

COLABORACIONES EN CIENCIAS DE LA NATURALEZA

40 AÑOS DE CRISTALOGRAFÍA EN EL INSTITUTO ROCASOLANO

El pasado 30 de enero de 2017, el Salón de Actos del veterano Instituto de Química-Física “Rocasolano” (IQFR) acogió una reunión titulada “40 años de Cristalografía en el Rocasolano. ¿Y ahora qué?”. Hasta pocos días antes de aquella fecha, el autor de estos párrafos pensó que el evento trataría de una discusión entre colegas sobre los cambios que se están produciendo en la consideración y tratamiento de los proyectos y grupos de investigación, al menos en lo que a la cristalografía se refiere. Pero, ¡nada más lejos de esa intención! Los queridos amigos y compañeros de departamento habían diseñado aquel acto casi exclusivamente para endulzar mi despedida profesional. Lo consiguieron, pues la sala estaba poblada por casi un centenar de caras amigas, queridas y recordadas, entre las que se encontraba la Prof. Rosa Claramunt, quién se arriesgó a invitarme para relatar mi contribución a aquel evento. Espero que el lector sepa disculpar la falta de rigor que pueda encontrar en este apretado resumen sobre casi una hora de charla, llena de recuerdos y de imágenes, pero es que a uno se le suben los colores cuando te das cuenta de que en realidad no son 40, sino 48 los años que han pasado, unos diez años más de la edad que tenían aquellas paredes cuando el que escribe abriera por primera vez la puerta del querido “Rockefeller”. Y es que durante todos estos años, como decía mi querido amigo y maestro Félix H. Cano en el ensayo “Xtal Runner” emulando el estilo Roy Batty en “Blade Runner”: *¡He visto cosas que no podríais creer! Naves de ataque pasto de las llamas en los bordes de Orión, rayos C relampagueando en la oscuridad cerca del pórtico de Tannhauser... Todos estos momentos se desvanecerán en el tiempo, como lágrimas en la lluvia. Hora de morir* [Figura 1]. Esto último no va a ocurrir, al menos de momento, así que haciendo honor al título del evento me limitaré a sobrevolar, aún sin la merecida poesía, sobre las vicisitudes por las que ha pa-



Figura 1. Portada del ensayo “Xtal Runner”.

sado la cristalografía en el “Rockefeller” durante casi medio siglo de mi vida.

Cuando en enero de 1969 el autor de este relato llegó al IQFR, con una de las primeras becas ministeriales para la formación del personal investigador, encontró un grupo de cristalógrafos, bien organizados en forma departamental, con Severino García-Blanco al frente, acompañado del alma fundamental del grupo, Sagrario Martínez-Carrera, quienes en parte habían recogido la herencia de personajes tan relevantes como Julio Palacios y Julio Garrido, entre otros [1].

A los principiantes se nos antojaba mágica la posibilidad de obtener la posición de los átomos en el interior de un cristal, por lo que en aquellas fechas se empezaba con un intenso y prolongado aprendizaje teórico. Redes y planos reticulares, simetría, reflexión, inversión, rotación, grupos puntuales y espaciales, nomenclatura y muchos, muchos ejercicios sobre visión 3D, con las “Tablas

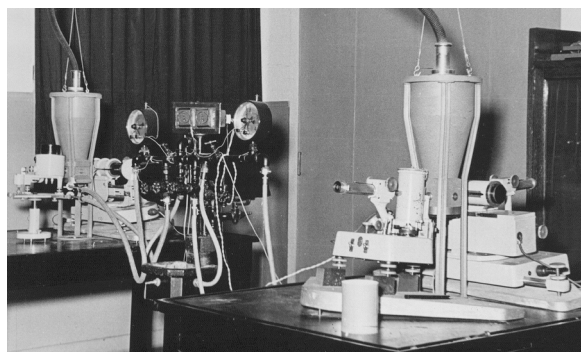


Figura 2. Cámaras de Weissenberg.



Figura 6. Los medios de cálculo en los años 60.

