

2014 - AÑO INTERNACIONAL DE LA CRISTALOGRAFÍA

Enrique J. Baran

Académico Titular de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

A propuesta de la Unión Internacional de Cristalografía (IUCr), la Asamblea General de las Naciones Unidas declaró a 2014, como el “Año Internacional de la Cristalografía”. Esta celebración coincide con el centenario del Premio Nobel otorgado al físico alemán Max von Laue (1879-1960) por el descubrimiento del fenómeno de difracción de rayos X por los cristales, descubrimiento que significó el nacimiento de la Cristalografía moderna. Además, se cumplen también 400 años desde que Johannes Kepler (1571-1630) descubrió, en 1611, la forma simétrica de los copos de nieve, hallazgo que, de alguna manera, originó los estudios sobre la simetría de la materia.

Según la propuesta de la Unión Internacional de Cristalografía, los principales objetivos de este Año Internacional serán los siguientes:

- Incrementar el conocimiento público sobre la ciencia de la cristalografía y la forma en que la misma apoya a muchos nuevos desarrollos tecnológicos en la sociedad moderna.
- Inspirar a los jóvenes a través de exhibiciones públicas, conferencias y demostraciones presenciales en escuelas.
- Ilustrar acerca de la universalidad de la Ciencia.
- Intensificar el programa *Cristalografía en África* y crear programas similares en Asia y América Latina.
- Intensificar la cooperación científica internacional a nivel mundial, especialmente a través de contribuciones Norte-Sur.
- Promocionar la educación y la investigación en Cristalografía y sus relaciones con otras ciencias.
- Involucrar las amplias facilidades de sincrotrones y fuentes de neutrones en la celebración del Año Internacional, incluyendo el proyecto SESAME, establecido bajo el auspicio de la UNESCO.

La cristalografía está íntimamente interrelacionada y conectada con una gran variedad de procesos industriales, incluyendo los agroalimentarios, los farmacéuticos, los aeronáuticos y aeroespaciales así como con las tecnologías informáticas y los procesos mineros y es, también, esencial para el desarrollo y utilización de nuevos materiales y para un mejor conocimiento de muchos procesos biológicos fundamentales.

Es pues evidente que la cristalografía es indispensable para la innovación científico-tecnológica que todos los países necesitan para su desarrollo sostenible y la construcción de sociedades y economías más compatibles con los actuales requerimientos de manejo del medio ambiente. Sin embargo, existen aún muchos países que todavía carecen de experiencia adecuada en este campo y esta fue una de las razones que impulsaron a la UNESCO y a la IUCr a aunar esfuerzos para centrar la atención mundial sobre la cristalografía durante este año de 2014.

Un poco de historia

Los comienzos de la cristalografía están íntimamente ligados a la mineralogía y al estudio de los minerales. Si bien el desarrollo de la Mineralogía como disciplina científica es

relativamente reciente, la utilización de minerales es tan antigua como la misma civilización humana. Pigmentos naturales como la hematita y el óxido de manganeso fueron utilizados por el hombre primitivo en las pinturas de cuevas y cavernas y en las tumbas faraónicas se hallaron delicados objetos artísticos realizados en base a piedras y metales preciosos, confeccionados hace más de 5000 años [1].

Los primeros escritos conocidos referidos a minerales, se deben al filósofo griego Teofrastus (372-287 a.C.) mientras que, unos 400 años después, Plinio el Viejo (23-79) recogió toda la información mineralógica conocida en su tiempo en su magna obra *Naturalis Historia*. Durante los siguientes 1300 años se realizaron muy pocas contribuciones interesantes para el desarrollo de la Mineralogía. Y si se quisiera rescatar un evento central e importante que señale la aparición definitiva de la Mineralogía como Ciencia, este sería la publicación de la obra *De Re Metallica*, de Georg Agrícola (1494-1555), ocurrida en Basilea en 1556. Esta obra clave para el desarrollo de la mineralogía, la minería y la metalurgia, valió a su autor el nombre de “Padre de la Mineralogía” [1,2].

En nuestro ámbito geográfico tuvo amplia y extendida difusión una obra similar escrita por el jesuita español Álvaro Alonso Barba (1569(?)-1662), la que con el título *El Arte de los Metales* fue editada en Madrid en 1640, alcanzando gran difusión en Europa, donde aun durante el siglo siguiente fue traducida al francés, al alemán y al inglés y mantuvo una notable influencia sobre diversos procesos extractivos y metalúrgicos durante más de dos siglos [3].

En las dos obras mencionadas quedó también demostrada, por vez primera, la fuerte relación de la Mineralogía con otras ciencias naturales tales como la geología, la química, y la física. Y yendo aun un poco mas lejos, a partir del comentado desarrollo histórico, y en la forma como hoy conocemos y manejamos a esta disciplina, la misma quedó, finalmente, definitivamente organizada en tres grandes ramas: cristalografía, mineralogía y petrología [4].

Como ya se mencionara, hacia comienzos del siglo XVII, Kepler publicó sus observaciones sobre la forma de los cristales de nieve y su simetría y, al mismo tiempo, se ocupó del estudio teórico de empaquetamientos compactos de esferas, ideas que tuvieron posteriormente también una gran importancia en la descripción de estructuras cristalinas [5]. Algunos años después, también Descartes (1596-1650) remarcó la inesperada simetría de esos cristalitos, remarcando que “sus seis caras son tan rectas y sus ángulos tan iguales, que sería imposible para el hombre construir algo tan exacto” [6].

En 1669 se produjo una de las más importantes contribuciones para el desarrollo de la cristalografía, a través de un trabajo del danés Nicolas Steno (1638-1686) quien observó que, independientemente de su origen, tamaño u hábito, los ángulos entre caras correspondientes de un cristal de una determinada sustancia permanecen constantes. Esta observación, frecuentemente se conoció con el nombre de Ley de Steno o Ley de Constancia de Ángulos y finalmente pasó a llamarse, Primera Ley de la Cristalografía [5]. Durante los cien años subsiguientes esta Ley fue plenamente confirmada, a través de constantes desarrollos y mejorías en las posibilidades de medidas goniométricas. Incluso, la aplicación de este tipo de medidas al estudio de cristales, permitió interesantes descubrimientos en el reino mineral. Así por ejemplo, se logró diferenciar claramente muestras naturales de BaSO_4 y SrSO_4 , así como confirmar que la esmeralda era simplemente una variedad verde del berilo [5].

El siguiente descubrimiento importante se debió al abate René J. Haüy (1743-1822), quien en 1784, en su “*Traité de Minéralogie*” expuso la idea de que los cristales se componían de pequeñas unidades fundamentales distribuidas en un ordenamiento

perfectamente regular, introduciendo así por vez primera la idea de periodicidad, y que la constancia de los ángulos entre las caras eran una consecuencia de esa regularidad. Haüy llamó a su unidad fundamental “molécula componente” (lo que en lenguaje moderno sería la celda unitaria) y, pocos años después desarrolló también la llamada teoría de la racionalidad de índices para caras cristalinas.

