



ACADEMIA DE CIENCIAS
DE LA
REGIÓN DE MURCIA

**UNA VISIÓN HISTÓRICA Y ALGUNOS
PROBLEMAS ACTUALES DE LA
QUÍMICA FÍSICA DE LAS
MACROMOLÉCULAS**

Discurso del Académico de Número
Ilmo. Sr. D. José García de la Torre
leído en la Sesión Solemne de Apertura de Curso
el día 19 de febrero de 2010

Murcia
2010

UNA VISIÓN HISTÓRICA Y ALGUNOS PROBLEMAS ACTUALES DE LA QUÍMICA FÍSICA DE LAS MACROMOLÉCULAS

Todos los derechos reservados

Queda prohibida, salvo excepción prevista en la Ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con autorización del titular de propiedad intelectual. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y ss. del Código Penal).

© Academia de Ciencias de la Región de Murcia, 2010

I.S.B.N.: 978-84-613-7097-9

D.L.: MU-2671-2009

Una visión histórica y algunos problemas
actuales de la Química Física de las
macromoléculas

José García de la Torre

Departamento de Química Física,
Universidad de Murcia

Academia de Ciencias
Región de Murcia

19 Febrero 2010

Dedicado a la memoria de Francisco García Gonzalo, y a la de Juan López García, porque a ambos les hubiese gustado hojear esta publicación.

Índice

| | |
|--|-----------|
| 1. Preámbulo | 3 |
| 2. Orígenes del concepto macromolecular | 5 |
| 2.1. Macromoléculas: imitando a la Naturaleza | 5 |
| 2.2. El “estado” coloidal | 6 |
| 2.3. Los fundamentos: Albert Einstein | 8 |
| 2.4. El tamaño y uniformidad (macro)molecular, según Sved- berg | 10 |
| 2.5. Staudinger, y sus viscosas cadenas macromoleculares . . | 14 |
| 2.6. Iluminando las macromoléculas | 17 |
| 2.7. Macromoléculas rígidas y flexibles | 18 |
| 2.8. Macromoléculas en España (Murcia inclusive) | 21 |
| 3. Progreso de las ciencias macromoleculares | 23 |
| 3.1. Transferencia del conocimiento: ciencia e ingeniería de los materiales, biología molecular, etc... | 23 |
| 3.2. Modelos teóricos | 24 |
| 3.3. Progreso y declive de técnicas instrumentales | 25 |
| 3.4. Simulación en ordenador | 26 |
| 4. Presente y futuro | 28 |
| 4.1. Nuevos paradigmas en computación: simulación multi- escala | 28 |
| 4.2. Estabilidad y degradabilidad de polímeros | 31 |
| 4.3. Avances en instrumentación | 35 |
| 5. Apéndice. Premios Nobel en Química Física Macromo- lecular | 39 |
| 6. Agradecimientos | 47 |

1. Preámbulo

Excmo. Sr. Presidente de la Academia,
Dignísimas autoridades,
Ilma. Señora y señores académicos,
Compañeros, amigos y familiares,
Señoras y señores,

Es para mi un honor cumplir con la misión, que nos corresponde a los Académicos Numerarios por orden de antigüedad, de impartir la Lección en esta Solemne Sesión de Apertura del Curso Académico 2010. Ocupando el lugar duodécimo en dicho orden, son ya bastantes los compañeros académicos que me han precedido en esta misión, y el que esta Academia de Ciencias inaugure su octavo curso es una satisfacción para todos los que la integramos, con la esperanza de que nuestras actividades, tal como este acto, promuevan la apreciación y el desarrollo de la Ciencia en esta Región.

También, el pensar en los años transcurrido desde el inicio de la andadura de la Academia, me ha motivado a reflexionar sobre el inexorable transcurso del tiempo, en lo referido a mi trayectoria científica, y a la evolución del campo de conocimiento al que me he venido dedicando, que es el de la Química Física Macromolecular. Si, como trataré de concretar más adelante, fechamos los orígenes de las Ciencias de las Macromoléculas en los años 30 del siglo XX, y sus primeras aplicaciones de importancia tecnológica o biológica en los años 50, es un ámbito científico realmente joven – y si no lo pareciera tanto, será por su rapidísima evolución, o cambios en la terminología que no afectan a su verdadero contenido. Por ello, el autor de estas líneas ha vivido buena parte de la historia de esta joven ciencia, lo cual ha sido motivo para elegir el tema de esta lección. El campo de las macromoléculas es – y no estoy incurriendo en un eufemismo – auténticamente multidisciplinar, relacionado (y confundándose a veces) con otras denominaciones

tales como Biofísica y Biología Molecular y Ciencia de los Materiales – sobre las que de hecho tratan algunas aplicaciones que luego mencionaré, y otras más novedosas como Biotecnología, Nanotecnología, etc. Sin embargo, según trataré de mostrar, los orígenes del concepto, metodologías de caracterización estructural y explicación de su función y propiedades, se encuentran en la Química, y en concreto en dos de sus especialidades: la Química Orgánica y la Química Física. La Química Orgánica, que se implicó en el desarrollo de macromoléculas sintéticas y en la producción de una miríada de polímeros (plásticos, siliconas, etc), ha realizado una extraordinaria contribución. Pero en el establecimiento previo del concepto macromolecular, la caracterización estructural y el conocimiento de las relaciones entre estructura y propiedades, la Química Física ha sido y es el área de conocimiento fundamental – como lo es habitualmente, siempre que de moléculas, grandes o pequeñas, estemos tratando.

El concepto macromolecular se establece y acepta por las vanguardias científicas en la década de los 1930, aunque no es hasta finales de los 1940 cuando ha sido ampliamente aceptado y difundido. La determinación de la estructura de las macromoléculas biológicas se desarrolla en la década de los 1950, y hasta la década de los 1960 no comenzamos a disponer de utensilios de plástico y fibras sintéticas, y es a finales de los 1960 cuando en algunas Universidades y centros de investigación españoles se intensifica el estudio de estos problemas relativos a las macromoléculas. Por ello, las macromoléculas no son mucho más viejas que quienes les dirige la palabra, y el hecho de haber sido conocedor, desde hace tiempo, de tales problemas, y de haber aportado algún grano de arena para su resolución – desde la perspectiva de la Química Física, que es mi área de conocimiento – es lo que motiva, como antes apuntaba, el contenido de esta lección.

En el presente texto he tratado de pasar revista al pasado, presente y futuro de la Química Física Macromolecular, con especial énfasis en el primero y el último. Así, he tratado de condensar los orígenes históricos

del paradigma macromolecular – al que los libros de texto a veces no prestan suficiente atención. Paso muy por encima del desarrollo, a lo largo de la segunda mitad del siglo XX, de esta ciencia, si bien me ha parecido apropiado recopilar, al final del texto, la larga lista de científicos galardonados con Premios Nobel que han sido protagonistas de ese desarrollo [a lo largo del texto se hace referencia a este apéndice con el formato de, por ejemplo: “véase Premios Nobel, Química, 19...”]. Por último, comento algunos aspectos de actualidad e indicadores de tendencias para un futuro inmediato, reconociendo de antemano que, de los muchos que podrían elegirse para este propósito, he seleccionado algunos que me son más familiares por su relación con mis líneas de investigación.

2. Orígenes del concepto macromolecular

2.1. Macromoléculas: imitando a la Naturaleza

Uno de los pilares de la manifestación del progreso humano, lo constituye el empleo, desde que el hombre utiliza su inteligencia, de los materiales que la Naturaleza le suministra, para su supervivencia y bienestar. La que se denomina – un tanto eufemísticamente – como *Ciencia de los Materiales*, existe desde que el hombre es *Homo Sapiens*, hace cientos de miles de años, como glosaba recientemente en su Discurso de ingreso nuestro nuevo académico, el Prof. Carrión García (2009). La Química, que podría definirse como la ciencia y la técnica que trata de manipular, combinar, modificar, y más recientemente sintetizar tales materiales, se remonta, más allá de la Alquimia, a los tiempos de la Edad del Bronce. Muchos de esos materiales están constituidos por lo que ahora denominamos macromoléculas, y esto es así porque, de los tres *Reinos* en los que – por lo menos en mis años escolares – se clasificaba la naturaleza, las macromoléculas son constituyentes básicos en dos de ellos, el *Animal* y el *Vegetal*. La vida está basada en la estructura

y función de macromoléculas biológicas, como las proteínas, los ácidos nucleicos, polisacáridos, etc.

La breve, precisa y preciosa monografía divulgativa de H.G. Elias (1987) nos cuenta cuentos sobre cómo las macromoléculas *pervaden* nuestra vida desde hace tantos años, y sobre todo en la actualidad. Por ejemplo, nos cuenta Elias acerca de la madera, el papel, el algodón, diversos alimentos, las primeras fibras textiles, etc. Pero hay una historia que me parece particularmente relevante para el desarrollo de la Química Macromolecular, es la referente al caucho, un producto natural obtenido del un exudado de ciertos árboles originarios de América del Sur, posteriormente cultivados en Asia Oriental. Mucho antes de que Colón llegase a América, los mayas jugaban con pelotas hechas de caucho coagulado. Las propiedades tan particulares de este producto, como el ser pegajoso, hidrófobo, viscoso, y las que le confieren algunos aditivos (azufre, habitualmente), que lo hacen más duro aunque elástico y moldeable, dieron lugar que ya a finales del siglo XIX el caucho fuese un material tan valioso – ahora diríamos “estratégico” – como hoy es el petróleo y que, como éste en nuestro tiempo, llegó en aquellos años a suscitar aventuras coloniales y guerras. Menciono algún detalle sobre esta historia más adelante.

2.2. El “estado” coloidal

Françoise-Marie Raoult descubrió en 1882 que existe una relación entre la presión de vapor de disoluciones y el peso molecular del soluto, y Jacobus Hendricus van't Hoff (véase Premios Nobel, Química, 1901) encontró en 1887 una relación similar entre el peso molecular y la presión osmótica de la disolución. Hay relaciones análogas entre el peso molecular y otras propiedades de las disoluciones, como el aumento del punto de ebullición y el descenso del punto de congelación, constituyendo todas ellas lo que en mi especialidad, la Química Física, denominamos propiedades coligativas de disoluciones. Mediante senci-

llas medidas de estas propiedades se puede determinar, por ejemplo, que el peso molecular de la sacarosa es $M=342$. Conocida por otra parte, por análisis químico, la composición (proporción de carbono, oxígeno e hidrógeno), se puede determinar la fórmula química, $C_{12}H_{22}O_{11}$. Los pesos moleculares de una gran mayoría de sustancias eran del orden de unas decenas o centenas de unidades, pero algunas otras daban unos resultados extrañamente muy elevados, encontrándose para el caucho valores entre 10 000 y 100 000. Por mencionar otros ejemplos, para la hemoglobina se encontraron valores (crecientes, según se perfeccionaban las medidas) de hasta 68 000 y para la albúmina de huevo de hasta 43 000.

Por aquellos años, de la segunda mitad del XIX – en los que, con anterioridad a las teorías cuánticas – se debería situar el origen de la Química moderna, otros científicos, y particularmente Thomas Graham (hacia 1870), determinó que la capacidad de algunas sustancias en disolución para atravesar membranas, era bastante inferior a la de muchas otras. Se relacionó esta capacidad con el estado físico que presentan como sólidos, apareciendo las últimas – habitualmente – en forma cristalina, mientras que las otras, de menor movilidad, aparecían como sustancias “gomosas”, viscosas, pegajosas,... como la cola, el pegamento extraído de ciertos tejidos animales. Por esta razón, se acuñó el término “coloide” para designar a estas últimas, y el de “cristaloides” para las primeras. Pues bien, la determinación de los pesos moleculares de las especies coloidales, mediante propiedades coligativas de sus disoluciones, daba siempre esos valores tan extrañamente elevados. No obstante, se vió que en bastantes casos las especies cristaloides también podían presentarse en estado coloidal, y que no había diferencias esenciales entre las propiedades químicas de unas y otras especies. Además, solían ser discrepantes, entre unas medidas y otras, los valores resultantes del peso molecular de los coloides, y se observaban desviaciones de las leyes de Raoult, Henry y van't Hoff en cuanto a la dependencia no lineal con la concentración. Todo ello llevó a la mayoría de la comunidad científica

a pensar que los coloides eran partículas constituidas por agregados de moléculas pequeñas que se mantenían agrupadas por medio de interacciones débiles.

2.3. Los fundamentos: Albert Einstein

Determinar el tamaño de moléculas fue uno de los logros, fruto de sus estudios sobre el movimiento browniano, de Albert Einstein (1905; 1906a; 1906b) (véase Premios Nobel, Física 1921). Con datos sencillos de propiedades de disoluciones – el coeficiente de difusión del soluto, y la viscosidad – de azúcar (sacarosa) en agua, Einstein dedujo, con bastante antelación a las aportaciones de la Mecánica Cuántica al conocimiento de la estructura atómico-molecular, que el tamaño de la molécula de azúcar era de unos 10^{-7} cm.