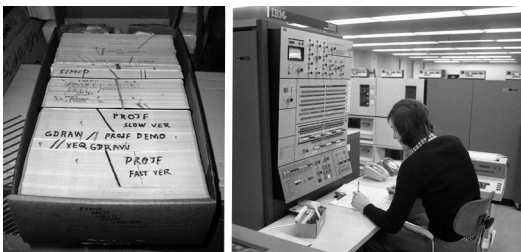


Figura 7. Fichas perforadas y ordenador IBM-360.

mecánicas” como la calculadora Frieden [Figura 6], y posteriormente por el primer computador IBM-7070 del que dispuso el CSIC y por su sucesor el IBM-360, a los que había que acudir con gavetas de fichas perforadas que contenían los primeros programas de cálculo escritos en AUTOCODE y las intensidades de difracción [Figura 7].

La incipiente programación informática, en AUTOCODE primero y en un primitivo FORTRAN después, fue obra de la incansable Sagrario Martínez-Carrera. Lo aprendido en 1970 junto a Sagrario y Áurea Perales en el magnífico curso de Parma [Figura 8], organizado por la OTAN, supuso la introducción en España de los llamados “métodos directos”, y que en todos los laboratorios se comenzara a hablar del procedimiento Multan y de

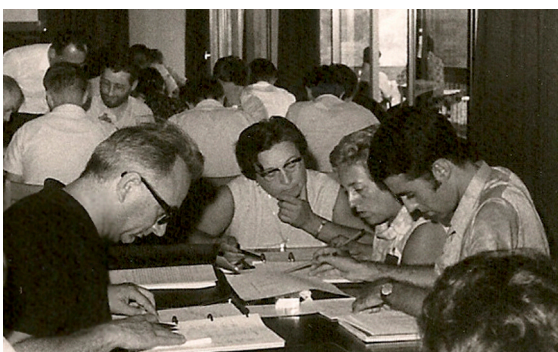


Figura 8. Métodos directos en Parma.

personajes como Herbert A. Hauptman y Jerome Karle. La metodología desarrollada por estos autores, que acabaron recibiendo el Premio Nobel de Química en 1985, permitía “milagrosamente” deducir un esquema aproximado de fases para los haces difractados usando procedimientos de cálculo basados en probabilidades. Sin embargo, los adelantos digitales parecían seguir acabando siempre en resultados analógicos [Figura 9].

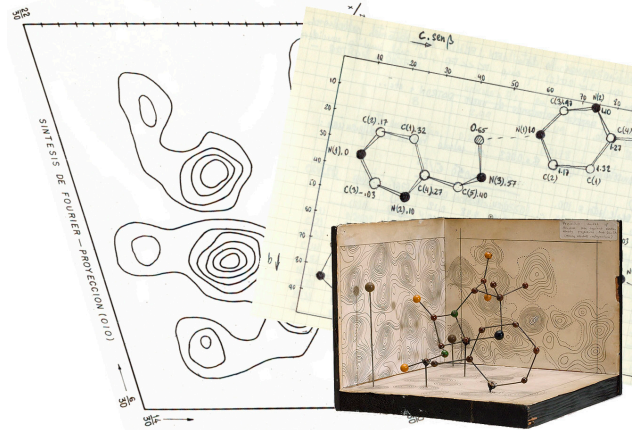


Figura 9. Al final, ¡representaciones analógicas!

El curso de la OTAN cambió también mi vida personal y un año después la Fundación Alexander von Humboldt me permitió la incorporación a la Universidad de Freiburg (Alemania). Esa estancia postdoctoral de casi 5 años ofreció oportunidades que marcaron mi experiencia profesional. El jefe del departamento, Georg Brauer, recibió una invitación, que tuve que aceptar en su nombre, y conocer así el último desarrollo en automatización que la empresa “Huber Diffraktionstechnik” (Rimsting am Chiemsee, Baviera) iba a lanzar al mercado. Se trataba de una cámara Weissenberg en la que se había reemplazado la cámara en sí por un detector montado sobre un brazo móvil controlado por un computador PDP-8. La primera sorpresa fue comprobar que aquel sistema de control no contemplaba todas las geometrías cristalinas, lo que me dio pie a admitir un reto profesional que solo un insensato hubiera aceptado, la reprogramación completa del equipo en un lenguaje que se denominaba FOCAL. La segunda sorpresa fue comprobar que, tras seis meses de trabajo nocturno, el sistema reprogramado fue un éxito [Figura 10]. Pero mi bautizo informático no había hecho más que empezar, pues hubo que incorporarse al conocimiento de los primeros grandes ordenadores y a su nada trivial sistema operativo, en este caso a los de la serie UNIVAC-1108 instalados en la Universidad de Freiburg, usando como meta la compilación y

