

El problema de las fases en cristalografía*

por

Jorge Navaza

RESUMEN. La cristalografía y la difracción de rayos X dieron origen a una técnica que permitió determinar decenas de miles de estructuras moleculares y macromoleculares. La aplicación de la técnica requiere la solución del así llamado problema de las fases en cristalografía, de carácter eminentemente matemático. Aquí presentamos una reseña de la técnica y de algunos de los métodos propuestos para resolver el problema de las fases.

1. ORIGEN DE LA CRISTALOGRAFÍA MODERNA

Sin duda alguna los hombres han estado siempre fascinados por los cristales, esos sólidos llamativos de formas regulares que producen efectos ópticos curiosos y que se prestan para usos ornamentales. Fue a través del análisis de sus formas externas que se estableció, hace aproximadamente dos siglos, lo que hoy en día consideramos un modelo correcto de cristal, a saber, un sólido constituido por un motivo elemental que se repite regularmente en tres direcciones independientes del espacio.

Sabemos que la característica fundamental del estado cristalino es la periodicidad y que el motivo elemental que se repite puede ser de tipo muy diverso, desde un pequeño átomo único hasta macromoléculas de origen biológico, por ejemplo proteínas o partículas virales. En realidad, el motivo que constituye un verdadero cristal típicamente se repite con exacta regularidad algunos miles de veces en cada dirección. La periodicidad estricta impuesta al modelo es obviamente una aproximación. Las aproximaciones simplificadoras del mundo real, típicas de las ciencias experimentales, son a menudo necesarias para poder aplicar a los modelos las matemáticas que permitan su comprensión.

La periodicidad hace que los idénticos motivos elementales se dispongan en una red espacial, generando la simetría traslacional del cristal. Además de esta simetría de base, los cristales suelen poseer otras simetrías. Existen transformaciones —rotaciones, inversiones y rotaciones combinadas con translaciones que son fracciones de los períodos elementales— que superponen exactamente el cristal consigo mismo. Para cada cristal, el conjunto de todas sus transformaciones de simetría tiene la estructura matemática de grupo y constituye lo que se llama su grupo espacial. La clasificación de las posibles redes espaciales y la determinación de todos los posibles

*Con este artículo, LA GACETA quiere contribuir a la celebración durante 2014 del *Año Internacional de la Cristalografía*.

grupos de espacio fueron, sin duda alguna, contribuciones mayores de las matemáticas a la cristalografía. Resulta que hay catorce tipos posibles de redes espaciales y doscientos treinta grupos de espacio, descritos en las Tablas Internacionales de Cristalografía; para confortar nuestro modelo de cristal, en la naturaleza se encuentran ejemplos de cada uno de estos grupos.

Tradicionalmente, la cristalografía fue una disciplina asociada a la mineralogía. Las bases de la cristalografía descriptiva moderna fueron sentadas por el Abad Haüy (1743–1822). La primera cátedra de cristalografía en una universidad europea fue la de Santiago de Compostela, que se desarrolló por iniciativa del matemático gallego José Rodríguez González (1770–1824), quien correspondía con Haüy. Pero el auge de la disciplina, con sus aplicaciones espectaculares en múltiples dominios de la ciencia, fue consecuencia del descubrimiento de los rayos X y de su uso en experiencias de difracción.

2. CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS X

En noviembre de 1912, William Lawrence Bragg (1890–1971) presentó a la Cambridge Philosophical Society el espectro de difracción de rayos X del cristal de zinc blenda con el que determinó la primera estructura atómica correcta de un cristal. Este trabajo pionero es la piedra angular de la cristalografía de rayos X.