Hacia fines del siglo XVIII el estudio más detallado de la forma de los cristales y de su composición química, realizado entre otros por Martin Heinrich Klaproth (1743-1817), Eilhard Mitscherlich (1794-1863), William H. Wollaston (1776-1828) y Jöns Jacob Berzelius (1779-1848), condujo a la introducción de los conceptos de isomorfismo, polimorfismo y alotropía [5].

El físico alemán Moritz Ludwig Frankenheim (1801-1869) fue uno de los primeros en realizar estudios matemáticos y teóricos sistemáticos sobre la simetría de los cristales los que lo llevaron, en 1826, a definir las 32 clases cristalinas [5].

La idea de “molécula componente”, conjuntamente con las características de simetría de los sólidos cristalinos, llevó rápidamente a la noción de sistema cristalino, demostrándose la existencia de siete sistemas cristalinos diferentes y finalmente, en 1848, el físico francés August Bravais (1811-1863), extendiendo trabajos anteriores de Frankenheim, demostró que estos siete sistemas sólo pueden existir en forma de catorce estructuras tridimensionales básicas diferentes (las llamadas redes de Bravais, mostradas en la Fig. 1).

Pero la era moderna de la Cristalografía arranca, sin lugar a dudas, con el descubrimiento de los rayos X y su utilización en la determinación de estructuras cristalinas.

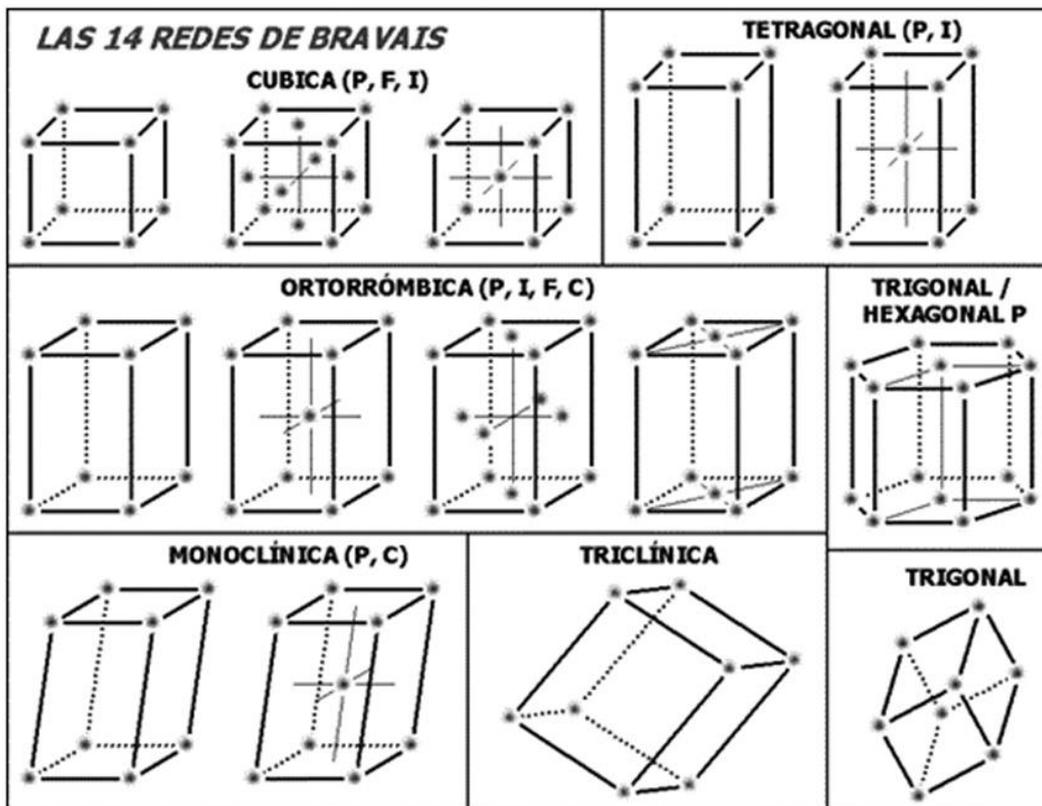


Fig. 1. Las catorce redes de Bravais correspondientes a los siete sistemas cristalinos.

Aunque los rayos X habían sido descubiertos por Wilhelm Konrad Röntgen (1845-1923) en 1895, su naturaleza no fue claramente comprendida hasta casi una década después. El punto de partida para la aplicación de los rayos X en experimentos de difracción fue sugerido por Paul Peter Ewald (1888-1985) durante la realización de su Tesis Doctoral, supervisada por Arnold Sommerfeld (1868-1951), en el Departamento de Física de la Universidad de Munich. Como consecuencia de una charla que Ewald mantuvo con Max von Laue, que era uno de los asistentes de Sommerfeld, von Laue comenzó a especular sobre la posibilidad de que los rayos X podrían interactuar con cristales y persuadió a dos jóvenes miembros del Departamento, Walter Friedrich (1883-1968) y Paul Knipping (1883-1935), para que realizaran experimentos tendientes a confirmar esta hipótesis, la que quedó efectivamente confirmada a través de esas experiencias en 1912 [7].

La información sobre estos resultados llegó bien pronto a Inglaterra, donde William Henry Bragg (1862-1942) y su hijo William Lawrence (1890-1971) los aplicaron rápidamente a la determinación de estructuras cristalinas. Entre las primeras estructuras que pudieron determinar figuran los cloruros de sodio y potasio, la blenda de zinc (ZnS), la fluorita (CaF₂), la calcita (CaCO₃) y un poco más adelante el diamante.

Desde el punto de vista de la evolución de los estudios cristalográficos, parece también importante mencionar que en 1935 se editó la primera versión de las “Tablas Internacionales de Cristalografía”, impresa en Berlin (Gebrüder Bornträger Verlag). Estas Tablas, transformadas en herramienta fundamental para los estudios cristalográficos, tuvieron continuas actualizaciones y varias ediciones posteriores, la última de ellas entre 2006 y 2013.

La Unión Internacional de Cristalografía se constituyó en 1947 y tuvo su primera Asamblea General en Harvard, al año siguiente [6,8]. Ese mismo año, se editó el primer volumen de *Acta Crystallographica* [6,8], la que se constituyó en la publicación de referencia de esta disciplina y que en la actualidad se edita en varias sub-secciones.

En nuestro país, la Asociación Argentina de Cristalografía (AACr) fue fundada en el año 2004 y su actual Presidenta es la Dra. Griselda E. Narda (Universidad Nacional de San Luis).

El impacto de la Cristalografía en la Ciencia moderna

El fuerte y continuado impacto que la Cristalografía ha tenido sobre casi todas las actividades humanas durante los últimos cien años ha sido realmente significativo y una manera de visualizar ese impacto es remarcar que de todos los Premios Nobel otorgados hasta el presente, 29 de ellos (18 de Química, 10 de Física y uno de Medicina o Fisiología) están directa o indirectamente relacionados a la Cristalografía.

A continuación, resumiremos brevemente la labor de estos premiados y el significado de su obra [9].