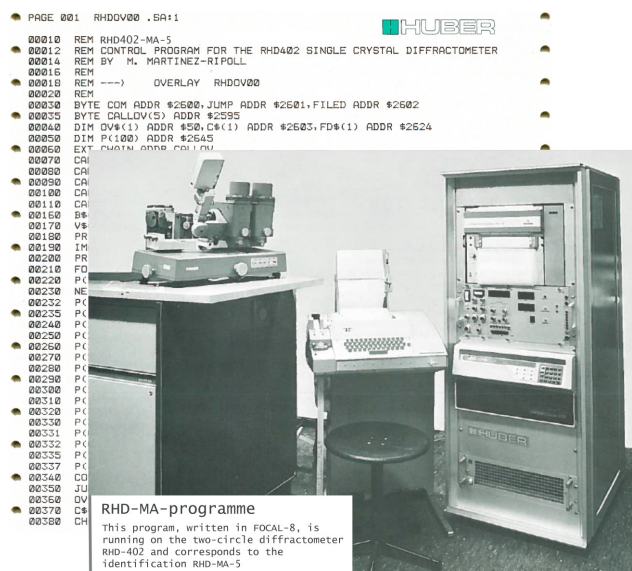


Figura 10. RHD-402, el primer goniómetro de 2 círculos con control automático.

posterior uso del primer gran sistema de cálculo cristalográfico, el "XRAY System", producido en la Universidad de Maryland. ¡Inolvidables tiempos, personales y profesionales, en la capital de la Selva Negra!

El regreso al IQFR en 1974 trajo grandes sorpresas. Un año antes, el entonces Ministerio de Educación y Ciencia había dotado al departamento con fondos para adquirir el primer equipo de difracción para muestras monocristalinas, el PW1100 de la marca Philips, que inauguró el propio Ministro del ramo, Julio Martínez [Figura 11]. Algunos colegas del instituto lo denominaron cariñosamente "la churrera", pues el uso de la goniometría euleriana, controlada por un excelente programa informático en un voluminoso computador, permitía obtener en varios días algo que previamente se obtenía

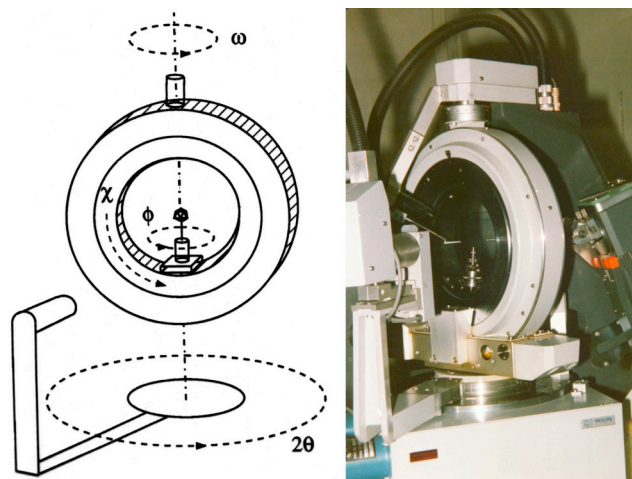


Figura 11. PW1100, el primer difractómetro automático de 4 círculos.

en meses, el espectro de difracción completo de un cristal.