En el fenómeno de difracción que nos interesa, se dispone de un haz de fotones X de dirección y longitud de onda λ determinadas, caracterizado por un vector \mathbf{k} llamado vector de onda, paralelo al haz y de módulo $|\mathbf{k}| = 1/\lambda$. El haz se representa matemáticamente mediante una función del tipo «onda plana»,

$$\exp(2\pi i \mathbf{k} \mathbf{r}),$$

donde \mathbf{r} designa una posición espacial. La difracción es el resultado de la interacción entre este haz incidente y los electrones de los átomos que constituyen el cristal, descritos por la función densidad electrónica ρ . La enorme diferencia de masas entre los electrones y los núcleos atómicos hace que la contribución de estos últimos sea despreciable. Como resultado de la interacción se producirán varios haces dispersados con la misma longitud de onda λ , cada uno de ellos caracterizado por un vector de onda \mathbf{k}' y representado mediante una función del tipo $\exp(2\pi i \mathbf{k}' \mathbf{r})$. El análisis físico del fenómeno conduce a una expresión que permite determinar las direcciones permitidas para los haces dispersados, así como el número de fotones X dispersados en cada dirección. Al término principal de esta expresión lo denominaremos factor de dispersión y está dado por la integral

$$\mathbb{F}(\mathbf{k}' - \mathbf{k}) = \int \rho(\mathbf{r}) \exp(-2\pi i (\mathbf{k}' - \mathbf{k}) \mathbf{r}) d^3 \mathbf{r}.$$

Es conveniente considerar al cristal como un empilamiento de paralelepípedos idénticos cuyos vértices constituyen la red espacial. El paralelepípedo recibe el nombre de celda unidad, con parámetros $\{\mathbf{a}, \mathbf{b}, \mathbf{c}\}$. Las diferentes redes espaciales con

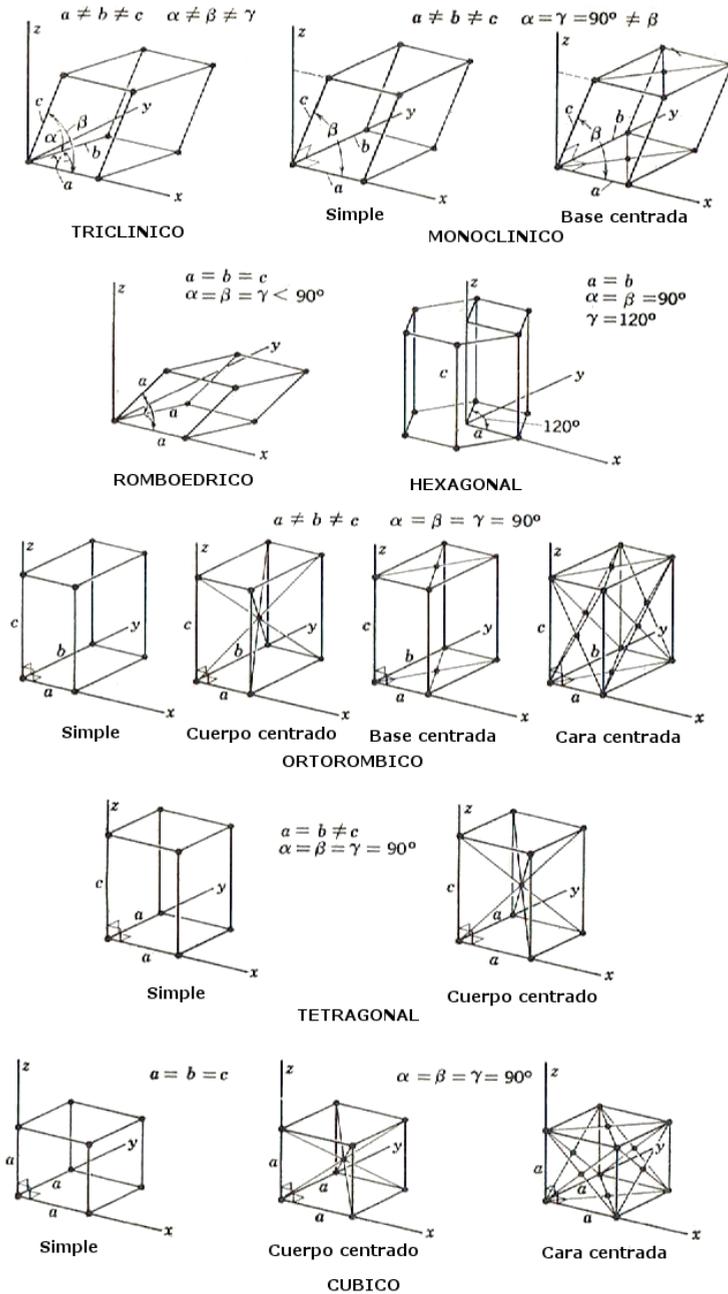


Figura 1: Las catorce redes espaciales y sus correspondientes celdas unidad.

sus correspondientes celdas unidad se muestran en la figura 1. El contenido de la celda unidad es siempre un único motivo elemental.