El primer Premio Nobel en Física, otorgado en 1901, correspondió precisamente a Wilhelm C. Röntgen, el descubridor de los rayos X. El de 1914 lo recibió Max von Laue por el descubrimiento de la difracción de rayos X por los cristales y el del año siguiente los Bragg, padre e hijo, por la utilización de rayos X en la determinación de estructuras cristalinas.

En 1917 el Premio Nobel de Física fue otorgado al físico británico Charles Glover Barkla (1877-1944) por su descubrimiento de los rayos X característicos de los elementos, mientras que el de 1929 le correspondió al físico francés Louis de Broglie (1892-1987) por su descubrimiento de la naturaleza ondulatoria del electrón, uno de los pilares fundamentales de la mecánica cuántica.

El Premio Nobel de Química de 1936 le fue otorgado al físico-químico neerlandés (naturalizado estadounidense, en 1946), y discípulo de Sommerfeld, Peter J.W. Debye (1884-1966) por sus contribuciones al conocimiento de la estructura molecular, a través de sus investigaciones de momentos dipolares, y de difracción de rayos X y electrones en gases. También trabajó en la teoría de los calores específicos y en la de las soluciones electrolíticas, desarrollando la bien conocida y ampliamente utilizada ecuación de Debye-Hückel.

Al año siguiente, el Premio Nobel de Física fue otorgado conjuntamente al físico estadounidense Clinton J. Davisson (1881-1958) y al británico George P. Thomson (1892-1975), por su descubrimiento de la difracción de electrones por los cristales, descubrimiento que abrió nuevas vías para los estudios estructurales de la materia condensada.

El Premio Nobel de Química del año 1946 fue compartido por los bioquímicos estadounidenses James B. Sumner (1887-1995), John H. Northrop (1891-1987) y Wendell M. Stanley (1904-1971). El primero de ellos recibió la mitad del Premio, por su descubrimiento de que las enzimas eran proteínas que podían ser cristalizadas y los otros dos fueron galardonados con la otra mitad por sus trabajos relacionados a la obtención de virus y enzimas en estado de alta pureza. La enzima cristalizada por Sumner fue una ureasa de origen vegetal y este descubrimiento tiene y tuvo una larga e interesante historia. La ureasa es una enzima que cataliza la hidrólisis de la urea, para dar amoníaco y carbamato y fue la primera enzima que logró ser cristalizada (precisamente por Sumner, en 1926). Este descubrimiento fue bastante controversial y fue tomado con escepticismo por gran parte de la comunidad bioquímica, hasta ser definitivamente aceptado y su autor reivindicado veinte años después con el Premio Nobel que mencionamos. Recién cincuenta años después de su cristalización, se demostró que la enzima contenía níquel como centro metálico activo, transformándose en la primera metaloenzima dependiente de este elemento en ser descripta. Finalmente, y al cabo de otros veinte años, en 1995, pudo determinarse la estructura de ese sitio activo, conformado por dos iones Ni(II) muy próximos, y tener una primera idea sobre el mecanismo de acción de la enzima [10].

El famoso químico estadounidense Linus Pauling (1901-1994), una de las mentes científicas más brillantes del siglo XX, fue galardonado con el Premio Nobel de Química en 1954, por sus estudios sobre la naturaleza del enlace químico y sus aplicaciones a la elucidación de la estructura de sustancias complejas. La obra y las ideas de Pauling impactaron sobre casi todas las áreas de la Química. Él mismo se definía como un químico cristalógrafo, biólogo molecular e investigador médico. Y, efectivamente, muchos de sus descubrimientos más importantes se ubican en la interfase entre varias disciplinas diferentes, por ejemplo entre la química y la física, la química y la biología o la química y la medicina. Realizó contribuciones fundamentales a la estructura molecular, a la cristalografía inorgánica y a la periodicidad química. Su obra "*The Nature of the Chemical Bond*" (1939) se constituyó rápidamente en uno de los clásicos sobre la problemática del enlace químico. En sus trabajos experimentales utilizó tanto la cristalografía de rayos X como la difracción de electrones, en este caso para estudios estructurales de moléculas gaseosas [11].

Entre las décadas de 1920 a 1960 la cristalografía de rayos X ayudó a revelar y clarificar diversos aspectos puntuales de los misterios de la vida. Uno de los mayores hitos de

esa serie de hallazgos fue el descubrimiento de la estructura del ADN, por el que recibieron el Premio Nobel de Medicina de 1962 el biólogo estadounidense James D. Watson (1928-) y los británicos Francis C.H. Crick (1916-2004) y Maurice Wilkins (1916-2004). Este descubrimiento fue frecuentemente descrito como uno de los mayores y más importantes del siglo XX. Una buena parte de las tareas y actividades que llevaron a este trascendental descubrimiento están magníficamente expuestas en *“The Double Helix”* un libro publicado por Watson en 1968 [12] y convertido rápidamente en *best-seller* mundial. Incluso, este libro influyó mucho sobre la perspectiva que el público general, no especializado, tenía sobre la Ciencia y sus metodologías de trabajo.

También Linus Pauling había trabajado sobre el problema de la estructura del ADN, efectuando diversas propuestas y sugerencias al respecto, pero tal vez menos conocido es el hecho que el descubrimiento final de Watson y Crick fue realizado sobre la base de experimentos de difracción realizados por Rosalind Franklin (1920-1958), quien falleció prematuramente a la edad de 37 años, no pudiendo recibir por esta razón parte del Premio Nobel, que seguramente le hubiera correspondido. El descubrimiento de la “doble hélice” (Fig. 2) allanó fuertemente el camino para futuros estudios cristalográficos de proteínas y otras macromoléculas biológicas.



Fig. 2. Fragmento de la doble hélice del ADN.

Precisamente, ya en el mismo año de 1962, en que se otorgó el Premio Nobel de Medicina a los descubridores de la estructura del ADN, el Premio de Química le fue otorgado a Max F. Perutz (1914-2002), un químico formado en la Universidad de Viena, pero que más adelante se transformó en cristalógrafo y biólogo molecular, adoptando la ciudadanía británica y al biólogo británico John C. Kendrew (1917-1997), por sus estudios estructurales sobre la estructura de proteínas globulares, en particular la mioglobina y la hemoglobina, dos de las biomoléculas fundamentales en el transporte de oxígeno. Ambas son extremadamente complejas; la mioglobina (Fig.3) es una proteína globular monomérica conformada por una sola cadena polipeptídica de 160 residuos de amino ácido (PM ca. 17,8 kD). La hemoglobina es un

tetrámero constituido por cuatro subunidades proteicas, cada una de ellas aproximadamente idéntica a la de mioglobina; dos de las subunidades tienen 141 residuos de aminoácidos y las otras dos, 146 residuos, lo que lleva a un peso molecular total del orden de 64,5 kD [13,14]. La solución del problema de fases en el análisis de los diagramas de difracción pudo ser resuelta por reemplazos isomorfos múltiples, usualmente utilizando átomos de mercurio u oro. Este paciente, monumental y brillante trabajo sentó también sólidas bases para el estudio estructural de otras biomoléculas de este tipo.



Fig. 3. Estructura esquemática de la mioglobina.