Merece la pena, para introducir conceptos que manejaré posteriormente, resumir los hallazgos de Einstein. Por un lado, demostró que el fenómeno (observable a simple vista con sustancias coloreadas) de la difusión del soluto en el seno de un disolvente es una manifestación macroscópica del movimiento browniano, observado microscópicamente por el botánico inglés Robert Brown en 1827, consistente en el movimiento errático de partículas en suspensión, que Einstein atribuyó acertadamente al impulso que las colisiones del disolvente transmiten a esas partículas. Einstein relacionó el desplazamiento cuadrático medio de las partículas $\langle d^2 \rangle$ en un cierto tiempo t , con el coeficiente de difusión, D , que se observaría en disolución microscópica:

$$\langle d^2 \rangle = 6Dt$$

Además, Einstein tiene la intuición de relacionar D con el coeficiente de fricción de las partículas, f , mediante otra célebre ecuación

$$D = k_B T / f \tag{1}$$

donde $k_B = R/N_A$ es la constante de Boltzmann, igual al cociente de la constante de los gases perfectos R y el número de Avogadro N_A , y T la temperatura Kelvin. Así conecta la difusión y el movimiento browniano con otra área de la Física, la mecánica de fluidos, que se ocupa de ese coeficiente de fricción. Se sabía que para partículas esféricas de radio a en un disolvente de viscosidad η_0 , viene dado por la ecuación de Stokes, $f = 6\pi\eta_0 a$, de donde deduce la llamada ecuación de Stokes - Einstein:

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta_0 N_A a} \quad (2)$$

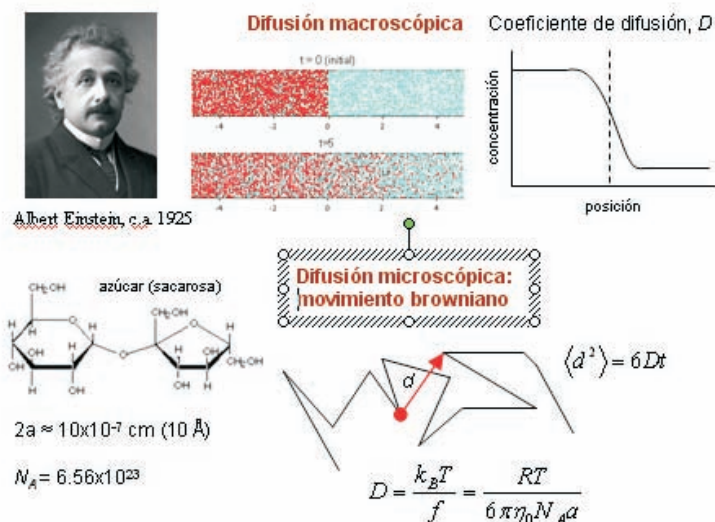


Figura 1: Ilustración de los aspectos macroscópico y microscópico de la difusión, y de los resultados de las teorías de Einstein.

También formula Einstein una teoría, con fundamentos similares, para la viscosidad de las disoluciones. El aumento relativo de la viscosidad de la disolución, η , con respecto a la del disolvente puro, $(\eta - \eta_0)/\eta_0$, dividido por la concentración c , para disoluciones muy diluidas, que es lo que actualmente se denomina viscosidad intrínseca $[\eta]$, estaba relacionado con el volumen específico \bar{v} , relacionado a su vez con el volumen V y la masa molecular de las moléculas o partículas del soluto mediante

$$[\eta] \equiv \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0 c} = \nu \bar{v} = \nu \frac{V N_A}{M} \quad (3)$$

donde N_A es el número de Avogadro, y el coeficiente ν depende únicamente de la geometría de las partículas, pero no de su tamaño. Einstein encuentra $\nu = 5/2$ para partículas esféricas, lo cual combinado con su volumen $V = \frac{4}{3}\pi a^3$ conduce al resultado:

$$\frac{\eta - \eta_0}{\eta_0 c} = \frac{10\pi N_A a^3}{3M} \quad (4)$$

Con los datos disponibles de viscosidad y coeficiente de difusión de azúcar en agua, usando sus ecuaciones 2 y 4, deduce un valor (Einstein, 1911) para el tamaño molecular de la sacarosa (diámetro de la esfera equivalente) de 9.8×10^{-8} cm (unos 10 \AA), así como un valor para el número de Avogadro (por entonces denominado número de Lodschmidt) de $N_A = 6.56 \times 10^{23}$. Si miramos a la hoy en día bien conocida estructura de la sacarosa, el tamaño está muy ajustado a la realidad, y el valor del número de Avogadro solo difiere un 10% del valor exacto.

(No se cansa este autor de contar este – ya bien conocido – cuento, porque, además de sentar las bases de lo que se ha hecho durante más de 100 años por muchos entre los que el autor se encuentra, realmente es tan sencillo como elegante, tan riguroso como útil, del estilo de $E = mc^2$, estilo de Einstein).

2.4. El tamaño y uniformidad (macro)molecular, según Svedberg

Los teorías de Einstein – una vez confirmado el carácter molecular de la materia, y determinado el tamaño molecular típico – dejaron paso entre quienes se ocupaban de las moléculas “normales”, a los avances de la Mecánica Cuántica. Sin embargo, sus teorías tuvieron un inmediato eco entre los científicos interesados en esas grandes moléculas,

partículas o lo que fueran... Los conceptos de Einstein para determinar el tamaño molecular valen tanto para entidades pequeñas como muy grandes. Tras la concesión en 1921 a Einstein del Nobel de Física (no precisamente por la teoría del movimiento browniano), sus seguidores J.B. Perrin y T. Svedberg lo reciben cinco años después, ambos en 1926. Perrin (véase Premios Nobel, Física 1926) realizó numerosos experimentos que confirmaron las teorías de Einstein, extendiendo además esas teorías a partículas no esféricas; concretamente, la generalizó para elipsoides de revolución, formulando expresiones que Einstein había restringido al caso de partículas esféricas. Es destacable que estas expresiones constituirían, durante bastantes años después, la base para distinguir partículas compactas y alargadas, dando fundamento a métodos de la Bioquímica primitiva para distinguir las proteínas globulares, como la albúmina o la hemoglobina, de las fibrosas, como el colágeno o la miosina.

Pero, de los dos galardonados ese mismo año, son de mayor relevancia las contribuciones de Theodore Svedberg (véase Premios Nobel, Química 1926). Para caracterizar microscópicamente moléculas o partículas, Svedberg desarrolló un instrumento extraordinariamente complejo y avanzado para su tiempo: la ultracentrífuga analítica. Igual que en una suspensión de granos de arena podemos apreciar como éstos se sedimentan por simple acción de la fuerza gravitatoria, Svedberg concibió que entidades microscópicas sedimentarían bajo la acción de una fuerza muchísimo mayor que la gravedad, por ser de mucho menor tamaño, pudiendo conseguirse tan gran fuerza centrifugando a una enorme velocidad la disolución de partículas. Mediante métodos ópticos se determina el perfil de concentración, en el que se observa cómo el frente de sedimentación se desplaza a lo largo del tiempo. Su velocidad es reflejo de la velocidad de sedimentación de las partículas, la cual se expresa mediante el coeficiente de sedimentación, s , que depende de la masa molecular M y del coeficiente de fricción f ,

$$s = \frac{M(1 - \bar{v}\rho)}{N_A f} \quad (5)$$

donde $1 - \bar{v}\rho$ es el factor que incluye el efecto – presente tanto en la sedimentación centrífuga como en la gravitatoria – de la flotación, en virtud del principio de Arquímedes. Sustituyendo la ecuación de Einstein (ec. 1) en la ec. 5, se obtiene la ecuación de Svedberg:

$$\frac{s}{D} = \frac{M(1 - \bar{v}\rho)}{RT} \quad (6)$$

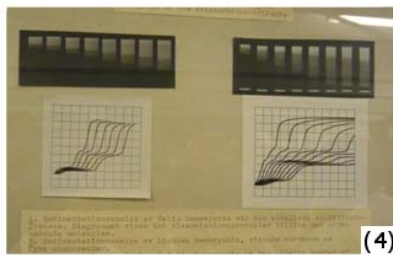
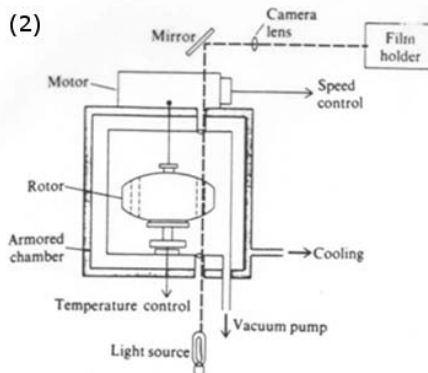


Figura 2: Theo Svedberg, 1926 (2) Esquema de una ultracentrífuga analítica, indicando los diversos componentes (3) Rotor, en el que se alojan las células (4) Perfiles concentración-posición a lo largo del tiempo de una muestra de hemocianina, en condiciones en las que se disocia en dos o cuatro componentes (Museo Svedberd, Universidad de Uppsala, fotografías del autor).

Así, combinando las mediciones de s y D se puede determinar directamente el peso molecular, y el análisis de los perfiles de sedimentación permite determinar el coeficiente de fricción f , que está relacionado –

como antes se indicaba para el caso de esferas – con la geometría, esto es, con el tamaño y la forma de las partículas.

Creo oportuno insistir en que la ultracentrífuga de Svedberg fue un logro extraordinario, no solo por los avances en ciencia básica a que dio lugar, sino por la propia tecnología que conllevó su construcción – hacia 1925 – dado que:

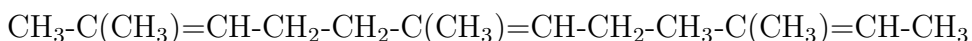
- Para conseguir aceleraciones centrífugas de 100 000 g (cien mil veces mayores que la aceleración de la gravedad), la célula que contiene la disolución (alojada en un pesado rotor metálico) gira a unas 60 000 revoluciones por minuto.
- Con esa velocidad angular, la velocidad lineal de la célula, que gira a unos 7 cm del eje, es unos 40 000 cm/s – aproximadamente 1500 Km/h. Por meros motivos de seguridad – los primeros diseños explotaron – esa velocidad requiere que el rotor se encuentre en una cámara acorazada, en la que además, se ha hecho un alto vacío pues, en el aire, tan rápido movimiento generaría, por rozamiento, gran cantidad de calor.
- Aunque no llegase a fundir el rotor metálico, ese calor podría alterar la temperatura de la muestra, cuando es fundamental que la temperatura esté fija (célula termostatzada), pues además de la dependencia con T en la ec. 2 y en la ec. 5, la viscosidad del disolvente η_0 varía intensamente con la temperatura.
- Aún girando a esa velocidad, hay que registrar, mediante imágenes fotográficas de la célula u otros procedimientos ópticos, el perfil de concentración a lo largo de la célula para ver como se desplaza el perfil sedimentante.

No cabe duda que conseguir una máquina con tales características en la década de los 1930 fue un logro extraordinario (Svedberg, 1940).

En sus principios, el esquema conceptual de Svedberg era el de los sistemas coloidales. Pero, además de (auténticos) coloides de diversa procedencia, Svedberg analizó mediante ultracentrifugación analítica un buen número de proteínas. Mientras que en esos otros sistemas coloidales, el frente de sedimentación era ancho, difuso, indicando que estaban constituidos por partículas con una amplia gama de tamaños, en el caso de las proteínas los frentes eran mucho más abruptos, lo cual indicaban que las partículas de proteína eran idénticas, pues al sedimentar todas a la misma velocidad, deberían tener no solo la misma masa M , sino también el mismo coeficiente de fricción f , y por tanto la misma geometría. Tener una masa y estructura perfectamente definidas es lo que caracteriza a una especie molecular.

2.5. Staudinger, y sus viscosas cadenas macromoleculares

Retomamos ahora la historia del caucho. Ya a finales del siglo XIX se sabía que su fórmula química sería aproximadamente la de un múltiplo – podría tratarse de un agregado coloidal – de unidades de la molécula de isopreno, $\text{CH}_3\text{-C}(\text{CH}_3)=\text{CH-CH}_3$ pero el análisis no detectaba los grupos $-\text{CH}_3$ terminales. Los aferrados al concepto coloidal daban como solución que el constituyente sería un dímero circular (cada extremo de un isopreno unido al del otro). A un tal Pickles se le ocurrió, hacia 1910 – aunque no persiguió la idea – que esas unidades también podían estar unidas en forma “cabeza-cola”, formando una cadena lineal; por ejemplo, con tres unidades se tendría:



y la aparente ausencia de grupos terminales podría explicarse porque solo hay dos por cada cadena, y si la longitud de éstas es grande, su proporción sería muy escasa, indetectable en los análisis.