Eran tiempos de bonanza, y aunque administrativamente se había perdido el nombre de "ciencia", el Ministerio de Educación había adquirido un gran ordenador, idéntico al alemán, para el trámite de las nóminas de los funcionarios. ¡La intrépida Sagrario Martínez-Carrera no lo pensó dos veces y ambos visitamos al Sr. Piera, entonces director del centro de cálculo, sito en la calle Vitrubio! Cuál sería nuestra satisfacción cuando no sólo obtuvimos permiso para hacer uso del mismo, sino que se nos permitió el acceso a un magnífico profesional como el Sr. Amo, quien fue capaz de proporcionarnos los medios para traducir las cintas perforadas y magnéticas que contenían los miles de datos que se extraían del PW1100. La experiencia alemana, y la importada por F.H. Cano de su estancia en Manchester, jugaron un gran papel en aquellos años, pues los "operadores" del centro de cálculo vieron con manifiesta preocupación cómo se empezaban a llenar las gavetas de entrada con numerosos "Jobs" expresados en pequeños paquetes con escasas fichas perforadas que incluían no sólo órdenes de montaje de cintas magnéticas, sino el uso del denominado Fastrand, para ofrecer a toda la comunidad académica española el uso del "XRAY System". El mencionado Fastrand, joya del centro de cálculo, era un inmenso tambor magnético de 99 MB de capacidad, 64 cabezas de lectura-escritura con un "vertiginoso" giro de 900 vueltas por minuto, 3 m de longitud y 2300 Kg de peso [Figura 12]. La librería cristalográfica del IQFR, consistente en el mencionado "XRAY System" y hasta medio centenar de programas de propia elaboración, llegó a los restantes centros CSIC y hasta una docena de universidades españolas.



Figura 12. ¡El asombroso Fastrand!



Figura 13. Parte del departamento a mediados de la década de 1980.

La década de 1980 continuó con la bonanza económica y el departamento se convirtió en un “hervidero” de gente [Figura 13], llegando a superar en ocasiones las 30 personas. En esta ocasión el empuje vino de la mano de dos nuevos eventos. La desbordada demanda estructural hizo necesaria la adquisición de dos equipos adicionales de difracción, un PW1100 de segunda mano, con escaso uso previo, procedente de la Universidad del País Vasco, y uno nuevo, de curiosa geometría goniométrica, modelo CAD4 (Enraf-Nonius). Pero todo aquel auge habría quedado en poca cosa si no hubiera sido por la revolución que supuso la adquisición del primer ordenador departamental, un VAX 11/750 de la marca Digital Equipment Co. (DEC), constituido por una unidad central con consola, una unidad de cinta magnética, una impresora rápida y ruidosa, y un disco de hasta 128 MB de capacidad en donde había que alojar no sólo el nuevo sistema operativo (VMS), sino la amplísima biblioteca de programas cristalográficos y los datos de cada usuario, todo ello accesible a través de una decena de novedosos



Figura 14. Vax 11/750, el primer computador departamental y un terminal VT100.

terminales del tipo VT100 [Figura 14]. Fue un placer aprender VMS y las inimaginables facilidades que permitía, hasta el punto que mediante la utilidad PHONE los usuarios podían conectarse en tiempo real a través del nuevo concepto DEC-net. El nuevo sistema, que fue bautizado con el nombre de “Rocky”, dio pie a instalar no solo el primer “cluster” de cálculo del CSIC, del cual dependían hasta 5 nodos VAX adicionales, sino a estrenar algo nunca visto con anterioridad y que casi anuló las comunicaciones vía fax, la primera versión de correo electrónico EAN, unas siglas probablemente con el significado de “european arpa network”. Estos medios de cálculo, totalmente dependientes del departamento, significaron un salto cualitativo para el progreso de la cristalografía en el IQFR. Se desarrollaron programas para procesar datos de difracción de cualquier origen, así como para resolver y analizar estructuras cristalinas de compuestos de hasta un centenar de átomos. Copias de aquel sistema de cálculo se distribuyeron por más de una docena de centros universitarios en España.

Con ayuda del compromiso económico de varios Presidentes del CSIC, el desarrollo de las capacidades de la cristalografía en el IQFR fue más allá de lo imaginable y entre finales de la década de 1980 y la de los 90 se consiguieron nuevos hitos irrepetibles, sólo ensombrecidos por algunas jubilaciones, especialmente por la de la incomparable Sagrario Martínez-Carrera. El departamento se convirtió en “centro nacional asociado” del CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre) y consiguió una licencia de la inigualable base de datos estructurales de compuestos orgánicos y metal-orgánicos CSD (Cambridge Crystallographic Database). Desde 1990 hasta 2012 dicha licencia cubrió no sólo el ámbito CSIC, sino la totalidad del mundo académico español y latinoamericano, llegando a emitir sublicencias gratuitas a 60 centros académicos españoles y a 76 latinoamericanos. El acceso a datos estructurales a través del IQFR se completó, además, para los restantes tipos de compuestos a través de licencias para CRYSTMET (metales y aleaciones), ICSD (inorgánicos) y PDB (proteínas).