De esta manera, cada punto \mathbf{r} dentro del cristal queda definido por una combinación lineal del tipo

$$\mathbf{r} = x \mathbf{a} + y \mathbf{b} + z \mathbf{c}$$

y ρ resulta ser una función tri-periódica, con período unidad en cada una de las tres coordenadas $\{x, y, z\}$. La función ρ admite entonces un desarrollo en serie de Fourier del tipo

$$\rho(x, y, z) = \sum F(H, K, L) \exp(2\pi i(Hx + Ky + Lz))$$

o, de forma equivalente,

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum F(\mathbf{s}) \exp(2\pi i \mathbf{s} \cdot \mathbf{r}), \quad (1)$$

donde los enteros $\{H, K, L\}$ son las coordenadas del vector

$$\mathbf{s} = H \mathbf{a}^* + K \mathbf{b}^* + L \mathbf{c}^*,$$

expresado en la base $\{\mathbf{a}^*, \mathbf{b}^*, \mathbf{c}^*\}$, dual de la base directa $\{\mathbf{a}, \mathbf{b}, \mathbf{c}\}$. Vemos que los vectores \mathbf{s} determinan también una red espacial, llamada red recíproca. Los coeficientes de Fourier de la densidad electrónica reciben el nombre de factores de estructura.

Finalmente, reemplazando ρ por su desarrollo en serie de Fourier dentro de la integral que define al factor de dispersión, este adquiere la forma

$$\mathbb{F}(\mathbf{k}' - \mathbf{k}) = \sum_{\mathbf{s}} F(\mathbf{s}) \int \exp(2\pi i(\mathbf{k} - \mathbf{k}' + \mathbf{s}) \cdot \mathbf{r}) d^3 \mathbf{r}.$$

Si los límites del cristal son infinitos, las integrales tienen como límites las distribuciones delta centradas en $\mathbf{k}' - \mathbf{k} = \mathbf{s}$. En la práctica —es decir, para cristales reales— cada integral se extiende a volúmenes que son varios millones de veces la celda unidad, de manera que la condición

$$\mathbf{k}' - \mathbf{k} \approx \mathbf{s}$$

sigue siendo válida con excelente precisión. De esta condición se deducen tres resultados importantes:

1. La difracción es solo posible en direcciones tales que la diferencia entre el vector de onda dispersado y el incidente es igual a un vector de la red recíproca del cristal (*ley de Bragg*).
2. El factor de dispersión asociado a una dirección permitida es proporcional al factor de estructura correspondiente al vector recíproco asociado por la ley de Bragg:

$$\mathbb{F}(\mathbf{k}' - \mathbf{k}) \propto F(\mathbf{s}).$$

3. Los módulos de los vectores recíprocos accesibles son inferiores a $2/\lambda$:

$$|\mathbf{s}| \leq |\mathbf{k}'| + |\mathbf{k}| = 2/\lambda.$$

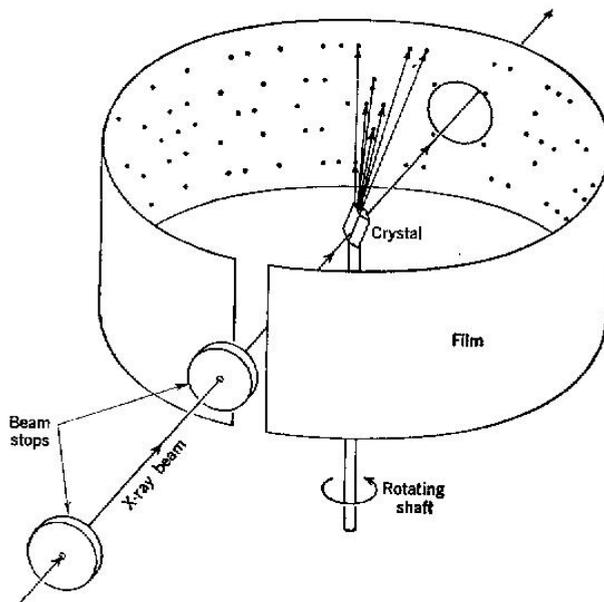


Figura 2: Método del cristal rotatorio en cristalografía de rayos X.