Quien si se aferró a esta posibilidad fue Herman Staudinger, invirtiendo mucho trabajo en muchos años para defenderla, frente a la teoría micelar de los coloides orgánicos, y acuñó el término “*macromolécula*”. Empleó numerosos argumentos, tanto químicos como físicos. Staudinger no disponía de un instrumento tan sofisticado como la ultracentrífuga de Svedberg, pero también se apoyó en una propiedad sencilla de las disoluciones – la viscosidad –, siguiendo la pauta de Einstein. Determinando la viscosidad de las disoluciones de sus macromoléculas orgánicas – a Staudinger se atribuye el concepto de viscosidad intrínseca, ec. 3 – encontró valores de $[\eta]$ mucho más elevados de lo que correspondería a una partícula globular coloidal, indicando valores de ν mucho mayores del $5/2$ calculado por Einstein para partículas esféricas. Además Staudinger supuso que esas largas cadenas eran rígidas, estando completamente estiradas, y formuló la hipótesis de que $[\eta]$ indicaría el efecto acumulativo del número de unidades en la cadena, y por tanto sería proporcional al peso molecular, M :

$$[\eta] = KM \quad (7)$$

Staudinger acertó al definir la macromolécula como una larga cadena molecular, con un esqueleto de enlaces covalentes, y en acudir al intenso efecto espesante, consistente en un gran aumento en la viscosidad de un disolvente al disolver una pequeña cantidad de un soluto macromolecular. A pesar de que el aumento de $[\eta]$ con M concordaba cualitativa pero no cuantitativamente con la ec. 7, se aferró a la idea de que la explicación estaba en la conformación estirada, rígida y rectilínea, de las cadenas – y en eso se equivocó –, no aceptando los argumentos de W. Khun (1936, 1946), que introdujo la idea de la flexibilidad de la cadena (tratada en una sección posterior), y erró en la parte teórica, pues hoy se sabe que la viscosidad intrínseca sigue una dependencia:

$$[\eta] = KM^{\alpha\eta} \quad (8)$$

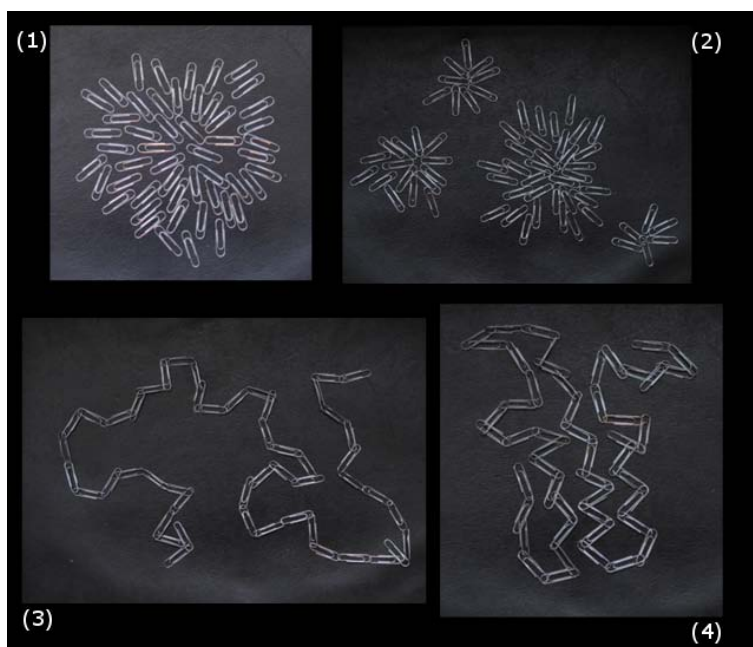


Figura 3: *Esquemas didácticos de (1) Una partícula coloidal (2) Un sistema coloidal con partículas de diversos tamaños (3) Una macromolécula, en conformación de cadena flexible al azar (4) Una macromolécula biológica, con un plegamiento específico (Fotografías elaboradas por el autor).*

y que para cadenas rectas rígidas, $\alpha_\eta \approx 2$ (no $\alpha_\eta = 1$ como en la ec. 7, de Staudinger), y para cadenas flexibles $\alpha_\eta \approx 0.5 - 0.8$. Posiblemente por eso recibió el merecido premio (véase Premio Nobel, Química 1953), cuando era un anciano.

Pero la comunidad científica no negó la mayor, y hacia finales de los años 40, con todo el bagaje de conocimiento acumulado, en especial tras las aportaciones de Staudinger, y las previas de Svedberg, el concepto de macromolécula o polímero, está plenamente establecido, como una molécula de muy elevado peso molecular, constituida por una larga cadena de unidades repetitivas o monómeros, conectados no por meras fuerzas débiles sino por enlaces covalentes, como en un molécula propiamente dicha. Es en este momento histórico en el que, parafraseando a Eisenberg (1996) se puede decir que han nacido las macromoléculas.

No obstante, quedaban algunos aspectos que requerían aclaraciones.

2.6. Iluminando las macromoléculas

Otra contribución fundamental al desarrollo de la Química Física Macromolecular fue la técnica de la dispersión de luz y otras radiaciones. Ya en 1911, Debye (1915) establecía, en el contexto de sus trabajos sobre difracción de rayos X, como habría de ser la variación con el ángulo de observación de la luz difractada (o dispersada, pues dispersión, o *scattering* es el término usado en este contexto) por una estructura molecular que, a diferencia de la difracción con cristales o fibras, no estuviese orientada, sino por el contrario tuviera una orientación al azar, como ocurre con moléculas en disolución. Esa variación angular es apreciable cuando la longitud de onda de la radiación, λ , es del mismo orden de magnitud que el tamaño de las moléculas.

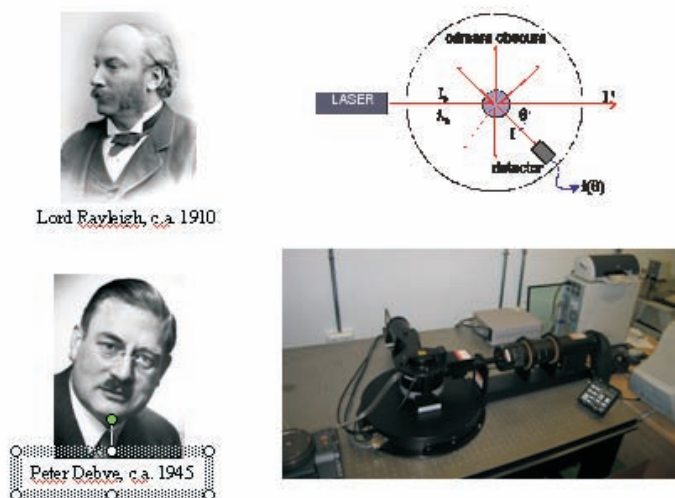


Figura 4: Esquema de la técnica de dispersión de luz, y un instrumento para esta técnica, junto a retratos de los científicos que establecieron su fundamento.

Años más tarde, hacia finales de los 1940, y tras el establecimiento del concepto macromolecular, el propio Debye (1946), y sobre todo

Zimm (1948), intuyeron que era posible observar variación angular en la dispersión de luz causada por grandes moléculas, dado que el tamaño de éstas es próximo a las longitudes de onda, λ , de la radiación visible. Para una disolución de concentración c , suficientemente diluida, la variación de la intensidad de luz dispersada, i , con el ángulo θ de observación puede formularse como:

$$i(\theta) = QcMP(q) \quad (9)$$

donde Q es una constante instrumental, M el peso molecular, y $P(q)$, el factor de forma de Debye, es una función de la variable angular $q = (4\pi/\lambda) \sin(\theta/2)$, que se puede aproximar por la siguiente ecuación:

$$P(q) \approx 1 - (q^2 R_g^2)/3 \quad (10)$$

siendo R_g el radio de giro, otra propiedad característica de la macromolécula que, como los coeficientes de difusión y sedimentación y la viscosidad intrínseca, depende del tamaño y la conformación del soluto macromolecular. La aproximación de la ec. 10 es válida para valores pequeños de qR_g , lo cual ocurre cuando R_g es suficientemente que λ y/o cuando el ángulo de observación θ es suficientemente pequeño. Nótese cómo la intensidad de luz dispersada depende simultáneamente de la masa de las partículas, M , así como de su conformación (tamaño y forma).

2.7. Macromoléculas rígidas y flexibles

Según la concepción inicial de Staudinger, las largas cadenas macromoleculares se presentarían como estructuras estiradas, rígidas y alargadas. Los avances en Química Física sobre estructura molecular indicaron que los enlaces que habitualmente constituyen las cadenas macromoleculares (por ser de orden 1, de tipo simple o "sigma") permiten la rotación interna entorno a ellos. En cada enlace hay una variabilidad conformacional, y dado que el número de ellos es elevadísimo

en macromoléculas, éstas pueden adoptar una multiplicidad de conformaciones. Una macromolécula cambia continuamente su conformación, comportándose como una cadena flexible. El tamaño molecular – particularmente el radio de giro, R_g – es una cantidad de tipo estadístico, y tanto éste como las otras propiedades observables (D , s , $[\eta]$, etc), deben considerarse como magnitudes promediadas sobre las múltiples conformaciones. Como puntualizó Khun, en esto estriba la parte errónea de las ideas de Staudinger.

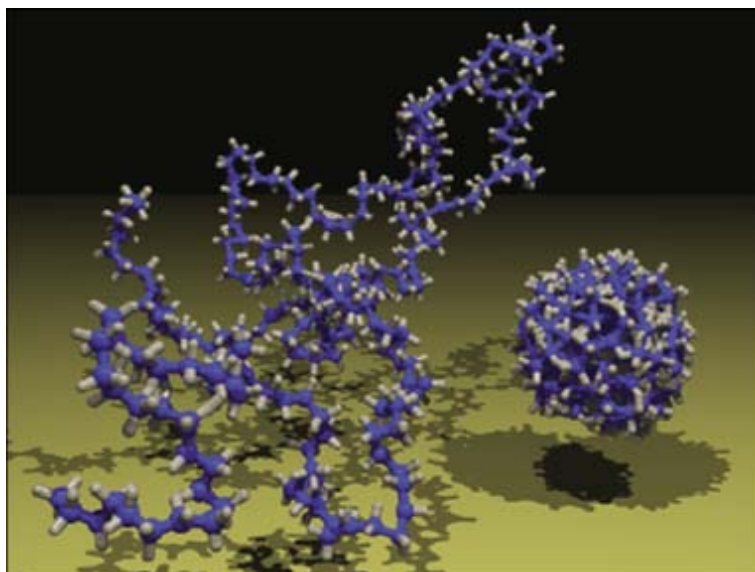


Figura 5: *Imagen realista (generada por ordenador) de una macromolécula, en conformación de cadena flexible al azar, y de la misma, si estuviese plegada en una conformación globular.*

El paradigma de la cadena macromolecular flexible se adapta perfectamente al comportamiento de la mayoría de los polímeros sintéticos, pero no así al de las macromoléculas biológicas. Aunque las cadenas macromoleculares que componen las proteínas y los ácidos nucleicos no carecen de esa flexibilidad, además poseen otras características, debidas a otros tipos de interacciones intramoleculares y con el disolvente (enlaces de hidrógeno, zonas hidrofóbicas e hidrofílicas, etc) que hacen

que una de las múltiples conformaciones sea mucho más favorable que cualquier otra, por lo que la cadena se presenta en una conformación única, plegada de manera muy específica, y se comporta pues como una partícula rígida.

Las técnicas de dispersión de luz y de rayos X fueron particularmente útiles para arrojar luz sobre la disyuntiva entre macromoléculas rígidas y flexibles. El factor de forma de Debye, que según la ec. 9 determina la variación angular y que en la ec. 10 está sustituido por la aproximación de q pequeño, puede medirse con ángulos más elevados o menores longitudes de onda, es decir, con q mayor en ambos casos. En ese rango, el factor de forma tiene una dependencia angular que depende de si la cadena macromolecular está plegada globularmente, estirada en forma recta y rígida o al azar, etc. La técnica desmintió el concepto de Staudinger y dio la razón a Kuhn, en la polémica antes mencionada.



Figura 6: Modelos construídos por Watson y Crick para la doble hélice, y por Perutz para la mioglobina (Web del Museo de la Ciencia de Londres).

En conjunto, la Química Física de macromoléculas tiene que considerar una diversidad de conformaciones de la cadena. Para macromoléculas rígidas, cuando de propiedades hidrodinámicas se trata, hay que echar mano de la mecánica de fluidos. Las teorías para partículas con formas sencillas (esferas, elipsoides, cilindros) son insuficientes

cuando se tratan de describir detalles estructurales más finos que la simple forma global. En el caso de cadenas flexibles, la variabilidad conformacional requiere emplear conceptos y métodos de la física estadística.