Pero el nuevo impulso de la cristalografía desde el IQFR no había hecho más que empezar. La experiencia previa adquirida en automatización de difractómetros de monocristal me llevó a aceptar otro reto para que el producto final compitiera con las mejores ofertas del mercado, Philips y Enraf-Nonius. En 1988 la empresa alemana Rich. Seifert & Co. regaló al departamento un equipo completo de difracción a cambio de su automa-



Figura 15. El difractómetro de 4 círculos Seifert, programado a la carta.

tización “a la carta” mediante un programa informático que le dotara de suficientes mejoras sobre las ya disponibles en otros equipos comerciales. Los primeros difractómetros con el “sello IQFR”, programados en MS-DOS FORTRAN con la ayuda imprescindible de F.H. Cano, salieron hacia varios rincones del mundo [Figura 15]. Una de las últimas versiones del programa incluía además una importante funcionalidad para poder realizar difracción rasante, indispensable para la producción de la industria electrónica con miras a la adecuada orientación y corte de láminas de silicio [2].

En la década de 1990 la cristalografía del IQFR ya no se enfrentaba a problemas estructurales que antaño habrían sido considerados como dificultosos, y sin pensarlo mucho se gestó un pacto casi silencioso para “renovarse”, abordando la estructura de las proteínas y evitar así el “morir de éxito” [Figura 16]. Julia Sanz-Aparicio aceptó la invitación de Tom Blundell en el Birkbeck College (Londres), Antonio Romero lo hizo con Robert Huber en el Instituto Max Planck de Martiensried (Alemania), Juan A. Hermoso se incorporó al Instituto de Biología Estructural en Grenoble (Francia) y, casi al mismo tiempo, Armando Albert se incorporó con Tom Blundell, primero en el Birkbeck College (Londres) y luego en



Figura 16. ¡A por las macromoléculas!

la Universidad de Cambridge. Pero en Madrid tampoco nos quedamos parados; de nuevo gracias el apoyo y credibilidad de la Presidencia del CSIC se pudo renovar el equipamiento que iba a necesitar el trabajo con las macromoléculas, un generador de rayos X de ánodo rotatorio [Figura 17], mucho más potente que los tubos convencionales, un detector de área y un conjunto de estaciones de trabajo del tipo Silicon Graphics en donde poder adecuar e instalar los incipientes programas de tratamiento gráfico y visualización tridimensional para los mapas de densidad electrónica. Antonio Romero se reubicó tempranamente en el CIB, como igualmente lo hizo Antonio Llamas en Galicia, y Alfonso Martínez en el País Vasco, liderando sus respectivos grupos de Biología Estructural. Y mientras que en el sótano cristalizaban las proteínas, J. Fayos, F.H. Cano y C. Foces-Foces abrieron nuevas líneas de trabajo, mirando también hacia lo más difícil, la predicción de empaquetamientos cristalinos, el análisis de conformaciones moleculares y de interacciones no covalentes, sin olvidar el atrevimiento de A. Vegas de dar una verdadera “vuelta de tuerca” a la interpretación de las estructuras de los materiales inorgánicos.

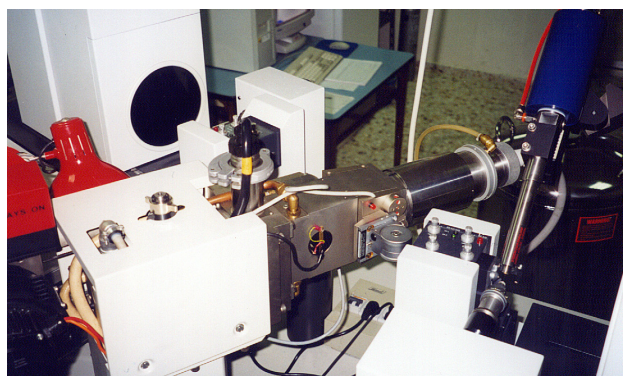


Figura 17. Ánodo rotatorio y detector plano para la difracción de cristales de proteínas.