En la figura 2 mostramos el esquema de una experiencia de difracción. Los órdenes de magnitud involucrados en una experiencia típica son: el milímetro para el tamaño del cristal; el nanómetro (o decenas de nanómetros para cristales de virus) para el tamaño de la celda unidad; el Angström para la longitud de onda de la radiación X; el decímetro para la distancia cristal-detector (la película fotográfica en la figura). Manteniendo el haz incidente fijo, es decir fijando \mathbf{k} , y haciendo girar el cristal, distintos vectores recíprocos \mathbf{k}' satisfarán la relación de Bragg. La experiencia de difracción permite así determinar la red recíproca del cristal a partir de las posiciones de los puntos de difracción sobre el detector y, partiendo de las intensidades medidas en esos puntos, el número de fotones dispersados en las distintas direcciones permitidas. Como el número de fotones dispersados en una cierta dirección es proporcional al cuadrado del módulo del factor de dispersión asociado, resulta que la experiencia de difracción da acceso a los módulos de los factores de estructura; las fases de estos números complejos se pierden irremediabilmente.

3. EL PROBLEMA DE LAS FASES

Si se pudiesen medir los módulos y fases de los factores de estructura, la densidad electrónica del cristal podría calcularse, con una resolución teórica del orden de $\lambda/2$, mediante la suma de Fourier (1). Pero recuperar ρ usando solo los módulos de

los factores de estructura es un problema extremadamente difícil. Como las incógnitas son las fases, la determinación de la densidad electrónica cristalina a partir de los datos de difracción dio origen al así denominado problema de las fases en cristalografía. Es aquí donde las matemáticas —y los matemáticos— han contribuido significativamente.

Las primeras estructuras cristalinas resueltas constaban de, como máximo, un par de átomos independientes cuyas posiciones dentro de la celda unidad estaban a menudo determinadas por la simetría del cristal. Las estructuras eran todas centrosimétricas, es decir, que el grupo de espacio contenía la simetría de inversión. En estos casos los factores de estructura son números reales y las fases son simplemente signos. Las estructuras eran resueltas por prueba y error, comparando los módulos de los factores de estructura medidos con los calculados a partir de modelos atómicos y simetrías tentativas, que dependían de un número limitadísimo de parámetros.

El primer intento sistemático de resolución del problema de las fases fue realizado por el matemático y físico neozelandés Arthur Lindo Patterson (1902–1966) en los años 30. Patterson propuso analizar la función convolución de $\rho(\mathbf{r})$ con $\rho(-\mathbf{r})$, cuya serie de Fourier

$$P(\mathbf{r}) = \sum |F(\mathbf{s})|^2 \exp(2\pi i \mathbf{s} \cdot \mathbf{r}) = \sum I(\mathbf{s}) \exp(2\pi i \mathbf{s} \cdot \mathbf{r})$$

no depende de las fases y cuyos máximos corresponden a los vectores interatómicos que relacionan los átomos del cristal. Los coeficientes $I(\mathbf{s})$ reciben el nombre de intensidades ya que son proporcionales a lo que se mide sobre los detectores en la experiencia de difracción. La deconvolución de la función de Patterson es solo posible si el número de átomos independientes es muy limitado y requiere, en general, un conocimiento bastante preciso de lo que se busca. Sin embargo, esta técnica es aún usada para determinar las posiciones de átomos pesados —si no son numerosos— cuya contribución a los factores de estructura es dominante.