El Premio Nobel de Química de 1964 fue otorgado a la británica Dorothy C. Hodgkin (1910-1994) por la determinación estructural de un importante número de biomoléculas mediante técnicas de difracción de rayos X, en especial por la resolución de las estructuras de la penicilina y de la vitamina B₁₂ (Fig. 4). Esta última molécula es uno de los más complejos sistemas naturales conocidos. Está conformado por un ligando macrocíclico denominado corrina, el que liga un catión Co(III) a través de sus cuatro átomos de nitrógeno. Este anillo macrocíclico posee varios sustituyentes en su parte externa. El cobalto tiene su quinta posición de coordinación ocupada por un átomo de N de benzimidazol, que forma parte de un residuo orgánico complejo y la sexta posición de coordinación (marcada con X en la Fig. 4) está ocupada por un ligando cianuro, consecuencia del proceso de extracción de la coenzima; en el sistema natural esta posición está ocupada por un radical 5'-deoxiadenosilo, generando una unión Co-C [13].

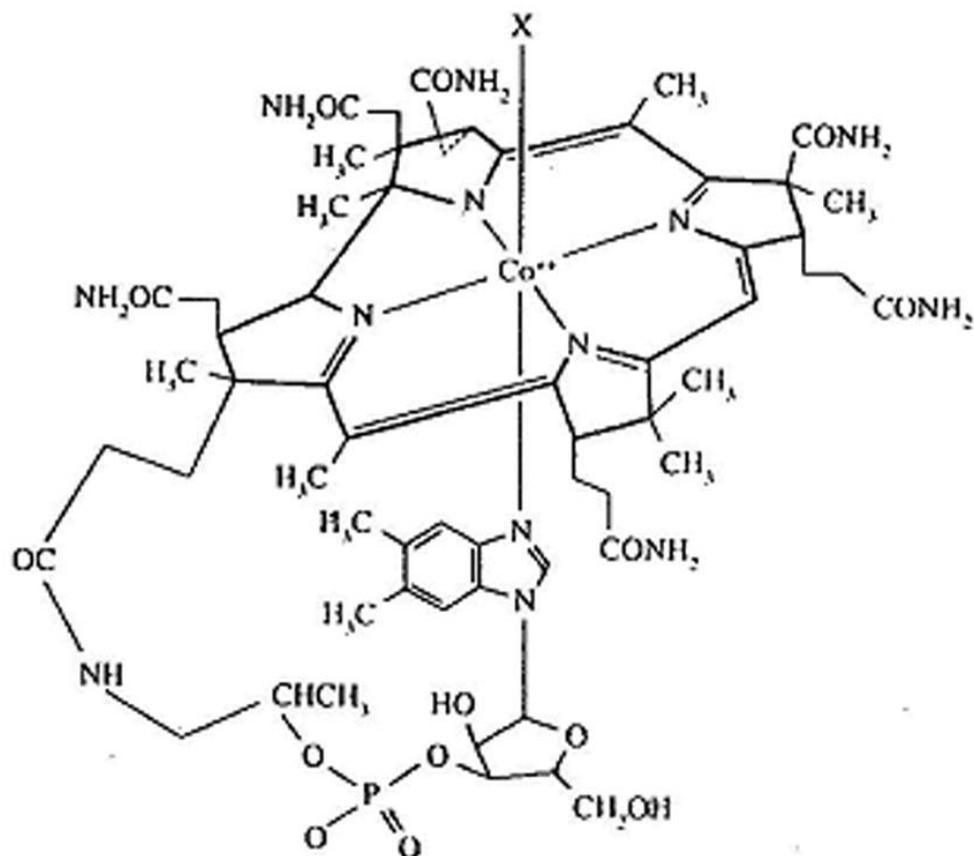


Fig. 4. Estructura esquemática de la vitamina B₁₂.

Hodgkin y sus colaboradores lograron también establecer la estructura de varias otras moléculas biológicamente importantes, entre otras la insulina, el colesterol, la ferritina, la lactoglobulina, la vitamina D2 y el antibiótico gramicidina.

En 1972 la mitad del Premio Nobel de Química fue otorgado al bioquímico estadounidense Christian B. Anfinsen (1916-1995) por sus estudios sobre la ribonucleasa, especialmente en lo concerniente a la relación entre la secuencia de amino ácidos y la conformación biológicamente activa. La otra mitad del Premio fue compartida por otros dos bioquímicos estadounidenses, Stanford Moore (1913-1982) y William H. Stein (1911-1980), por sus contribuciones al conocimiento de la relación entre estructura química y actividad catalítica de la ribonucleasa.

Aunque una cadena polipeptídica puede adoptar una gran variedad de conformaciones, se ha demostrado que cualquier enzima activa presenta una estructura tridimensional única (conformación). Una cuestión importante es saber cual es la información requerida para predecir cual es esa conformación. En sus trabajos con la ribonucleasa, Anfinsen demostró que esa información es inherente a la secuencia lineal de residuos de amino ácidos que conforman la cadena y la fuerza impulsora es la tendencia de cada sistema a alcanzar su estado de mínima energía. Dicho de otra manera, la conformación de la enzima representa el estado termodinámicamente más estable en el entorno intracelular.

Puede afirmarse que la moderna Química Organometálica se inicia con la síntesis del ferroceno, el bis-ciclopentadieniloFe(II), [Fe(C₅H₅)₂], (Fig. 5), obtenido independientemente por dos grupos de investigación en los EEUU de NA y en Gran Bretaña en 1951 y cuya

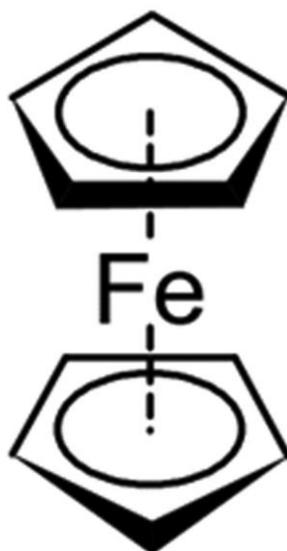


Fig. 5. Estructura esquemática del ferroceno.

estructura fue determinada dos años después, en forma independiente y casi simultánea, por Ernst O. Fischer (1918-2007) en Munich y por Geoffrey Wilkinson (1921-1996) en Londres. El otorgamiento del Premio Nobel de Química de 1973 a estos dos investigadores, consolidó definitivamente el impacto y la importancia de este campo de la Química. Tal es así, que el Comité Nobel en el momento de la adjudicación del Premio enfatizó que la obra de los galardonados no sólo revolucionó la química organometálica sino que tuvo también un fuerte impacto en el desarrollo de la química inorgánica, la orgánica y aún la teórica, y que la obra científica de los premiados no sólo amplió conceptos básicos de la Química sino que cambió fuertemente la estructura de esa disciplina.