2.8. Macromoléculas en España (Murcia inclusive)

Considero apropiado incluir unas líneas sobre los inicios de las ciencias macromoleculares en España, que podrían situarse, por un lado en el Instituto de Plásticos y Caucho (hoy en día, Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), y en determinados grupos de Departamentos Universitarios. Limitando las menciones a éstos últimos, con los que tengo mayor familiaridad, mencionar en primer lugar al establecido por el Prof. Antonio Roig en la Universidad Complutense en la década de los 60; es el grupo en el que se inició el autor de estas líneas, bajo la tutela del Prof. Arturo Horta, discípulo a su vez del Prof. Roig. Dentro del ámbito universitario, cabe mencionar otros pioneros, como el Prof. Juan A. Subiarana, que ha desarrollado su labor en la Politécnica de Barcelona, o la del Prof. Gonzalo Martín Guzman, que implementó los estudios macromoleculares en la Universidad del País Vasco. De estos grupos han salido profesores que difundieron el estudio de las macromoléculas por muchas otras universidades españolas, como el nuestro.ç

Esta perspectiva, que es la que el autor de estas líneas tuvo durante un tiempo, y bastantes colegas tendrán todavía, no incluye cierta actividad sobre Química Macromolecular, bastante anterior a la de Roig, Subirana y sus coetáneos, que se realizó en Murcia en los años 1940. Don Antonio Soler Martínez, que fue Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Murcia, publicó en 1946 una monografía (79 páginas, 102 referencias bibliográficas) titulada *“La Macromolécula Orgánica”* (Soler, 1946), que este autor encontró casualmente – olvidada y cubierta de polvo como el arpa en el poema de Gustavo Adolfo Bécquer – en

un rincón de la biblioteca de su departamento . El título de la obra del Prof. Antonio Soler Martínez indica su área de trabajo, la Química Orgánica, y de hecho una cierta parte está dedicada al mecanismo de las reacciones químicas de polimerización, o de modificación de polímeros naturales, pero la mayoría de ella se centra en aspectos químico-físicos. Así, Soler describe los experimentos de ultracentrifugación de Svedberg:

“...este método, venciendo innumerables dificultades técnicas, permite la obtención de resultados muy seguros, [de pesos moleculares] pero tiene el inconveniente de precisar aparatos muy costosos y de manejo delicadísimo. Se ha llegado a ... casi un millón de veces la aceleración de la gravedad, pero resisten poco tiempo sin romperse.”

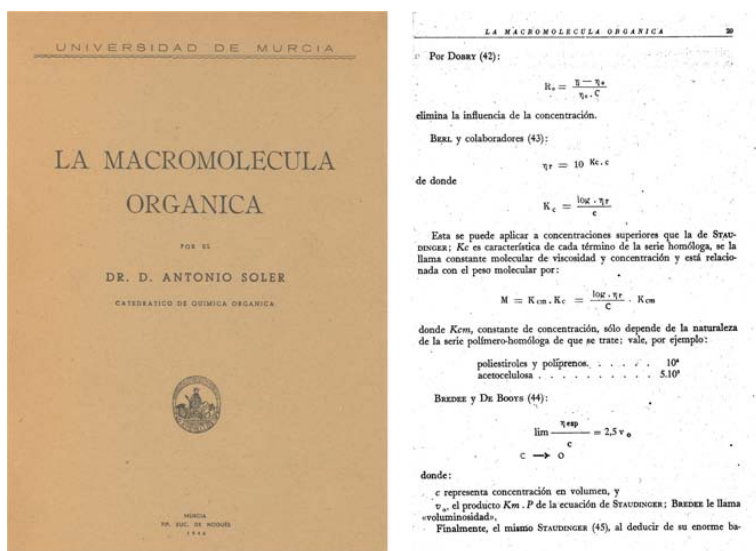


Figura 7: Portada de la obra "La Macromolécula Orgánica", de D. Antonio Soler Martínez, Universidad de Murcia, 1946, junto a una página donde describe asuntos relativos a la viscosidad de disoluciones.

En el arpa duermen notas que en su día podrían haber sido para clarines. Soler Martínez realiza una revisión de prácticamente los mismos antecedentes tratados en la sección 2 de esta Lección, consolidando el concepto actual de macromolécula (claro está, 60 años antes que ahora, cuando estos asuntos no eran historia sino de inmediata actualidad,

en 1946), y describe con gran amplitud y con numerosas referencias los trabajos de Svedberg y, sobre todo, lo referente a la viscosidad de disoluciones: los trabajos de Staudinger y las disputas de la época sobre la relación entre la viscosidad y la conformación. Tras la obra de Soler Martínez, la actividad sobre macromoléculas en disolución en la Universidad de Murcia se redujo a algunos trabajos esporádicos - por ejemplo, el de Soler Andrés y col. (1979) . Nuestro Grupo de Química Física Macromolecular (Polímeros) de la Universidad de Murcia data de 1981.

3. Progreso de las ciencias macromoleculares

Revisadas las edades antigua y media de las ciencias macromoleculares, paso muy por encima la etapa de su pleno desarrollo, a lo largo de la segunda mitad del siglo XX.

3.1. Transferencia del conocimiento: ciencia e ingeniería de los materiales, biología molecular, etc...

Otras áreas de la Química se implicaron intensamente en la síntesis de materiales poliméricos: plásticos, siliconas, adhesivos, etc, pasando la producción de estos materiales del laboratorio de investigación al nivel de fabricación masiva. En ello jugó un papel fundamental el desarrollo de catalizadores para las reacciones de síntesis, siguiendo la pauta de Ziegler y Natta (véase Premios Nobel, Química 1963).

La caracterización estructural de las macromoléculas biológicas, basada en métodos clásicos de Química Física como la difracción de rayos X, se desarrolla a partir de los trabajos clásicos de Watson, Crick y Wilkins (véase Premio Nobel Fisiología o Medicina, 1962) y de Perutz

(Premio Nobel, Química 1962), sobre la estructura del ADN y de las proteínas. Más recientemente, al arsenal de técnicas para este propósito se ha unido otra originaria de la Química Física: la resonancia magnética nuclear (RMN).

Así, a partir de estos años, bastantes aspectos primarios de la Química Física macromolecular se integran en áreas científicas, entonces emergentes, como la Biofísica, Biología Molecular, Ciencia de Materiales, etc.

3.2. Modelos teóricos

Así, durante los años 50, 60 y 70 del pasado siglo, las Ciencias Macromoleculares pusieron el énfasis en sus implicaciones biológicas, o en lo relativo a la producción masiva y desarrollo de nuevos polímeros, demandados por el desarrollo tecnológico. Los aspectos más fundamentales, propios de la Química Física, sin ser abandonados, fueron considerados como un aspecto de investigación básica, manteniéndose el énfasis en el estudio de propiedades en disolución.

Las teorías y conceptos fundamentales, con progresivas mejoras, siguieron las pautas de lo que los pioneros (Einstein, Svedberg, Perrin, Debye,...) habían marcado, aunque con algunas aportaciones conceptuales originales y fructíferas. En los años 50, Riseman y Kirkwood (1950, 1956) tuvieron la intuición de modelar las macromoléculas, para el cálculo de sus propiedades en disolución, como cadenas de esferas, y Zimm (1956) formuló un modelo con esferas y muelles, para describir los aspectos fundamentales de la dinámica de cadenas flexibles. En los 60 y 70, Bloomfield intuyó cómo extender estos modelos de esferas para modelar los detalles estructurales de las macromoléculas biológicas (Bloomfield y col. 1967; García de la Torre y Bloomfield, 1977). Junto a éstos, y a otros autores fundamentales (W.H. Stockmayer, M. Fixman, H. Yamakawa por mencionar algunos) hay que destacar dos autores que han merecido especial reconocimiento. P.J. Flory (véase

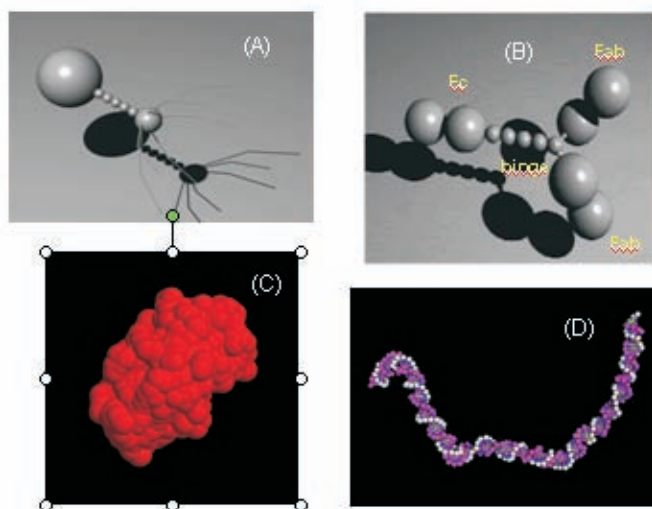


Figura 8: *Elementos de esferas (A,B): modelos de "grano grueso" para una partícula del virus bacteriófago T2 (García de la Torre y Bloomfield, 1976), y para un anticuerpo IgG (Gregory y col., 1987). (C,D): modelos mas detallados, con un elemento por cada átomo (excepto hidrógenos) en lisozima (García de la Torre y col., 2000a) y para un fragmento de ADN, con un elemento por nucleótido (Huertas y col., 1997).* .

Premios Nobel, Química, 1974), porque desarrolló trabajos en tan diversos aspectos de la Química Física macromolecular que le llevaron a formular múltiples relaciones entre características y propiedades estructurales; y P.G. de Gennes (Premio Nobel de Física, 1991), por la genialidad de reducir la complejidad de las relaciones entre propiedades – particularmente en presencia de flujos y otros agentes externos – a simples relaciones potenciales (“*scaling laws*”, como las denomina en el título de su más famosa *opus* (De Gennes, 1979) .

3.3. Progreso y declive de técnicas instrumentales

Durante bastantes años de esta época se vivió un auge de las técnicas experimentales de caracterización macromolecular en disolución. La

compañía Beckman logró una versión comercial de la ultracentrífuga de Svedberg, utilizada sobre todo para macromoléculas biológicas (la Beckman *Model E*, habitual en los años 60 - 70 en los laboratorios de Bioquímica). Era una máquina tan valiosa como engorrosa: dos metros de alto, unos tres de largo... y manteniendo, aunque algo aliviadas, todas las dificultades que según describí previamente, implica esta técnica.

Con el desarrollo de los láseres, la dispersión de luz vivió otra época de apogeo, al contar con una fuente de luz tan apropiada. No obstante un montaje moderno, de la década de los 1990, para esta técnica presenta ciertas dificultades: un banco óptico de unos 3 m², refrigeración del láser, oscuridad ambiental, etc, que hacían de él todavía un instrumento avanzado.

Incluso la medida de viscosidad de disoluciones, pese a ciertos avances en cuanto a la automatización de la medida, se seguía realizando en los clásicos viscosímetros capilares, que aún requerían bastante intervención manual, y un elevada cantidad de muestra.

Por otra parte, durante las últimas décadas la investigación estructural, en el caso de las biomacromoléculas, se concentró en la determinación de estructuras atómicas por cristalografía de rayos X, o las de grandes complejos macromoleculares por microscopía electrónica, de manera que el uso de propiedades en disolución pasó por un cierto declive.

3.4. Simulación en ordenador

Los desarrollos puramente teóricos permitieron conocer como influyen características globales de la disolución en propiedades globales como las que hemos ido mencionando: D , s , $[\eta]$, R_g , etc. Pero para abordar la necesidad de considerar características más detalladas, las teorías se volvían extraordinariamente complicadas, o simplemente inviables.

El surgimiento de los ordenadores hacia finales de los años 1970 (una de cuyas iniciales aplicaciones fue el cálculo científico-técnico) supuso

un notable impulso para los desarrollos, combinando teoría con cálculo y simulación, tanto de la Química Física Macromolecular como de muchas otras disciplinas. Partiendo de los primeros principios – los de las teorías de Einstein, sin ir más lejos – y renunciando al elegante objetivo de obtener como resultado ecuaciones sencillas, conformándonos con valores numéricos, se han podido lograr avances formidables en el conocimiento del comportamiento de las macromoléculas en disolución. El autor de estas líneas ha participado en estos avances, posibles en España desde que se dispuso, hacia 1969, del primer ordenador científico (y uno de los primeros de cualquier tipo en nuestro país), el IBM 7090/1409 de la Universidad Complutense.

Hasta hace poco se ha verificado la llamada Ley de Moore, que viene a decir que la potencia de los ordenadores se duplicaba cada año y medio; según esta ley, serían en 2009 *grosso modo* unas $2^{(30/1.5)} \approx$ un millón de veces más potentes que en 1969. Dato quizás exagerado, pero no mucho.

Así durante el periodo que comprendería desde mediados de los 70 a principios de los 90, la Química Física Macromolecular vive una etapa convulsa. La aplicación de conceptos teóricos a descripciones, cada vez más complejas y detalladas, de las macromoléculas se hizo factible, gracias al ordenador, reemplazando los desarrollos abstractos, puramente matemáticos, por métodos de cálculo numérico y simulación en ordenador, y esto fue particularmente útil en la descripción de la dinámica de macromoléculas en disolución.