La cristalografía de rayos X suscitó un enorme interés, no tanto porque permitía determinar la estructura del cristal, sino porque daba acceso a la estructura atómica de las moléculas que lo constituían. Evidentemente, la obtención de cristales formados por las moléculas de interés era una condición *sine qua non* de la técnica. En general, un proyecto de determinación de estructura implicaba un gran y largo esfuerzo con resultado incierto. No obstante, a comienzos de la década de 1920 ya se resolvieron pequeñas moléculas de origen orgánico y a fines de la década de 1930 las primeras moléculas de origen biológico, trabajos titánicos coronados años más tarde con el premio Nobel de Química, en 1964.

Hasta mediados de la década de 1950 la opinión de los cristalógrafos era que el problema de las fases no tenía, en general, solución. De hecho, no existía ningún método para resolver las estructuras de las moléculas orgánicas, que generalmente no contienen ningún átomo pesado. Sin embargo, para los cristales de macromoléculas de origen biológico, el ingenio de los investigadores permitió resolver el problema de las fases experimentalmente.

3.1. MÉTODOS DIRECTOS

Hubo que esperar a la década de 1950 para que el problema de las fases se analizara en una forma radicalmente distinta. Se comenzó a investigar qué restricciones de fases resultaban de propiedades conocidas de la densidad electrónica. Las propiedades consideradas eran de naturaleza general, por ejemplo que ρ es real y tiene siempre el mismo signo (positivo por convención), o que ρ es atómica, es decir, la suma de funciones centradas en los átomos individuales y que decrecen rápidamente como para que no haya superposiciones.

Las consecuencias de la positividad de ρ fueron explotadas por Jerome Karle (1918–2013) y el matemático Herbert Aaron Hauptman (1917–2011). Usaron propiedades de matrices de Toeplitz cuyos elementos eran los coeficientes de Fourier de la densidad electrónica,

$$\mathcal{M}_{i,j} = F(\mathbf{s}_i - \mathbf{s}_j),$$

para obtener desigualdades del tipo

$$\det[\mathcal{M}] \geq 0,$$

que implican relaciones entre factores de estructura. Como estas desigualdades eran, en general, muy poco restrictivas, Karle y Hauptman tuvieron la idea de usarlas para definir probabilidades sobre los coeficientes de Fourier.

La propiedad de atomicidad de ρ fue utilizada por David Sayre (1924–2012) en los comienzos de los años 50, con su famosa ecuación

$$F(\mathbf{s}) \approx \sum_{\mathbf{u}} F(\mathbf{s} - \mathbf{u})F(\mathbf{u}),$$

que es la transformada de Fourier de la relación $\rho(\mathbf{r}) \approx \rho(\mathbf{r})^2$. Combinada con las probabilidades derivadas de las matrices de Karle y Hauptman, dio origen a eficientes programas de computación que incorporaron inmediatamente la potencia de cálculo disponible con las nuevas computadoras, sin cese mejoradas. Curiosamente, David Sayre fue uno de los diez científicos que desarrollaron el compilador FORTRAN en IBM. Estas técnicas de resolución de estructuras cristalinas se llamaron *Métodos Directos*, con los cuales comenzaron a resolverse estructuras orgánicas en forma casi automática. A fines de la década de 1980 prácticamente todas las estructuras de moléculas orgánicas producidas por los químicos, compuestas de algunas centenas de átomos, podían ser resueltas rápidamente con estos métodos. El trabajo pionero de Karle y Hauptman fue recompensado en 1985 con el premio Nobel de Química.

Sin embargo, la aplicación de los Métodos Directos a estructuras de origen biológico —proteínas— fue un fracaso rotundo.

3.2. MÉTODOS ESPECÍFICOS PARA LA BIOLOGÍA ESTRUCTURAL

La biología fue sin duda alguna la disciplina que más se favoreció de las técnicas de difracción de rayos X. Hoy en día, las estructuras de macromoléculas de origen biológico se resuelven sea por métodos experimentales, sea por métodos numéricos que usan la información proveniente de las estructuras ya resueltas, de las que hay aproximadamente cien mil depositadas en el *Protein Data Bank*.