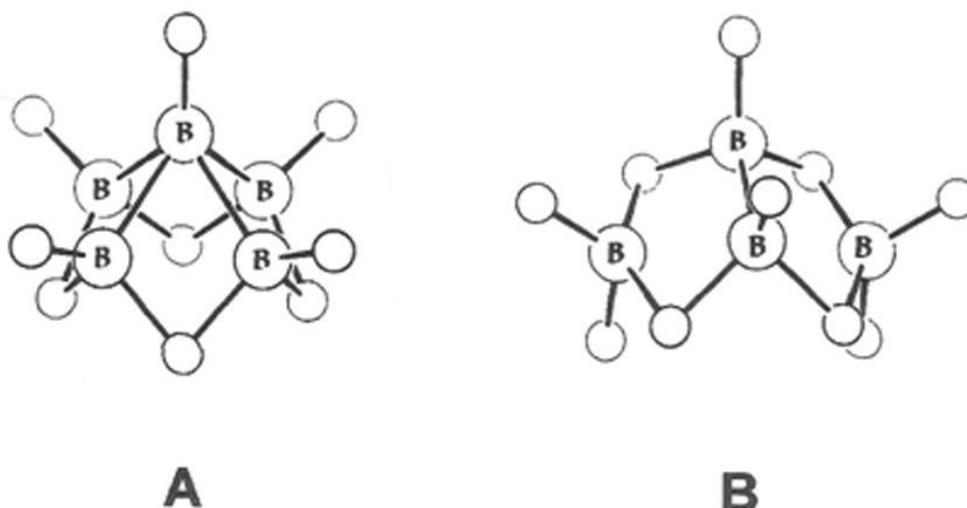


Fig. 6. Estructura del pentaborano(9), B₅H₉ (A) y del tetraborano(10), B₄H₁₀ (B).

En 1976 el Premio Nobel de Química volvió a ser entregado nuevamente por estudios dedicados a sistemas puramente inorgánicos. Efectivamente, ese año el galardonado

fue el químico estadounidense William N. Lipscomb (1919-2011) quien recibió el Premio por sus estudios estructurales y químicos sobre los boranos.

La química de los hidruros de boro (boranos) es particularmente compleja y atractiva. La misma se inició en la primera década del siglo pasado con los trabajos de Alfred Stock (1876-1946) [15] y tuvo un desarrollo continuado y creciente a partir de entonces y hacia mediados de ese siglo fue una de las áreas de mayor desarrollo en el campo de la Química Inorgánica. La importancia y el interés que despertaron los boranos se debió a varios aspectos concurrentes. Primeramente, las características estructurales que presentan estos compuestos resultaron totalmente inesperadas y llevaron necesariamente a la extensión y a nuevos enfoques de la teoría de orbitales moleculares para analizar y comprender las inusuales estequiometrías de los mismos. Por otra parte, si bien los boranos muestran ciertas analogías con los hidruros de carbono y silicio y con algunos compuestos organometálicos, su reactividad química es marcadamente diferente a la de todos ellos. En la Fig. 6 se muestran, como ejemplo, las estructuras de dos de los boranos investigados por Lipscomb, el B_5H_9 y el B_4H_{10} .

Curiosamente en 1976, y coincidiendo con la celebración del centenario del nacimiento de Alfred Stock, la notable actividad en torno a los hidruros de boro tuvo su punto culminante al otorgarse el Premio Nobel de Química a William N. Lipscomb.

Lipscomb no solo realizó estudios cristalográficos de los boranos mediante difracción de rayos X, sino que los complementó con detallados cálculos computacionales. Todos estos trabajos ayudaron a la predicción de la estabilidad de este tipo de moléculas y al conocimiento de su reactividad, en variadas condiciones experimentales. Asimismo, contribuyó notablemente a la química preparativa de los boranos y no sólo estudió boranos neutros, sino también especies iónicas y muchos otros derivados de boranos.

Seis años después, en 1982, el Premio Nobel de Química fue otorgado a Aaron Klug (1926-), un bioquímico y biofísico británico, nacido en Lituania. El Premio le fue concedido en reconocimiento de sus trabajos que condujeron al desarrollo de la microscopía electrónica cristalográfica y por su elucidación estructural de complejos formados entre ácidos nucleicos y proteínas. La metodología experimental desarrollada por Klug que es una ingeniosa combinación entre la microscopía electrónica y principios de los métodos difractométricos, permitió avances sumamente interesantes y valiosos en el estudio de sistemas moléculas de interés biológico, cuyas estructuras no podían ser obtenidas por las metodologías convencionales de difracción de rayos X.

En 1985 el Premio Nobel de Química fue otorgado a dos figuras centrales en el desarrollo de los estudios difractométricos: el matemático estadounidense Herbert A. Hauptman (1917-2011) y el físico-químico, también estadounidense, Jerome Karle (1918-2013). Estos investigadores fueron galardonados por el desarrollo de los así llamados “métodos directos” para la resolución de estructuras cristalinas. En realidad se trata de un conjunto de metodologías matemáticas para la estimación de las fases de las transformadas de Fourier de las densidades de dispersión. Los ángulos de fase pueden estimarse por métodos estadísticos, basados en el concepto de que la densidad electrónica nunca es negativa y que genera picos intensos y aislados en las posiciones atómicas. Estos métodos hacen posible la derivación de fases para un conjunto de factores de estructura cuando solo se dispone de información sobre la magnitud de $|F(hkl)|$. Actualmente estos métodos son los más utilizados, sobre todo para la resolución de estructuras de moléculas pequeñas [16].

Tres bioquímicos alemanes, Johann Deisenhofer (1943-), Robert Huber (1937-) y Hartmut Michel (1948-), recibieron el Premio Nobel de Química de 1988 por la determinación

de la estructura tridimensional de un centro de reacción fotosintético. Estos tres científicos determinaron la estructura tridimensional de un complejo de proteína presente en ciertas bacterias fotosintéticas. Esta proteína de membrana, denominada “centro de reacción fotosintético”, desempeña un papel clave en la iniciación del proceso de fotosíntesis. Utilizando la difracción de rayos X determinaron el ordenamiento exacto de más de 10.000 átomos que constituyen este complejo proteico. Sus resultados permitieron una mejor comprensión general de los mecanismos de fotosíntesis, revelaron similitudes entre los procesos fotosintéticos de bacterias y plantas y establecieron nuevas metodologías para la cristalización de proteínas de membranas [17].

El Premio Nobel de Física de 1991 le correspondió al físico francés Pierre-Gilles de Gennes (1932-2007) por su descubrimiento de que los métodos utilizados para estudiar los fenómenos de orden en sistemas simples pueden ser generalizados a sistemas más complejos de la materia, en particular a cristales líquidos y a polímeros. Sus estudios demostraron que las transiciones de fase en sistemas físicos aparentemente tan disímiles como imanes, superconductores, cristales líquidos y soluciones de polímeros pueden ser descritas en términos matemáticos sorpresivamente generales. Debido a la trascendencia e impacto de sus resultados de Gennes fue muchas veces llamado “El Isaac Newton de nuestros tiempos”, probablemente por su fina percepción de las interrelaciones de orden-desorden en sistemas muy disímiles, las que le permitieron la formulación de reglas adecuadas para estudiar esas transiciones. Es más, muchos de los sistemas por él estudiados son tan complejos que durante mucho tiempo los físicos pensaron que no podían ser incorporados a esquemas teóricos generales.

