3Lv4k>, visitada el 02/07/2012.
8. Biografía de Rosalind E. Franklin, <http://1.usa.gov/M9rte9> y <http://bit.ly/MYVWYC>, visitadas el 02/07/2012.
9. J. P. Glusker, Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910–1994), *Protein Sci.* **1994**, 3, 2465–2469. <http://1.usa.gov/MNiIFm>, visitada el 02/07/2012.
10. H. A. Hauptman, J. Karle, *Solution of the Phase Problem. I. The Centrosymmetric Crystal*. American Crystallographic Association, Michigan, ACA Monograph – Number 3, **1953**.
11. Laureados Nobel asociados con la Cristalografía, <http://bit.ly/Mf2IBE> y <http://bit.ly/Nuxyhl>, visitadas el 04/07/2012.
12. Resolución de la Asamblea General de la ONU, adoptada en la sesión A66/L.51 y distribuida el 15/06/2012, en la que se declara 2014 como Año Internacional de la Cristalografía. <http://bit.ly/LPiyxb>, visitada el 04/07/2012.
13. W. L. Bragg, “The Diffraction of Short Electromagnetic Waves by a Crystal”, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1913**, 17, 43–57.