No sería justo acabar este relato sin mencionar el esfuerzo que este departamento ha hecho, y hace, en favor de la enseñanza y divulgación de la cristalografía. Resulta muy satisfactorio comprobar que un incipiente portal web que se lanzó en 1995, cuando apenas se asociaba el significado de ese vocablo con su relevancia actual, es ahora una de las referencias más conocidas a nivel mundial para la enseñanza de esta disciplina. Este sitio web (<http://bit.ly/c8cHaM>), escrito en dos idiomas (español e inglés) [Figura 18], fue anunciado por la Unión Internacional de Cristalografía (<http://bit.ly/dHj0QO>) y seleccionado por esta institución como uno de



Figura 18. Portal web para la enseñanza y divulgación de la cristalografía.

los sitios más interesantes para el aprendizaje de la cristalografía (<http://bit.ly/1zCsBOX>). Se ofreció como tal en la web conmemorativa para el Año Internacional de la Cristalografía (<http://bit.ly/1BYMGyd>), y se sugirió como ejemplo de sitio web educativo para aprender sobre los cristales, la difracción y la determinación de la estructura cristalina en el folleto (<http://bit.ly/1DXoqxP>) preparado por la UNESCO. También se ofrece como una de las mejores herramientas de aprendizaje desde varias universidades de los Estados Unidos (ver por ejemplo: <http://bit.ly/guMQax>, <http://bit.ly/gCLBYk>). Google Analytics y otros contadores web, accesibles directamente a través del menú de la página web (<http://bit.ly/2bz1qfx>), muestran que esta web obtiene más de 1.500 visitas diarias por página (más de 500.000 visitantes/año), distribuidos por más de 190 países, pero especialmente de Estados Unidos, México, India, UE y los países de América Latina. El departamento es también responsable de la organización de siete ediciones consecutivas de la “Escuela de Cristalografía Macromolecular” (<http://bit.ly/2oGT7Ec>), una iniciativa anual dirigida a 25 estudiantes de posgrado e investigadores de todo el mundo que necesitan una visión más profunda de las técnicas cristalográficas más avanzadas. Los desarrolladores más relevantes en el campo participan como profesores en el curso.

El siglo XXI amaneció espléndido, porque los miedos y la expectación inquietante que algunos habían manifestado previamente se tornó en satisfacción, aunque nunca en acomodo. El departamento actual, que tomó el nombre de Cristalografía y Biología Estructural, es un

departamento moderno, inmejorablemente equipado en calidad científica y humana, aunque el tiempo ha hecho cierta mella en su mejorable equipamiento científico. Lidera proyectos ambiciosos, ha incorporado técnicas de alto rendimiento, robots de cristalización, es cliente asiduo de las fuentes de radiación sincrotrón, participa activamente en el proyecto ALBA y mantiene una producción científica que se explica por sí sola y que se compara con lo mejor de hoy día en el campo de la biología estructural. Y lo que también es muy importante, es un grupo bien asentado en el Instituto, con fácil y pronta colaboración con otros departamentos, con otras instituciones. Por suerte, este grupo de jóvenes cristalógrafos que decididamente dieron el giro biológico a la cristalografía del IQFR se vio reforzado con Lourdes Infantes, Beatriz González y J.M. Mancheño, y tiene a otros que les siguen muy de cerca, María José Sánchez, Inmaculada Pérez, Rafael Molina, y otros más..., que ya deberían estar ahí. La pregunta es si se les va a conceder la oportunidad de mantener y mejorar lo ya construido.

Todos estos recuerdos, esta actualidad y las esperanzas por conservar y perfeccionar lo ya edificado, son la satisfacción del que escribe, quien sin la menor intención de caer en la ternura fácil propia de la edad, recuerda a un discutido Director de un Instituto del CSIC, al que se le oyó decir aquello de que “otros vendrán que bueno me harán”. Pues bien, aquella máxima no funciona, al menos en lo que a este departamento se refiere. Los que se fueron (con especial recuerdo a mi compañero de toda la vida, Félix Hernández Cano) y los que ya casi no estamos, nos iremos con otra música, con la tonadilla de la satisfacción de ver que aquí quedan los mejores. Vale.

REFERENCIAS

- [1] Martínez-Ripoll M (2010). Cristalografía en España. *Anales de Química* 106, 319–329.
- [2] Cano FH, Martínez-Ripoll M (1994). Remarks on four-circle angle calculations for surface diffraction. *Journal of Applied Crystallography* 27, 195–197.

Martín Martínez-Ripoll
 Profesor Emérito de Investigación. CSIC