Al año siguiente, 1992, otra vez el Premio Nobel de Física fue concedido a un físico francés, pero de origen polaco, Georges Charpak (1924-2010), por su invención y desarrollo de detectores de partículas, en particular la llamada cámara proporcional multicable. Este tipo de cámaras que permitió la conexión directa del detector de partículas con una computadora, logró aumentar la velocidad de la colección de datos en el estudio de trazas de partículas en un factor de 10^3 , con respecto a sistemas anteriormente empleados. Este instrumento permitió ampliar notablemente los estudios sobre interacciones entre partículas y ha encontrado también interesantes aplicaciones en Medicina y Biología.

En 1994 el Premio Nobel de Física fue concedido conjuntamente al físico canadiense Bertram N. Brockhouse (1918-2003) y al físico estadounidense Clifford G. Shull (1915-2001), por sus contribuciones pioneras en el desarrollo de la técnica de difracción de neutrones para el estudio de la materia condensada. En particular, el primero de los premiados lo fue por el desarrollo de la espectroscopia neutrónica y el segundo por el desarrollo de la técnica de difracción. De esta manera, los estudios cristalográficos incorporaron una nueva y novedosa técnica experimental que a lo largo de los años ha demostrado ser sumamente fructífera y valiosa.

Esta metodología permite la determinación de la estructura atómica y/o magnética de un material. En las experiencias se utilizan neutrones térmicos para obtener la imagen de difracción y la técnica es similar a la difracción de rayos X, pero debido a las diferentes propiedades de dispersión, los neutrones y los rayos X proveen información complementaria.

El descubrimiento del fullereno, como nueva variedad alotrópica del carbono, fue el motivo del otorgamiento del Premio Nobel de Química del año 1996 a los estadounidenses Robert Curl (1933-) y Richard E. Smalley (1943-2005) y al británico Harold Kroto (1939-).

Con el nombre genérico de fullerenos se describe una familia de materiales que representan una nueva forma alotrópica del carbono. Las otras dos formas alotrópicas bien conocidas y ampliamente estudiadas, el diamante y el grafito, presentan estructuras extendidas, mientras que los fullerenos consisten en agregados poliédricos de un número bastante elevado, pero definido, de átomos de carbono.

Todos los fullerenos conocidos están constituidos por condensación de pentágonos C_5 y hexágonos C_6 , cuyo ordenamiento y distribución genera una estructura de icosaedro truncado, casi esférica, similar a la de un balón de fútbol. El primer fullereno caracterizado fue el de composición C_{60} para el que se propuso inicialmente el nombre de Buckminsterfullereno, en homenaje al genial arquitecto Richard Buckminster Fuller (1895-1983), diseñador de cúpulas geodésicas, formadas por hexágonos y pentágonos, similares en su estructura a la de este material. Para el prototipo C_{60} se ha aceptado y generalizado el nombre trivial de buckminsterfullereno, mientras que para las demás especies se utiliza el nombre general de fullerenos o bien se los denomina directamente en base a su composición (C_{32} , C_{50} , C_{70} , C_{84} , etc.) [18]. En la Fig. 7 se muestran las estructuras de dos de estos fullerenos.

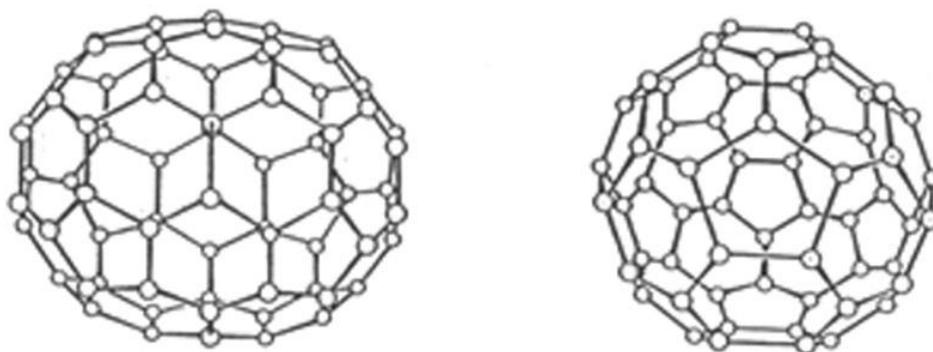


Fig. 7. Estructuras de dos fullerenos: C_{60} (derecha), C_{70} (izquierda).

Una vez que se pudo disponer de cantidades macroscópicas de estos materiales, se produjo el desarrollo casi explosivo de trabajos e investigaciones en torno a esta nueva forma alotrópica del carbono, el que demostró poseer un química sumamente rica y variada [18] Y, por otra parte, este descubrimiento significó también, de alguna manera, el inicio formal de las nanociencias y la nanotecnología.

Al año siguiente, 1997, el Premio Nobel de Química fue entregado a tres investigadores que realizaron trabajos pioneros en relación a la conversión del compuesto de “alta energía” adenosina trifosfato (ATP). El bioquímico estadounidense Paul D. Boyer (1918-) y el británico John Walker (1941-) recibieron la mitad del Premio por sus trabajos que permitieron comprender como la enzima ATP-sintasa cataliza la formación del ATP. El grupo de Boyer propuso, a través de datos bioquímicos, el mecanismo mediante el cual se forma la molécula de ATP, por reacción entre adenosina difosfato (ADP) y fosfato inorgánico. Walker y colaboradores lograron establecer la estructura de la enzima, verificando el mecanismo propuesto por Boyer.

La otra mitad del Premio correspondió al biofísico danés Jens C. Skou (1918-) por el descubrimiento de la enzima, Na,K,ATP-asa, enzima que mantiene el balance de sodio y potasio en los sistemas celulares.

El ATP funciona como transportador de energía en todos los organismos vivos, desde las bacterias hasta el Hombre. El ATP captura la energía cedida por la combustión de los nutrientes y la transfiere a reacciones que requieren energía, esto es la construcción de los componentes celulares, la contracción muscular, la transmisión de impulsos nerviosos y muchas otras funciones. El ATP (Fig. 8) está formado por el nucleósido adenosina unido a un grupo trifosfato. La remoción del grupo fosfato exterior lleva a la formación del ADP, con liberación de energía. A la inversa, mediante la ayuda de energía un grupo fosfato inorgánico puede ser unido al ADP para generar ATP. Los organismos forman y consumen enormes cantidades de ATP. Un adulto en reposo convierte diariamente una cantidad de ATP igual a la mitad de su peso corporal y la mayor parte de la síntesis de ATP es realizada por acción de la enzima ATP-sintasa.