3.2.1. MÉTODOS EXPERIMENTALES

Afortunadamente, los cristales de proteínas admiten la introducción de átomos pesados por difusión, a menudo sin cambios apreciables de la estructura cristalina. Obviamente, a la dificultad primera de obtener cristales de proteína se agrega el problema de la obtención de cristales isomorfos que contengan átomos pesados ubicados regularmente dentro del cristal. Si esto se logra, se dispone entonces de varios espectros de difracción que difieren en la contribución de los átomos pesados a los factores de estructura. El uso de la función de Patterson con coeficientes que son diferencias entre las intensidades provenientes de los diversos espectros, permite determinar las posiciones de los átomos pesados. Si se dispone de al menos tres espectros diferentes, y conociendo la contribución de los átomos pesados, simples relaciones algebraicas dan las fases de los factores de estructura. Esta técnica experimental abrió el camino de la cristalografía de proteínas. Mas recientemente, el uso de la radiación X producida en los sincrotrones ha permitido perfeccionar la técnica, substituyendo los átomos pesados por otros átomos —dispersores anómalos— cuyas contribuciones a los factores de estructura varían substancialmente frente a pequeñísimas variaciones de la longitud de onda de la radiación X. Se dispone así de varios espectros diferentes usando un mismo cristal. Más aún, la bioquímica permite trabajar con proteínas que tienen ya incorporados los dispersores anómalos. Hoy en día, esta técnica experimental se perfeccionó a un punto tal que se puede afirmar que, en biología estructural, el problema de las fases está resuelto.

3.2.2. MÉTODOS NUMÉRICOS

Las técnicas experimentales requieren un trabajo de bioquímica no siempre fácilmente realizable. Se desarrollaron entonces en paralelo métodos numéricos en los que se explota la similitud entre el motivo a determinar y aquellos ya resueltos y disponibles en los bancos de datos. La técnica se conoce con el nombre de *Reemplazo Molecular*. El problema es determinar la orientación y la posición del modelo elegido dentro de la celda unidad. Esto se hace por etapas: primero se determinan las posibles orientaciones y luego se determinan las posibles posiciones del modelo previamente orientado.

Para dar una idea de cómo las matemáticas intervinieron en el desarrollo de técnicas numéricas eficientes, discutiremos el problema de la determinación de la orientación de un modelo molecular dentro de la celda unidad. La idea es comparar la función de Patterson observada, P_o , es decir, correspondiente a las intensidades experimentales, con la calculada, P_c , a partir del modelo elegido puesto en una posición inicial de referencia. Para determinar las posibles orientaciones se calcula la superposición entre P_o y cada versión rotada de P_c , dentro de un dominio esférico Ω de radio a ,

$$\int_{\Omega} P_o(\mathbf{r}) P_c(\mathbf{R}^{-1}\mathbf{r}) d^3\mathbf{r}/\Omega,$$

para cada rotación \mathbf{R} . Reemplazando las funciones de Patterson por sus desarrollos

en serie de Fourier obtenemos

$$\sum_{\mathbf{s}} \sum_{\mathbf{s}'} I_o(\mathbf{s}) I_c(\mathbf{s}') \chi(\mathbf{s} - \mathbf{s}' \mathbf{R}^{-1}), \tag{2}$$

con

$$\chi(\mathbf{s} - \mathbf{s}' \mathbf{R}^{-1}) = \int_{\Omega} \exp(2\pi i(\mathbf{s} - \mathbf{s}' \mathbf{R}^{-1}) \mathbf{r}) d^3 \mathbf{r} / \Omega = 3 \frac{\text{sen}(2\pi u a) - 2\pi u a \cos(2\pi u a)}{(2\pi u a)^3},$$

usando $\mathbf{u} = \mathbf{s} - \mathbf{s}' \mathbf{R}^{-1}$ y $u = |\mathbf{u}|$ para simplificar la expresión. A pesar de su simplicidad, vemos que la rotación y los vectores recíprocos observados y calculados aparecen en u de manera intrincada, lo que es numéricamente desfavorable ya que el cálculo de (2) implica sumas sobre todas estas cantidades. En cambio, si reemplazamos las exponenciales imaginarias por el desarrollo de Laplace, usamos las relaciones de recurrencia de las funciones de Bessel y los ángulos de Euler para representar las matrices de rotación, obtenemos una expresión en apariencia complicada,