El método de Monte Carlo, diseñado para otras áreas de la Física (Metropolis y col. 1953; Newman y Barkema, 1999), se muestra particularmente útil para describir y efectuar predicciones basadas en la estadística conformacional de las macromoléculas flexibles, y nuestro grupo fue pionero en su empleo (García de la Torre y col. 1982). Para macromoléculas rígidas, los modelos de esferas de Kirkwood y Bloomfield siguen siendo válidos para obtener sus propiedades de manera computacional, y se comienza el desarrollo de programas de ordenador

que faciliten tales cálculos. También nuestro grupo ha contribuido en esta línea, desarrollando esquemas de modelado y programas de ordenador que gozan de una amplia difusión (García de la Torre y col. 1994; 2000a; 2000b).

Tanto para estructuras flexibles como rígidas, la dinámica browniana de un modelo macromolecular de complejidad arbitraria, puede ser simulado en el ordenador, con tal de que el programa: (i) tenga como “motor” de la simulación los primeros principios einstenianos, y (ii) que admita toda una gama de características en el modelo. Esto se había venido realizando con programas específicos para casos concretos, hasta que, muy recientemente hemos puesto a punto y publicado (García de la Torre y col. 2009) un programa muy genérico, válido para tal amplia gama de características del modelo macromolecular.

4. Presente y futuro

Parece evidentemente pretencioso, y es de todo punto imposible, condensar en pocas líneas el presente y futuro inmediato de la Química Física Macromolecular, que aun sigue siendo un campo conceptualmente bien definido, pero también extraordinariamente multidisciplinar. Por ello, he optado por aludir a algunos de los múltiples problemas o aspectos de importancia inmediata, que a mi particularmente me resultan particularmente familiares.

4.1. Nuevos paradigmas en computación: simulación multi-escala

Por mucho tiempo, los que trabajábamos con cálculo y simulación de macromoléculas nos hemos tenido que conformar con manejar modelos manejables – valga la redundancia – en los que un elemento correspondería a una porción apreciablemente grande de la molécula. Son modelos de “grano grueso” (traduciendo literalmente el término inglés

“*coarse-grained*”). Además de su baja resolución, estos modelos tenían el inconveniente el tener que fijar los parámetros que relacionan el modelo con la macromolécula real. Así, se ajustan los parámetros del modelo frente a valores experimentales de alguna propiedad, para luego predecir otras, lo cual supone una cierta redundancia.

Por otro lado, los que investigaban moléculas pequeñas trabajaban con modelos con resolución atómica, bien mediante métodos basados en la mecánica cuántica, o cuando el número de átomos era elevado, con métodos de dinámica molecular, basados en la mecánica clásica newtoniana.

Durante unos años, los del crecimiento exponencial de la capacidad de los ordenadores, se intentó aplicar esos modelos atomísticos a sistemas macromoleculares. El sistema de simulación debía contener, además de la macromolécula propiamente dicha con bastante miles de átomos, moléculas de disolvente para poder simularla en disolución, lo cual suponía otros tantos miles. Así, el número de elementos en dinámica molecular atomística sería del orden de 10^4 . Con tan elevado número de elementos, cada paso de la simulación dinámica requiere un largo tiempo de cálculo, de manera que el número de pasos, y por tanto, la duración en tiempo real de la trayectoria simulada no llega, con los recursos computacionales habitualmente disponibles, a un microsegundo, mientras que los tiempos característicos de la dinámica macromolecular son en muchos casos bastante más grandes.

Por ello, la tendencia actual vuelve hacia los modelos de grano grueso, aunque menos grueso en el sentido de que los elementos representan entidades más pequeñas. Por ejemplo, un aminoácido puede representarse mediante uno o dos elementos en lugar de los típicamente 10 átomos de los que puede constar, o emplear un elemento por nucleótido en el caso de ácidos nucleicos. Para esas pequeñas entidades sí es factible la simulación atomística, por lo cual, en esta estrategia denominada “de multi-escala” (Ayton y Voth, 2007), se efectúa primero una simulación a escala atómica de las unidades, y con la información

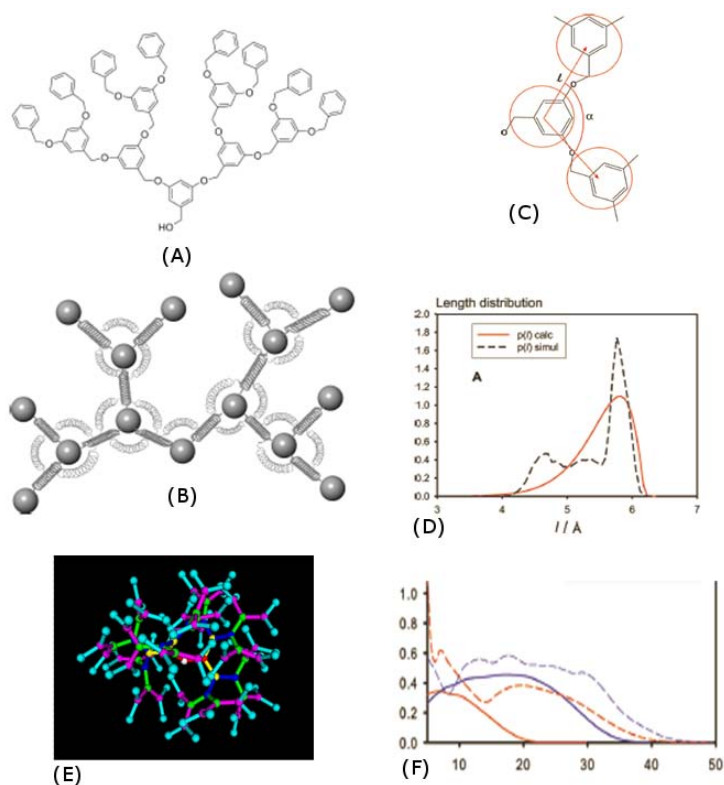


Figura 9: (A) Estructura química de un dendrímero (monodendron) de polibenziléter con un número de generaciones $G=3$. (B) Modelo de "grano grueso" de ese dendrímero (C) Unidad para simulación atómica de la longitud extremo-extremo de una rama y el ángulo entre dos ramas (D) Función de distribución de la longitud de la rama (E) Instantánea, durante la simulación de un dendrímero de $G=7$. (F) Variación de la densidad del dendrímero con la distancia al núcleo (Tomado de G. del Río, 2009).

resultante se realiza la parametrización del modelo de grano grueso. Un ejemplo reciente de esta metodología es la simulación de dendrímeros, un tipo polímeros de cadena no lineal, sino muy ramificados. Cada elemento en el modelo representa una rama que consta de una decena de átomos, cuyas características hidrodinámicas y conformacionales se simulan por dinámica molecular atómica. De la información resultante se obtienen los parámetros del modelo de grano grueso, con el que se

predicen las propiedades en forma *ab initio*, sin haber contado con ellas previamente en la parametrización (Del Río Echenique y col. 2009).

4.2. Estabilidad y degradabilidad de polímeros

Los plásticos combinan las ventajas de poder ser procesados (moldados, laminados, etc) con gran facilidad, y al tiempo presentar unas propiedades tales como dureza, ligereza, transparencia en algunos casos y para lo que ahora nos ocupa, estabilidad o resistencia a la degradación, que les hacen idóneos para muchas aplicaciones. Asimismo, las macromoléculas biológicas presentan una estabilidad necesaria para el desempeño de sus funciones fisiológicas. Pero la estabilidad o degradabilidad de las macromoléculas tiene matices que – particularmente en nuestros días – han cobrado gran interés.

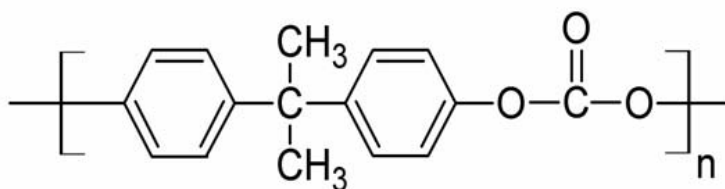
Ya lo tuvieron, hace años, en la caracterización cuantitativa del ADN. Cuando hacia 1960-1970 se trataba de determinar el tamaño de las grandes moléculas de ADN a partir de propiedades en disolución, no se conseguían medidas fiables. Davidson (Davidson 1959; Bowman y Davidson, 1972) encontró la explicación, que se describe en monografías (Bloomfield y col. 2000) e incluso libros de texto (Voet y Voet, 1992), como un clásico experimento de caracterización macromolecular. Transcribiendo palabras de Voet y Voet “...*las fuerzas hidrodinámicas de cizalla que se generan durante las manipulaciones corrientes en el laboratorio, tales como remover, agitar y pipetear, cortan el ADN en piezas relativamente pequeñas, por lo que la obtención de una molécula de ADN intacta requiere una manipulación extremadamente cuidadosa*”. Aunque cualitativamente es sencillo, la descripción cuantitativa del fenómeno es compleja, y ha sido posible mediante simulación en ordenador. Se sabe, gracias a ello, que la fractura de las cadenas, cuando se origina por este tipo de flujos, ocurre preferentemente en el centro de la misma (Cascales y García de la Torre, 1992; Knudsen y col. 1996).

No obstante, como ya se ha indicado, los polímeros sintéticos en

estado sólido presentan una resistencia a la degradación que les hace ideales por ejemplo para envasado y transporte de mercancías. Y resultan tan baratos, que en los comercios no escatiman en darnos bolsas de plástico. Ya hace unos años, en círculos académicos se venía apuntando el impacto medio-ambiental, y sobre ello me permito de nuevo la autocita: *“Los excursionistas que abandonan escasos restos de un arroz y conejo hacen un agravio a la limpieza y buenas costumbres, pero los que abandonan la consabida bolsa de plástico con desperdicios, cometen un delito ecológico. Si el contenido es orgánico, quizás la Naturaleza lo degrade, pero el plástico de la propia bolsa permanecerá decenas de años ensuciando el paisaje”* (García de la Torre 2002; 2007a). En 2002, Irlanda decidió que los clientes deberían abonar unos 15 céntimos de euro por cada bolsa. Medidas así de impopulares han ido, con el tiempo, siendo aceptadas, y es bien conocido que, desde hace tan solo unos meses, el grupo de hipermercados Carrefour suprime las bolsas de plástico de un solo uso, y cabe esperar que medidas similares se adopten en el comercio en general.

Aunque reconociendo la extraordinaria resistencia de los materiales plásticos a la degradación, cabe afirmar que, como todo en la vida, y en la ciencia en particular, nada es absoluto, y los plásticos tampoco son absolutamente indegradables. Cabe la posibilidad de que algunas de las pequeñas unidades o eslabones (monómeros) que componen la larga cadena macromolecular se segreguen, en un proceso de despolimerización. La cantidad de esas pequeñas moléculas así formadas debe ser muy pequeña, y las propiedades del polímero permanecen prácticamente inalteradas. Pero tan pequeñas cantidades de esas moléculas pueden tener efectos apreciables en algunas situaciones, particularmente en seres vivos pues como es bien sabido, ciertas sustancias tales como las hormonas ejercen su acción incluso en cantidades minúsculas. Esta situación es la que ha originado un problema, descubierto muy recientemente, con un plástico de magníficas prestaciones, el policarbonato, que se emplea, por ejemplo para la fabricación de cascos para moto-

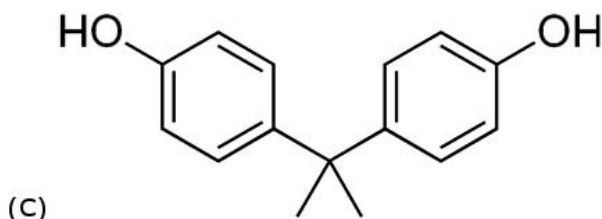
ristas y ciclistas, discos compactos, carcasas de ordenadores y piezas de automóviles. También se emplea para otros usos relacionados con la alimentación: así, se ha utilizado para el revestimiento interior de latas de conserva, y por su ligereza y la posibilidad de fabricarlo como un material transparente, se ha convertido en un sustituto del vidrio, por ejemplo en cantimploras y biberones.



(A)



(B)



(C)

Figura 10: (A) Composición química (unidad repetitiva) del policarbonato, utilizado en discos compactos (B) y en revestimiento de latas de conserva (C). Estructura de la molécula liberada en su descomposición, el bisfenol A. (En las estructuras químicas, los átomos no indicados son de carbono).