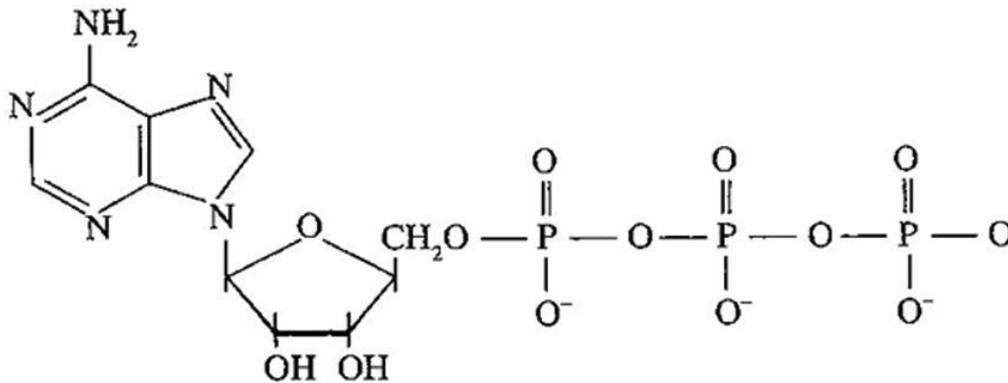


Fig. 8. Estructura del ATP (adenosina-trifosfato).

En cuanto a la Na,K,ATP-asa, puede decirse que esta fue la primera bomba molecular en ser descubierta y Skou demostró que esta enzima promueve el transporte de materia a través de las membranas celulares, una propiedad fundamental de todas las células vivientes. A partir de ese hallazgo se reconocieron, posteriormente, numerosas otras enzimas con funciones similares.

Una temática de alguna manera relacionada con la anterior condujo al Premio Nobel de Química del año 2003, en el que fueron premiados los biólogos estadounidenses Peter Agre (1949-) y Roderick MacKinnon (1956-) por sus descubrimientos relacionados a los canales en las membranas celulares. El primero de ellos por el descubrimiento de los canales de agua y el segundo por el de los canales iónicos.

Peter Agre logró aislar una proteína de membrana en la que logró identificar a los ya largamente buscados canales de agua y este descubrimiento abrió el camino a una larga serie de estudios bioquímicos, fisiológicos y genéticos sobre estos canales en bacterias, plantas y mamíferos. Por su parte, MacKinnon logró determinar la estructura espacial de un canal de potasio. Gracias a este hallazgo resulta ahora posible “ver” flujos de iones a través de canales que pueden ser abiertos o cerrados por diferentes tipos de señales celulares.

En 2006 el Premio Nobel de Química fue concedido al bioquímico estadounidense Roger D. Kornberg (1947-), por sus estudios sobre la base molecular de la transcripción eucariótica. Para que los organismos puedan utilizar la información acumulada en los genes, se debe generar primeramente una copia y transferirla a la parte externa de las células. Allí esa información es utilizada como instrucción para la producción de proteínas, estos es, las proteínas que luego construyen el organismo y sus funciones. Este proceso de copiado se llama transcripción y Kornberg fue el primero en crear la imagen que actualmente tenemos de cómo

la transcripción opera a nivel molecular en los organismos eucarióticos. La comprensión del mecanismo de transcripción es también fundamental desde el punto de vista médico ya que la distorsión o alteración de los procesos de transcripción están involucrados en varias enfermedades humanas tales como el cáncer, los desórdenes cardíacos y varios tipos de inflamaciones.

El padre de Kornberg, Arthur Kornberg (1918-2007) había recibido el Premio Nobel de Medicina en 1959 por sus estudios acerca de como la información genética es transferida de una molécula de ADN a otra y lo que hizo posteriormente su hijo Roger es describir como la información genética es copiada del ADN hacia lo que se llama el ARN-mensajero. Y este ARN mensajero transporta la información fuera del núcleo celular, de manera de que la misma pueda ser utilizada en la construcción de proteínas.

Las contribuciones de Kornberg culminaron con la presentación de esquemas cristalográficos muy detallados describiendo pormenorizadamente todo el mecanismo de transcripción, así como el papel de diversas otras moléculas necesarias para este proceso.

Por una temática fuertemente relacionada con la anterior, el Premio Nobel de Química de 2009 fue otorgado conjuntamente al bioquímico indo-americano Venkatraman Ramakrishnan (1952-), al bioquímico estadounidense Thomas A. Steitz (1940) y a la cristalógrafa israelí Ada F. Yonath (1939-), por sus estudios sobre la estructura y función del ribosoma.

Los ribosomas son complejos macromoleculares de proteínas y ácido ribonucleico (ARN) que se encuentran en el citoplasma, en las mitocondrias, en el retículo endoplasmático y en los cloroplastos. Es el complejo molecular encargado de la síntesis de proteínas a partir de la información genética que les llega del ADN transcrita en forma de ARN-mensajero [19].

La comprensión de la forma en que opera el ribosoma es también sumamente importante para una acabada comprensión científica de los procesos vitales. Este conocimiento puede ser aplicado de inmediato a problemas de interés práctico; actualmente muchos antibióticos curan diversas enfermedades bloqueando la función de los ribosomas bacterianos, a partir de lo cual las bacterias no pueden sobrevivir. Esta es la razón por la cual los ribosomas se constituyen en blancos importantes para nuevos antibióticos. Los trabajos de los tres laureados Nobel de 2009 no solo permitieron avances notables en el conocimiento estructural de los ribosomas y sus constituyente, sino que generaron modelos tridimensionales que demuestran como diferentes antibióticos se unen al ribosoma, información que sumamente útil para el desarrollo de nuevos antibióticos.

Al año siguiente, 2010, el Premio Nobel de Física fue otorgado conjuntamente a los físicos rusos Andre Geim (1958-) y Konstantin Novoselov (1974) por trabajos fundamentales en relación a los grafenos bidimensionales. Novoselov fue tesista de Geim en los Países Bajos y luego siguió a su maestro al Reino Unido, ambos trabajan actualmente en la Universidad de Manchester.

El grafeno es un alótropo cristalino del carbono con propiedades bidimensionales. Los átomos de carbono están densamente empaquetados en una red, utilizando la hibridación sp^2 y puede ser descrito como una lámina de espesor atómico de grafito. Es el elemento estructural básico de otras formas alotrópicas como el grafito, los nanotubos de carbono y los fullerenos. También puede ser considerado como una molécula aromática infinitamente grande, el caso límite de la familia de hidrocarburos aromáticos policíclicos (Fig. 9).

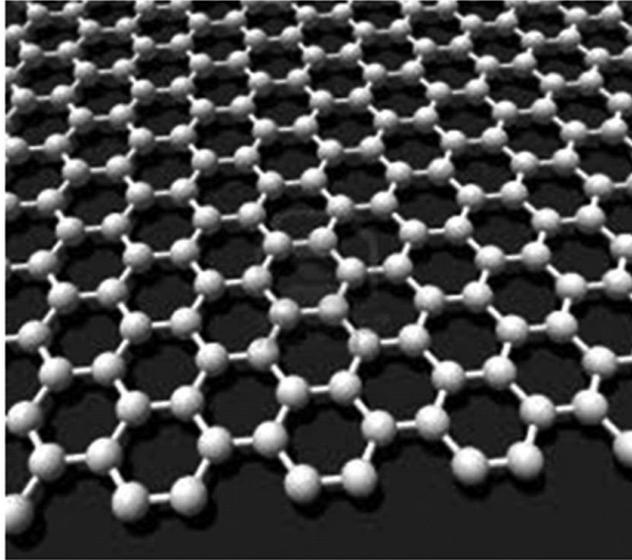


Fig. 9. Estructura del grafeno.