Las unidades monoméricas que lo componen, al desprenderse por despolimerización, originan moléculas libres de bisfenol A. Pues bien, hace tan solo un par de años han saltado las alarmas sobre esta molécula, pues actuando en seres vivos, ejerce un papel del tipo del de las hormonas, y podría dar lugar a trastornos del sistema endocrino. Las

alarmas saltaron tan solo hace un par de años (vom Saal y col. 2007, editorial en un número monográfico sobre este tema de *Reproductive Toxicology*), y trascendieron, inicialmente en ámbitos científicos (García de la Torre, 2007b). Actualmente persiste el debate sobre si los niveles de exposición son suficientes para producir tales efectos, pero instituciones e incluso países (Canadá) han considerado la prohibición de usar policarbonato para ciertas aplicaciones relacionadas con la alimentación infantil, y las advertencias sobre el efecto de los plásticos en artículos de consumo humano siguen apareciendo (Talsness y col. 2009).

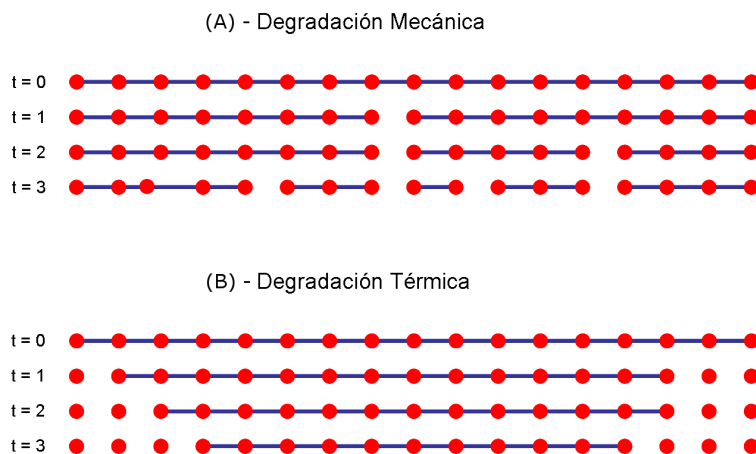


Figura 11: *Esquema indicando los mecanismos de (A) degradación mecánica, resultante en fragmentos grandes (mitades, cuartos, etc) y (B) degradación térmica, que produce moléculas libres.*

Dada la gran valoración que se ha venido haciendo de la bien conocida estabilidad de los plásticos, se ha dedicado poco esfuerzo a la investigación sobre los procesos de degradación y despolimerización. Los procesos de fractura de las cadenas poliméricas debida al efecto mecánico de los flujos, a los que antes aludía, sí han sido estudiados por diversos autores, pero por acción de los flujos, la cadena se rompe en trozos, que también son de tamaño macromolecular.

Llama la atención que solamente hay en la bibliografía dos monografías sobre el tema, una dedicada muy preferentemente a la fractura en flujos (Kausch, 1978), y otra (Allen y Edge, 1966) – y además apreciablemente antigua – sobre los otros mecanismos de degradación, particularmente sobre el de degradación térmica, que es el que origina posibles implicaciones fisiológicas. Como en el caso de la degradación mecánica, el tratamiento teórico y por simulación en ordenador de modelos macromoleculares de la degradación térmica puede suministrar la información de que se carecía. La prestigiosa revista *Physical Review* publica este año un artículo (Fugman y Sokolov, 2010) donde se demuestra que la degradación térmica, que a temperatura ambiente es muy escasa pero perceptible para tales efectos fisiológicos, origina un mecanismo de degradación contrario al producido por los flujos, en el que las unidades monoméricas se descuelgan de los extremos de la cadena macromolecular. Es así como se genera el bisfenol A por degradación de policarbonato.

4.3. Avances en instrumentación

El declive antes comentado, primero de la viscosimetría y la ultracentrifugación analítica, y luego de los métodos de dispersión (“*scattering*”) ha sido momentáneo. En la actualidad todos estos métodos, y con ello la Química Física de macromoléculas en disolución, están experimentando un inusitado resurgimiento. Con los mismos fundamentos, básicamente los mismos esquemas, pero con profundas modificaciones en el diseño, basadas en la miniaturización (microelectrónica, microfluídica, etc) y en los recursos computacionales para el análisis de complejos y extensos datos experimentales.

Las nuevas ultracentrífugas analíticas de Beckman (ProteomeLab XL/I), son máquinas del tamaño – y aspecto – de una lavadora doméstica, muy robustas y requieren poco trabajo de mantenimiento (Scott y col. 2005) . El análisis de datos, esto es, de los perfiles de sedimentación

que antes describía, se puede hacer mediante sofisticados programas informáticos (Brown y Schuck, 2006). La capacidad de resolución en sistemas multicomponente y la elevada sensibilidad hacen que la técnica se pueda emplear, además de en las clásicas aplicaciones de caracterización de tamaño y conformación de macromoléculas individuales, también para detectar asociaciones inter-moleculares – por ejemplo entre proteínas.

Los viscosímetros y los aparatos de dispersión de luz también se han miniaturizado, hasta el punto de poder alojarse en módulos de escasamente unos centímetros de tamaño, aumentando extraordinariamente su sensibilidad, y minimizando la cantidad de muestra requerida. En los últimos años se ha desarrollado y comercializado una metodología que combina una técnica cromatográfica clásica con estas técnicas de caracterización en disolución. La cromatografía por permeación en gel (“*gel permeation chromatography*”, GPC) también denominada cromatografía de exclusión de tamaños (“*size exclusion chromatography*”, SEC), se venía utilizando hace años para separar los componentes de una muestra heterogénea o polidispersa, compuesta por unas pocas o una gama de macromoléculas de distinto peso molecular. Mediante un laborioso proceso, se podía determinar el peso molecular de cada componente, mediante un calibrado previo con patrones de peso molecular conocido, que relacionase el tiempo de elución (tiempo que tarda el componente en salir de la columna cromatográfica) con el peso molecular. Muy recientemente se han comercializado detectores cromatográficos de difusión de luz y viscosidad intrínseca, lo que permite la construcción de cromatógrafos de múltiple detección (descritos por ejemplo en la monografía de Striegel (2004); buenos ejemplo son los el artículo de Medrano y col. (2003) sobre polímeros sintéticos, o el de Hartman y col. (2004) sobre anticuerpos.

En GPC/SEC de múltiple detección, los detectores de difusión de luz siguen los principios antes descritos; siendo capaces de detectar a muy bajos ángulos ($\theta < 10^\circ$), se tiene $q \approx 0$ en la ec. 10, tan pequeño que

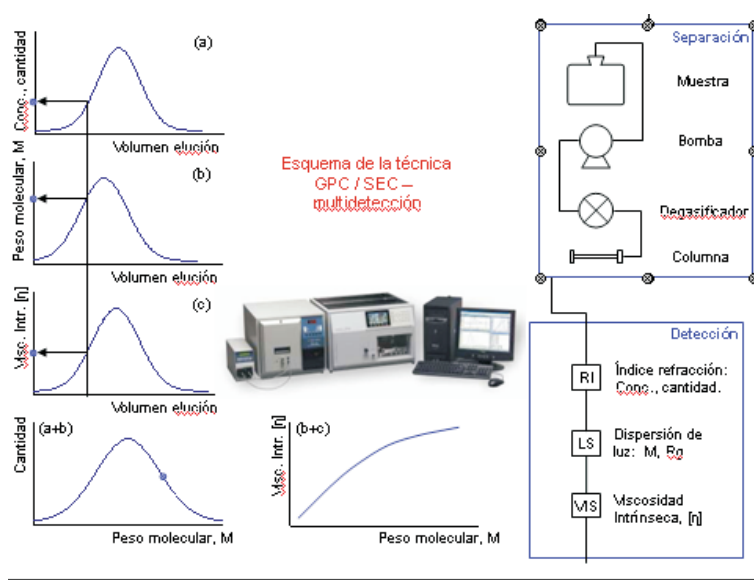


Figura 12: Esquema de la técnica de cromatografía de permeación en gel, o de exclusión de tamaños. De los diversos cromatogramas se puede obtener la distribución de pesos moleculares y la variación de la viscosidad intrínseca con el peso molecular.

$qR_g \approx 0$ para bastantes aplicaciones y por tanto $P(q) \approx 1$, de manera que, según la ec. 9, la intensidad a tal bajo ángulo solo depende de, y determina, el peso molecular. Como pueden trabajar a varios ángulos, estos detectores pueden medir la variación angular y por tanto, medir el radio de giro, R_g .

Analogamente, el viscosímetro se ha miniaturizado con microcapilares y sofisticados sistemas de medida de presión diferencial, siendo así posible la determinación “on line” de $[\eta]$, con minutas cantidades de disolución. La polidispersidad era un problema en los experimentos clásicos de dispersión de luz y viscosidad, debido a que los resultados correspondían a la globalidad de la muestra (eran ciertos promedios de los valores de los componentes individuales). Ahora, es una ventaja: al tener una diversidad de componentes presentes en la misma muestra, pero pudiendo caracterizarlos separadamente, se puede determinar pa-

ra cada uno, por ejemplo, tanto $[\eta]$ como M , lo cual permite obtener las relaciones $[\eta] - M$ indicadas en la ec. 8, y de ellas el antes mencionado exponente característico, α_η , de la ley potencial (es una “*scaling law*”, en el sentido de de Gennes) que caracteriza la conformación macromolecular. Esta técnica le hubiese evitado mucho trabajo y quebraderos de cabeza a Staudinger.

Pero no todo es miniaturización; a veces hay que tratar las macromoléculas con macroinstrumentos. Volviendo a la dispersión de radiación, la dispersión de luz no es útil para determinar más que el peso molecular de moléculas pequeñas, pues con R_g pequeño pasa lo que con ángulos pequeños, que $qR_g \approx 0$. Desde los tiempos históricos (Guinier, 1939; Glatter y Kratky, 1982), se ha venido recurriendo a la dispersión de rayos X para tales casos – sobre todo para pequeñas proteínas globulares. Con la pequeña longitud de onda, λ , de los rayos X, está garantizado que q es grande, y qR_g suficientemente apreciable. La dispersión de rayos X presenta dificultades notables para un laboratorio convencional. En las últimas décadas se están utilizando rayos X generados en unas inmensas instalaciones: los sincrotrones, que son aceleradores de partículas construidos en un túnel circular que puede tener una circunferencia de bastantes kilómetros. España contará pronto con el sincrotrón ALBA, en Cerdanyola del Vallès (Barcelona), que proveerá varias estaciones de trabajo de última generación para dispersión de rayos X por polímeros y biomacromoléculas en disolución.

Sin ser una técnica experimental, el cálculo y simulación requieren obviamente instrumentos, los ordenadores. La ley de Moore ha dejado de cumplirse; la capacidad de cálculo de los microprocesadores está alcanzando un techo, aunque persiste el abaratamiento. Ya no podemos esperar procesadores mucho más rápidos, aunque sí de menor costo. El cálculo científico se desplaza ahora a los paradigmas de computación distribuida o paralela, en superordenadores constituidos por procesadores, no mucho más rápidos que los de un ordenador personal, pero que contienen cientos o incluso miles de ellos. Por cierto, las ventajas

conlleven inconvenientes: es más difícil programar para un superordenador que tuviese un único superprocesador, que para una arquitectura *muchi-procesadora*, y adaptarse a esos esquemas de cálculo supone nuevos esfuerzos. No obstante, tales esfuerzos pueden compensar si se dispone de los medios materiales para realizarlos. La Región de Murcia cuenta recientemente con una de estas instalaciones, el flamante superordenador *Ben Arabí* del Centro de Supercomputación de la Fundación Parque Científico de Murcia, idóneo para seguir avanzando en el conocimiento, mediante cálculo y simulación, de la Química Física de las macromoléculas.

5. Apéndice. Premios Nobel en Química Física Macromolecular

Se puede encontrar más información en el servicio WEB oficial de la Fundación Nobel:

<http://nobelprize.org/>

y particularmente en

http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/

y en

http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/

1901, Química: Jacobus Henricus van't Hoff, “en reconocimiento de los extraordinarios servicios que ha prestado el descubrimiento de las leyes de la dinámica química y la presión osmótica en disoluciones”. Ciertamente, van't Hoff es uno de los fundadores de lo que hoy conocemos como la Química Física, y junto a Raoult y Faraday, el padre de la Química Física de disoluciones. La “sospecha” de que existían entidades con un peso molecular mucho mayor que las de las especies (moléculas) comunes, tiene su origen en determinaciones de presión osmótica en disolución, que hicieron a van't Hoff merecedor del que fue el primer premio Nobel de Química.

1904, Física: Lord Rayleigh (John William Strutt), “por sus investigaciones sobre la densidad de los gases más importantes, y su descubrimiento del argón en relación con esos estudios”. Pero Rayleigh fue un científico multifacético, y entre sus trabajos se encuentra la explicación del fenómeno físico de la turbidez, basada en la dispersión de la luz. Este fenómeno, observable a simple vista en suspensiones de partículas en líquidos, ocurre incluso en gases, por ejemplo en el aire: la dependencia con el inverso de la cuarta potencia de la longitud de onda explica – así explicó Rayleigh – el color azul del cielo. La dispersión de luz por macromoléculas en disolución ha sido y sigue siendo la técnica primaria más utilizada para la caracterización macromolecular.