Es un material completamente nuevo, no solamente el más fino sino también el más fuerte. Como conductor eléctrico se comporta prácticamente como el cobre y como conductor térmico supera prácticamente a todos los materiales conocidos. Es completamente transparente y tan denso que aún el helio, la molécula gaseosa más pequeña, no puede atravesarlo. En base a sus propiedades, aparecen como posibles una vasta serie de potenciales aplicaciones prácticas, como la generación de nuevos materiales y la manufactura de innovativos sistemas electrónicos. Se ha predicho que transistores a base de grafeno serían sustancialmente más rápidos que los basados en silicio, resultando en la posibilidad de crear computadoras mucho más eficientes que las actuales. Mezclado con plásticos, el grafeno podría ser utilizado como conductor eléctrico, con gran resistencia mecánica y térmica. De esta forma, también se podrían generar nuevos materiales compuestos super-fuertes, que sería muy finos, elásticos y livianos.

En 2011 el Premio Nobel de Química fue concedido al ingeniero israelí Dan Shechtman (1947-) por el descubrimiento de los cuasicristales, un descubrimiento que alteró fundamentalmente la concepción que los científicos tenían de la estructura de la materia sólida.

En 1984, analizando una aleación de aluminio y manganeso en un microscopio electrónico, Shechtman descubrió la existencia de un cristal en el que los átomos se ensamblaban en un modelo que no podía ser estrictamente repetido. Este descubrimiento fue largamente cuestionado y rebatido y trajo a Shechtman numerosos problemas personales y amarguras. Sin embargo, muy lentamente su propuesta fue aceptada y sustentada por nuevas experiencias y trabajos estructurales.

Un cuasicristal o cristal cuasiperiódico es una estructura ordenada pero no periódica. Un sistema cuasicristalino puede llenar todo el espacio disponible pero carece de simetría translacional. Como consecuencia de la disposición de sus átomos los cuasicristales tienen propiedades inusuales: son duros y quebradizos y se comportan casi como el vidrio, siendo resistentes a la corrosión y a la adhesión.

Los mosaicos aperiódicos, como los mosaicos islámicos medievales encontrados, por ejemplo, en el Palacio de la Alhambra en Granada, ayudaron a los científicos a comprender la similitud con esas piezas cerámicas que los cuasicristales presentan a nivel atómico. En esos mosaicos, al igual que en los cuasicristales, los patrones son regulares, pero nunca se repiten, aunque siguen ciertas reglas matemáticas. En la descripción científica de cuasicristales se utiliza un concepto que proviene del arte y de la Matemática: la relación dorada. Este número había ya despertado el interés de los matemáticos griegos y aparece frecuentemente en la Geometría. En cambio, en cuasicristales es la relación de varias distancias entre átomos la que aparece relacionada a este número.

Una vez que el descubrimiento fue definitivamente aceptado, en 1992 la Unión Internacional de Cristalografía decidió modificar su definición de lo que es un cristal. Hasta ese momento se lo definía como “una sustancia en la cual los átomos, moléculas o iones constituyentes están empaquetados en una estructura tridimensional repetitiva regularmente ordenada”. La nueva definición es ahora “cualquier sólido poseyendo un diagrama de difracción esencialmente discreto”. Esta definición es mucho más amplia y permite incluir eventuales futuros descubrimientos de otros tipos de cristales.

Finalmente, el último de los Premios Nobel otorgados en relación con la Cristalografía fue el Premio de Química del año 2012, otorgado conjuntamente a los estadounidenses Robert J. Lefkowitz (1943-) y Brian K. Kobilka (1955-) por sus estudios de receptores acoplados a proteínas G.

Los receptores acoplados a proteínas G, también conocidos como *siete dominios receptores de transmembrana*, constituyen una gran familia de proteínas receptoras cuya función es sensar moléculas fuera de las células y activar la transducción de señales internas y, finalmente, generar una respuesta celular. Se las llama *siete dominios receptores de transmembrana* porque pasan a través de las membranas celulares siete veces.

Mediante la utilización combinada de técnicas bioquímicas y estructurales, magníficamente desarrolladas, Lefkowitz y Kobilka lograron obtener una imagen clara sobre diversos aspectos estructurales y mecánicos relacionados a estas importantes familias de proteínas. Estos resultados son también de gran interés médico-farmacológico, ya que más de la mitad de todos los medicamentos conocidos logran alcanzar su efecto a través de estas proteínas.

Referencias

- [1] C.H. Hurlbut, jr. & C. Klein, “*Manual of Mineralogy (after James D. Dana)*”, 19th. Edit., J. Wiley & Sons, New York, 1977.
- [2] P.T. Craddock, *Endeavour* **18**, 67 (1994).
- [3] E.J. Baran, Las Ciencias Exactas y Naturales, en “*En Torno a 1810*”, Publicación de las Academias Nacionales en Homenaje al Bicentenario de la Revolución de Mayo, Abeledo-Perrot, Buenos Aires, 2010, pp.81-116.
- [4] O. Medenbach & H. Wilk, “*The Magic of Minerals*”, Springer, Berlin, 1986.
- [5] K. Molčanov & V. Stilinovič, *Angew. Chem. Internat. Edit.* **53**, 638 (2014).
- [6] D.J. Watkin, *Crystallogr. Rev.* **16**, 197 (2010).
- [7] J. Helliwell, A.J. Blake, J. Blunden-Ellis, M. Moore & C.H. Schwalbe, *Crystallogr. Rev.* **18**, 3 (2012).
- [8] D.W.J. Cruickshank, *Acta Crystallogr.* **A54**, 687 (1998).
- [9] La información presentada está básicamente extraída de la página web de la

Fundación Nobel (www.nobelprize.org), complementada en algunos casos con otras referencias, que se indican en cada caso.

- [10] S.J. Lippard, *Science* **268**, 996 (1995).
- [11] F.J. Serrano Bosquet, “*Ciencia, Realidad y Método en la Obra de Linus Pauling*”, Tesis Doctoral, Facultad de Filosofía, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2008.
- [12] J.D. Watson, “*The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA*”, Weidenfeld & Nicolson, London, 1968.
- [13] E.J. Baran, “*Química Bioinorgánica*”, McGraw-Hill Interamericana de España S.A., Madrid, 1995.
- [14] R.M. Roat-Malone, “*Bioinorganic Chemistry. A Short Course*”, Wiley, Hoboken, NJ, 2002.
- [15] E. Wiberg, *Pure Appl. Chem.* **49**, 691 (1977).
- [16] J.P. Glusker, M. Lewis & M. Rossi, “*Crystal Structure Analysis for Chemists and Biologists*”, Verlag Chemie, New York, 1994.
- [17] J. Deisenhofer, O. Epp, K. Miki, R. Huber & H. Michel, *Nature* **318**, 618 (1985).
- [18] E.J. Baran, “*Química de los Fullerenos*”, Editorial Exacta, La Plata, 1996.
- [19] K. Dose “*Biochemie. Eine Einführung*”, Springer, Berlin, 1996.

Manuscrito presentado y aceptado en marzo de 2014.