1909, Química: Wilhelm Ostwald, “en reconocimiento de su trabajo sobre catálisis y sus investigaciones de los principios fundamentales que gobiernan el equilibrio químico y las velocidades de reacción”. Y no solamente la dinámica de los fenómenos químicos fueron su tema de trabajo, sino que consideró asimismo – en un terreno más físico – la dinámica de los fluidos. La medida e interpretación de la viscosidad de los líquidos, en las líneas que marcó Ostwald, sientan las bases para el fenómeno, repetidamente aludido, de la gran viscosidad de las disoluciones macromoleculares.

1921, Física: Albert Einstein, “por sus servicios a la Física Teórica, y especialmente por su descubrimiento de la ley del efecto fotoeléctrico”. El galardón destaca uno, pero no ignora sus otros servicios a la Ciencia, como el quizás más célebre – la Teoría de la Relatividad – y otro, que fue el primero de entre muchos, ya que constituyó su Tesis Doctoral (1905): establecer las leyes que explican el movimiento browniano. Se trata del movimiento aparentemente “caótico”, pero plenamente explicable, que experimentan, en el seno de un líquido, desde las más pequeñas moléculas hasta partículas observables con un sencillo microscopio, como las partículas de polen que el botánico Robert Brown observó, en 1827, moverse, de tan *extraña* manera, mediante

un sencillo microscopio. Aunque, como se ha descrito anteriormente, los fenómenos dinámicos que experimentan las macromoléculas en disolución, desde el efecto espesante (aumento de la viscosidad del disolvente), a la dinámica de proteínas en disolución, observable por técnicas de resonancia magnética que están en pleno auge, pasando por los experimentos de ultracentrifugación (desde Svedberg: Química 1926), tienen su explicación basada en la Tesis de Einstein. Con datos del coeficiente de difusión y viscosidad de disoluciones de azúcar de mesa (sacarosa) en agua, Einstein determinó, el tamaño aproximado de las moléculas de azúcar y el número de Avogadro con una precisión mejor del 10%, extraordinaria, dada la época, la sencillez del modelo y lo simple de los datos utilizados: simples propiedades de disoluciones.

1926, Física: Jean-Baptiste Perrin, “por su trabajo sobre la estructura discontinua de la materia, y especialmente por su descubrimiento del equilibrio de sedimentación”. Una vez establecido el paradigma del sistema coloidal, y durante el nacimiento del paradigma macromolecular, Perrin descubrió e interpretó el equilibrio que se establece entre un flujo sedimentante, y el contraflujo difusivo que el primero provoca. Gracias a las teorías de la difusión de Einstein, se demuestra que, en el equilibrio, la distribución de concentraciones resultante de este equilibrio depende de la masa de las partículas, o peso molecular, en el caso de (macro)moléculas. También hizo Perrin contribuciones fundamentales a la dinámica browniana de macromoléculas, mediante una laboriosa extensión de las ingeniosas ideas de Einstein, que aquel particularizó para partículas esféricas, a modelos elipsoidales que abarcan desde la forma esférica a formas muy alargadas o achatadas. Ambas contribuciones (conjuntamente con la de Svedberg – indicadas a continuación –) han jugado un papel esencial durante muchos años en la Bioquímica, por su capacidad para la determinación de pesos moleculares y forma global de las proteínas. También, como resultado de sus estudios, Perrin calcula el número de Avogadro, obteniendo $N_A = 6.7 \times 10^{23}$. En

su discurso de presentación del Premio Nobel, C.W. Oseen (otro pionero de la dinámica macromolecular, que da nombre al llamado “tensor de Oseen”, con el que seguimos “a vueltas”), señala el mérito de esta determinación de N_A . Pero, como indicaba, la primicia fue de Einstein.

1926, Química: The (Theodor) Svedberg, “por su trabajo sobre sistemas dispersos”. Concisa, la frase de reconocimiento – en comparación con lo explícito e incluso florido de otras – dada la monumental contribución de Svedberg a todo lo que hoy entendemos como Ciencia Macromolecular, Bioquímica, Nanotecnología, etc. En el discurso de presentación del premio (H.G. Soderbaum) se amplían detalles. Así, se dijo en dicho discurso: (a) las teorías de Einstein sobre el movimiento browniano “... se confirman convicentemente por las investigaciones experimentales de varios científicos, entre los cuales dos de los hoy ganadores del Premio, Perrin y Svedberg, han ocupado y ocupan una posición de liderazgo”; (b) “Si uno se ha convencido de una vez de la existencia de átomos y moléculas, la cuestión sobre su tamaño real es naturalmente – y no es necesario incidir en ello –, de auténtico interés”; y (c) “Durante los últimos años [previos a 1926], Svedberg ha completado un invento extremadamente ingenioso, la así llamada ultracentrífuga... Tras superar dificultades experimentales excepcionales, Svedberg tuvo éxito en demostrar este efecto [sedimentación por ultracentrifugación] con ayuda de un aparato que permite la enorme velocidad de rotación de 40 000 revoluciones por minuto, y un refinado procedimiento, la distribución de partículas en tan rápidamente volteante disolución puede ser observada y registrada fotográficamente. El peso molecular del soluto puede ser determinado con precisión. Esto ha sido realizado con ciertas proteínas... por ejemplo, el pigmento rojo de la sangre, la hemoglobina, para la que se ha determinado un peso molecular de aproximadamente 67 000” [Nota del autor: el valor exacto, dada la composición de aminoácidos es 66 272].

1936, Química: Petrus (Peter) Debye, “por sus contribuciones a nuestro conocimiento de la estructura molecular a través de sus investigaciones sobre el momento dipolar y sobre la difracción de rayos X y electrones en gases”. El nombre de Debye aparece, en cualquier texto de Química Física, en numerosos y variados capítulos, en relación con momentos dipolares, calores específicos, disoluciones de electrolitos,... y la dispersión de luz y rayos X por disoluciones de macromoléculas y grandes partículas. Realmente, Debye hace tales contribuciones después de 1936, cuando el paradigma macromolecular ha sido reconocido, extendiendo sus teorías de la difracción y del momento dipolar – que el Nobel ya reconoce – a moléculas de gran tamaño, completando así el conocimiento de este fenómeno iniciado por Lord Rayleigh.

1948, Química: Arne Tiselius, “por su investigación sobre la electroforésis y adsorción, particularmente por sus descubrimientos sobre la compleja naturaleza de las proteínas del suero”. Se trata, de nuevo de la dinámica de macromoléculas en disolución, de nuevo, manifestada por la acción de un campo eléctrico, y descrita por otro eminente quimicofísico y Premio Nobel que realizó su trabajo, como Svedberg, Arrhenius, y más atrás Berzelius y tantas otras eminencias, en la muy prestigiosa – y antigua, fundada en 1477 - Universidad de Uppsala. Como la ultracentrifugación, la electroforésis ha sido una herramienta esencial en Bioquímica, y está experimentando un extraordinario resurgimiento gracias a modernos avances en microfluídica, electró-óptica, etc. Los trabajos de Tiselius, abordan la “... separación de sustancias compuestas por grandes moléculas sin cambiar la naturaleza de estas moléculas en el transcurso de los experimentos, [entre ellas] proteínas, polímeros de carbohidratos y las diversas clases de caucho sintético, sustancias plásticas, fibras textiles...” (W.A. Westgren, Discurso de presentación). Ya en 1948 las macromoléculas, incluyendo los polímeros sintéticos empiezan a ser reconocidas como tales, distinguiéndola

de los coloides, y estas palabras hacen predecir un nuevo Premio en el ámbito de las macromoléculas, cinco años después.

1953, Química: Herman Staudinger, ... “por descubrimientos en el campo de la Química Macromolecular”. A sus 81 años recibe Staudinger el Nobel, ganado en tan dura lid, para convencer a los escépticos que tanto, y “... a menudo se preguntaban cómo tantos átomos podrían estar combinados en una [única] molécula...” cuando ya “en los 1920’s, Staudinger expresaba la visión de que una molécula podría ser muy larga, ...de tal manera que tales *macromoléculas* podrían formarse, con aparente espontaneidad, con 10 000 o 100 000 átomos, y que las partículas de disoluciones coloidales eran en muchos casos moléculas de este tipo... compuestos de alto peso molecular consistentes en moléculas de cadena...”. Además, “La teoría macromolecular ha sido adoptada en la tecnología... usando las fuertes, gigantes moléculas para lo que hoy en día [1953] denominamos plásticos”. (A. Fredga, Discurso de presentación).

1962, Fisiología o Medicina: Francis Crick, James Watson y Maurice Wilkins, “por sus descubrimientos concernientes a la estructura molecular de los ácidos nucleicos...”; **1962, Química: Max Perutz y J. Kendrew**, “por sus estudios sobre la estructura de las proteínas globulares”. La Ciencia Macromolecular se diversifica, por un lado, hacia la Biología Molecular. Que unas proteínas son globulares y otras fibrosas, se sabía desde que los pioneros, como Svedberg, Perrin, o Tiselius, usaban la Química Física de disoluciones para determinar la gran masa de tales partículas, y desde que Staudinger establece que tales partículas constan de una sola macromolécula. El concepto macromolecular es clave para establecer que una sola molécula es portadora de todo el genoma. Cómo estas largas cadenas moleculares están plegadas en los ácidos nucleicos y proteínas es un enigma que se resolvió usando una técnica químico-física por antomasia, la difracción de rayos X, que desde los tiempos de Max von Laue y los Bragg, padre e hijo (Premios

Nobel de Física, 1914 y 1915), se venía usando para moléculas sencillas.

El paradigma macromolecular ha seguido su transcurso en Biología Molecular, siendo muy numerosos los Premios Nobel otorgados por el conocimiento de la estructura y función (mecanismo de actuación), con frecuente utilización de conceptos y técnicas del ámbito de la Química Física. Sin ir más atrás, el último Nobel de Química, de 2009, otorgado a V. Ramakrishnan, T.A. Steitz y A.E. Yonath por la estructura tridimensional del ribosoma – un conglomerado de subunidades macromoléculas, constituido por dos subunidades, 50S y 30S, constituidas a su vez por diversas proteínas y los ácidos nucleicos rRNA 23S y 5S, donde, como se indica en http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2009/cheadv09.pdf, “...S significa la unidad Svedberg del coeficiente de sedimentación”. La nomenclatura procede de las primeras caracterizaciones, por ultracentrifugación analítica, que se hicieron hace años. La llama de Svedberg sigue iluminándonos.

1963, Química: Kark Ziegler y Giulio Natta, “reconociendo sus descubrimientos en el campo de la química y tecnología de los altos polímeros”. Como en el año anterior, 1962, se ratificó la consolidación de la rama de la Ciencia Macromolecular, trasplantada al campo de la Biología Molecular y Biotecnología, al año siguiente se reconoce otra, ésta en el campo de la síntesis química originaria en la Química Orgánica u Organometálica, que se desarrolla en la Ingeniería Química y en lo que de un tiempo a esta parte se denomina Ciencia de los Materiales. Ziegler y Natta reciben el galardón por el desarrollo de catalizadores que facilitan la síntesis de polímeros con unas peculiaridades (arquitectura molecular: tacticidad), que les hacen aptos para aplicaciones tecnológicas. En el discurso de presentación, A. Fredgase dijo: “... hacia el final de su vida, Alfred Nobel pensaba en la fabricación de caucho sintético. Desde entonces han aparecido muchos materiales que imitan al caucho, pero solo la catálisis de Ziegler permite la fabricación de una sustancia idéntica al caucho natural”.

Durante los años 60 y 70 del pasado siglo XX, las Ciencias Macromoleculares pusieron el énfasis en sus implicaciones biológicas, o en lo relativo a la producción masiva o desarrollo de nuevos polímeros, demandados por el desarrollo tecnológico. Los aspectos más fundamentales, propios de la Química Física, sin ser abandonados, fueron considerados como un aspecto de investigación básica. Las teorías y conceptos fundamentales, aun con progresivas mejoras, no llegaron mucho más allá de lo que – comenzando con Einstein – los pioneros de la Química Física Macromolecular (Svedberg, Perrin, Debye) habían sentado. No obstante, en 1974 se reconoció el trabajo de toda una vida:

1974, Química: Paul J. Flory, “por sus logros fundamentales, tanto teóricos como experimentales, en la química física de las macromoléculas”. Flory realizó aportaciones en una diversidad de áreas de la Química Física Macromolecular, como la cinética de las reacciones de polimerización, pero destacó en aspectos que son la base de la actual Química Física de disoluciones macromoleculares. El hecho que es esas cadenas macromoleculares tengan ciertos grados de libertad hacen que puedan adoptar una multitud de conformaciones, por lo que su comportamiento en disolución tiene cierto carácter estadístico. Flory fue uno de los grandes teóricos – como se reconoce en el galardón – que han sentado las bases de lo que muchos investigadores continuamos haciendo actualmente.

1991 Física: Pierre-Gilles de Gennes, “por describir que métodos desarrollados para estudiar fenómenos sobre el orden en sistemas simples, pueden ser generalizados a formas más complejas de la materia, en particular a cristales líquidos y polímeros”. Se considera a de Gennes como el genio teórico que sentó la base de lo que se ha dado en llamar la “materia blanda”. Entre sus aportaciones, está la teoría que predice cómo las cadenas macromoleculares en disolución se estiran cuando someten a un flujo elongacional (de Gennes, 1974), que fueron confirmadas experimentalmente en los experimentos del Nobel

que mencionamos a continuación, S. Chu. Y sobre todo es reconocido en por su formulación de unas leyes sencillas para describir las propiedades macromoleculares como leyes de potencia (“*scaling laws*”) en las que el fenómeno está caracterizado por un valor específico del exponente (de Gennes, 1979).

1997, Física: Steven Chu, (compartido con S. Cohen-Tannoudji y W.D. Phillips), “por el desarrollo de métodos para enfriar y atrapar moléculas mediante luz laser”.... Entre los casos que Chu y colaboradores consideraron (Chu, 2002), se encuentra la visualización, con microscopio óptico, del estiramiento de una molécula de ADN, en un flujo elongacional llevado a cabo de manera miniaturizada – uno de los primeros logros de lo que ahora se denomina *microfluídica* –, visualizando el comportamiento de las moléculas individuales, siendo así pioneros también en otro campo que está de moda, el de los estudios “*single molecule*”. En el momento de escribirse estas líneas, S. Chu ocupa un cargo de extraordinaria importancia: es el Secretario del Departamento de Energía de los Estados Unidos, en la administración del presidente Obama.

6. Agradecimientos

Mi agradecimiento a las numerosas personas que han formado o forman parte del Grupo de Investigación de Química Física Macromolecular (“Polímeros, E-0545”) de la Universidad de Murcia. Particularmente a mis jóvenes colaboradores, Dr. José Ginés Hernández Cifre, Dr. Álvaro Ortega, D. Diego Amorós Celdrán y D. Ricardo Rodríguez Schmidt, por soportarme en tiempos revueltos, y por su ayuda, en la preparación de esta lección, con el PowerPoint, el LaTeX y demás virguerías de la informática (ofimática) actual.

Nuestro Grupo ha sido reconocido y financiado por la Fundación Séneca, Región de Murcia, como uno de los “Grupos y Unidades de Ex-

ciencia Científica de la Región de Murcia”, (subvención 04531/GERM/06). Se agradece asimismo la financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto CTQ-2009-08030).

Referencias

- Allen, N. and M.Edge (1966). *Fundamentals of Polymer Degradation and Stabilization*. Elsevier Applied Science, New York.
- Ayton, G. and Voth, G. (2007). Multiscale modeling of biomolecular systems: in serial and parrallel. *Curr. Opinion Struct. Biol.*, 17:192–198.
- Bloomfield, V., Crothers, D., and Tinoco, I., editors (2000). *Nucleic Acids. Structures, Properties and Functions*. University Science Books, Sausalito, California.
- Bloomfield, V. A., Dalton, W. O., and Holde, K. E. V. (1967). Frictional coefficients of multisubunit structures. I. Theory. *Biopolymers*, 5:135–148.
- Bowman, R. and Davidson, N. (1972). Hydrodynamic shear breakage of DNA. *Biopolymers*, 97:2601–2624.
- Brown, P. and Schuck, P. (2006). Macromolecular size-and-shape distributions by sedimentation velocity analytical ultracentrifugation. *Biophys. J.*, 90:4651–4661.
- Carrión García, J. (2009). *Cambios ecológicos y evolución humana*. Academia de Ciencias de la Región de Murcia.
- Chu, S. (2002). The manipulation of neutral particles. In Ekspong, G., editor, *Nobel Lectures, Physics 1996-2000*, pages 122–158. World Scientific Publishing, Singapore.
- Davidson, P. (1959). The effect of hydrodynamic shear on the deoxyribonucleic acid from T2 and T4 bacteriophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 45:1560–1568.
- De Gennes, P. Coil-stretch transition of dilute flexible polymers under ultrahigh velocity gradients. *J. Chem. Phys.*, 60:5030–5042.

- Debye, P. (1915). Zerstreuung von röntgenstrahlen. *Ann. Phys*, 351:809–823.
- Debye, P. (1946). A photoelectric instrument for light scattering measurements and a differential refractometer. *J. Appl. Phys*, 17:392–399.
- Del Río Echenique, G., Schmidt, R. R., Freire, J., Cifre, J. H., and García de la Torre, J. (2009). A multiscale scheme for the simulation of conformational and solution properties of different dendrimer molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, 131:8548–8556.
- Einstein, A. (1905). Über die von der molekularkinetischen theorie der wärme geforderte bewegung von in ruhenden flüssigkeiten suspendierten teilchen. *Ann. Physik*, 17:549–560. (Traducción al inglés: On the movement of small particles suspended in a stationary liquid, demanded by the molecular-kinetic theory of heat, en “Investigation on the Theory of the Brownian Movement”, Dover, New York, 1956).
- Einstein, A. (1906a). Eine neue bestimmung der moleküldimensionen. *Ann. Physik*, 19:289–306. (Traducción al inglés: A new determination of molecular dimensions, en “Investigation on the Theory of the Brownian Movement”, Dover, New York, 1956).
- Einstein, A. (1906b). Zur theorie der brownschen bewegung. *Ann. Phys.*, 19:371–381. (Traducción al inglés: On the theory of the Brownian movement, en “Investigation on the Theory of the Brownian Movement”, Dover, New York, 1956).
- Einstein, A. (1911). Berichtigung zu meiner arbeit: Eine neue bestimmung der moleküldimensionen. *Ann. Physik*, 34:591. (Corrección al artículo de 1906: A New determination of molecular dimensions).
- Eisenberg, H. (1996). Birth of the macromolecule. *Biophys. Chem.*, 59:247–257.

- Elias, H. (1987). *Megamolecules (Tales of adhesives, bread, diamonds, eggs, fibers, foams, gelatin, leather, meat, plastics, resists, rubber,... and cabbages and kings)*. Springer-Verlag, Berlin.
- Fugman, S. and Sokolov, I. (en prensa, 2010). Thermally activated breakdown in a simple polymer model. *Phys. Rev. E*.
- García de la Torre, J. (2002). Macromoléculas: imitando a la naturaleza. *La Verdad, Murcia, 21 Diciembre*.
- García de la Torre, J. (2007a). Macromoléculas: imitando a la naturaleza. In Izquierdo, A. F., editor, *Las 200 columnas de la Academia*, page 38. Academia de Ciencias de la Región de Murcia.
- García de la Torre, J. (2007b). Goodbye, General Electric. *La Verdad, Murcia, 6 Octubre*.
- García de la Torre, J. and Bloomfield, V. (1977). Hydrodynamic properties of macromolecular complexes. I. Translation. *Biopolymers*, 16:1747–1763.
- García de la Torre, J., Hernández Cifre, J.G., Ortega, A., Rodríguez Schmidt, R., Fernandes, M.X., Pérez Sánchez, H.E., and Pamies, R. (2009). SIMUFLEX: Algorithms and tools for simulation of the conformation and dynamics of flexible molecules and nanoparticles in solution. *J. Chem. Theor. Comput.*, 5:2606–2618.
- García de la Torre, J., Huertas, M., and Carrasco, B. (2000a). Calculation of hydrodynamic properties of globular proteins from their atomic-level structures. *Biophys. J.*, 78:719–730.
- García de la Torre, J., Huertas, M., and Carrasco, B. (2000b). HYDRONMR: Prediction of NMR relaxation of globular proteins from atomic-level structures and hydrodynamic calculations. *J. Magn. Reson.*, 147:138–146.

- García de la Torre, J., Jiménez, A., and Freire, J. (1982). Monte Carlo calculation of hydrodynamic properties of freely jointed, freely rotating and real polymethylene chains. *Macromolecules*, 15:148–154.
- García de la Torre, J., Navarro, S., López Martínez, M., Díaz, F., and López Cascales, J. (1994). HYDRO: a computer software for the prediction of hydrodynamic properties of macromolecules. *Biophys. J.*, 67:530–531.
- Gennes, P.-G. D. (1979). *Scaling Concepts in Polymier Physics*. Cornell University Press.
- Glatter, O. and Kratky, O. (1982). *Small Angle X-ray Scattering*. Academic, New York.
- Guinier, A. (1939). La diffraction des rayons aux tres petits angles; application a l’etude de phenomenes ultramicroscopiques. *Ann. Phys. (Paris)*, 12:166–237.
- Gregory, L., Davis, K.S., Sheth, B., Boyd, J., Burton, D. (1987). The solution conformation of the subclass of human IgG deduced from sedimentation and small-angle x-ray scattering *Molec. Immunol.*, 24:821–829.
- Hartman, W.K., Saptharisi, N. and G. Soman, G. (2004). Characterization of thermal denaturation of antibodies by size exclusion chromatography with quadruple detection *Anal. Biochem.*, 12:227–239.
- Huertas, M.L, Navarro, S., López Martínez, M.C., García de la Torre, J. (1997) Simulation of the conformation and dynamics of a double-helical model for DNA *Biophys. J.*, 73:3142–3153.
- Kausch, H. (1978). *Polymer fracture*. Springer-Verlag, Berlin.
- Khun, W. (1936). Beziehungen zwischen molekülgröße, statistischer molekülgestalt und elastischen eigenschaften hochpolymerer stoffe.

- Colloid Polym. Sci.*, 76:258–271. Ver también *Chimia* 38, 191-211 (1984).
- Khun, W. and Grün, F. (1946). Statistical behavior of the single chain molecule and its relation to the statistical behavior of assemblies consisting of many chain molecules. *J. Polym. Sci.*, 1:183–199.
- Knudsen, K., López Martínez, M., and García de la Torre, J. (1996). Fracture of DNA in transient extensional flow. A numerical simulation study. *Biopolymers*, 39:435–444.
- López Cascales, J. and García de la Torre, J. (1992). Simulation of polymer chains in elongational flow: kinetics of chain fracture and fragment distribution. *J. Chem. Phys.*, 97:4549–4554.
- Medrano, R., Laguna, M.T.R., Saíz, E., Tarazona, M.P. (2003) Analysis of copolymers of styrene and methacrylate using size exclusion chromatography with multiple detection. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 5:151–157.
- Metropolis, N., Metropolis, A., Rosenbluth, M., Teller, A., and Teller, E. (1953). Equation of state calculation by fast computing machines. *J. Chem. Phys.*, 21:1087–1093.
- Newman, M. and Barkema, G. (1999). *Monte Carlo Methods in Statistical Physics*. Clarendon Press, Oxford.
- Riseman, J. and Kirkwood, J. (1950). The intrinsic viscosity, translational and rotatory diffusion constants of rod-like macromolecules in solution. *J. Chem. Phys.*, 18:512–516.
- Riseman, J. and Kirkwood, J. (1956). The statistical mechanical theory of irreversible processes in solutions of macromolecules. In *Rheology-Theory and Applications*, volume 1, chapter 13, page 495.

- vom Saal, F.S. et al (2007). Chapel Hill bisphenol a expert panel consensus statement: Integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod. Toxicol.*, 24:131–138.
- Scott, D. , Harding, S.E., Rowe, A., Eds. (2005). *Analytical ultracentrifugation. Techniques and Methods*. Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- Soler Martínez, A. (1946). *La Macromolécula Orgánica*. Universidad de Murcia, Tip. Suc. de Nogués. 79 págs.
- Soler Andrés, A., Bódalo Santoyo, A., Gómez Pérez, D. (1979). Aproximación al aislamiento y estudio de la fracción cristalina de materiales vegetales. II. Determinación de pesos moleculares *Investigación y Técnica del Papel*, 61:596–620.
- Striegel, A.M., Editor. (2004). *Multiple Detection in Size Exclusion Chromatography*. Oxford University Press, London.
- Svedberg, T. , Pedersen, W. (1940). *The Ultracentrifuge*. Oxford University Press, London.
- Talseness, C.E., Andrade, A.M.J., Kuriyama, S.N., Taylor, J.A, vom Saal, F.S. (2009). Components of plastic: experimental studies in animals and relevance for human health. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 24:2079–2096.
- Voet, D. and Voet, J. (1992). *Bioquímica* Ediciones Omega, Barcelona.
- vom Saal, F.S. et al (2007). Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: Integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reprod. Toxicol.*, 24:131–138.

- Zimm, B. H. (1948). The scattering of light and the radial distribution function of high polymer solutions. *J. Chem. Phys.*, 16:1093–1099.
- Zimm, B. (1956). Dynamics of polymer molecules in dilute solution: viscoelasticity, flow birefringence and dielectric loss. *J. Chem. Phys.*, 24:269–277.