$$\begin{aligned} \chi(\mathbf{s} - \mathbf{s}' \mathbf{R}^{-1}) &= \sum_{\ell=0}^{\infty} \sum_{m, m' = -\ell}^{\ell} \overline{Y_{\ell, m}(\mathbf{s}/s)} Y_{\ell, m'}(\mathbf{s}'/s') \\ &\times \left\{ \sum_{n=1}^{\infty} 12\pi [2(\ell + 2n) - 1] \frac{j_{\ell+2n-1}(2\pi s a)}{2\pi s a} \frac{j_{\ell+2n-1}(2\pi s' a)}{2\pi s' a} \right\} \\ &\times d_{m, m'}^{\ell}(\beta) \exp(im\alpha + im'\gamma), \end{aligned}$$

pero que permite separar las contribuciones en \mathbf{s} , \mathbf{s}' y \mathbf{R} , y calcular la superposición (2) mediante una transformación de Fourier en los ángulos α y γ , para cada ángulo β . Las funciones $Y_{\ell, m}$, j_{ℓ} y $d_{m, m'}^{\ell}$ son, respectivamente, los esféricos armónicos, las funciones esféricas de Bessel y los elementos de matriz reducidos de las representaciones del grupo de rotaciones, $\overline{Y_{\ell, m}}$ denota el complejo conjugado de $Y_{\ell, m}$, y s , s' los módulos de \mathbf{s} , \mathbf{s}' .

El método de Reemplazo Molecular ha sido utilizado para resolver más del 60% de las estructuras depositadas en el *Protein Data Bank*. Es un ejemplo más de que las matemáticas son necesarias para el desarrollo de técnicas numéricas eficientes.

4. LA TEORÍA DE LA INFORMACIÓN EN CRISTALOGRAFÍA

El fracaso de los métodos directos en biología estructural motivó, en la década de 1980, una reformulación del problema de las fases usando recetas de la teoría de la información. Nuevamente las matemáticas —especialmente la estadística y la optimización— fueron solicitadas. Presentaremos aquí una de estas formulaciones.

La información considerada es esencialmente la que usaron Karle y Hauptman en su teoría de desigualdades: parámetros de la celda unidad, simetría del grupo de espacio, módulos de los factores de estructura, positividad de la densidad electrónica ρ . Evidentemente, esta información no es suficiente para reconstruir ρ de forma unívoca, así que distintos métodos producirán distintas funciones admisibles m que

satisfarán toda la información disponible. La teoría de la información permite definir una ley de probabilidades sobre el conjunto de las funciones admisibles incorporando solamente la información disponible. Las estimaciones basadas en esta ley, llamada de entropía máxima, serán entonces fiables.

Cuando las funciones admisibles satisfacen toda la información disponible, la ley de entropía máxima es la ley uniforme. Cuando solo parte de la información es satisfecha estrictamente, y el resto se satisface «en promedio», la ley ya no es uniforme. El procedimiento es similar al utilizado en física estadística. En nuestro caso, la información sobre los módulos de los factores de estructura será satisfecha «en promedio».

Llamemos $\mathcal{P}(m)$ a la ley de probabilidades definida sobre las funciones admisibles m y

$$\langle m \rangle(\mathbf{r}) = \int m(\mathbf{r})\mathcal{P}(m)\mathcal{D}m$$

a la función promedio calculada con esta ley, que será la estimación de ρ buscada,

$$\rho \approx \langle m \rangle.$$

La ley $\mathcal{P}(m)$ debe maximizar la entropía

$$\mathcal{H}(\mathcal{P}) = - \int \mathcal{P}(m) \ln[\mathcal{P}(m)]\mathcal{D}m$$

y satisfacer la información «en promedio» sobre los coeficientes de Fourier,

$$F(\mathbf{s}) = \int \langle m \rangle(\mathbf{r}) \exp(-2\pi i\mathbf{s}\mathbf{r}) d^3\mathbf{r}. \quad (3)$$

Esta formulación, hecha originalmente dentro del límite físico del rigor matemático, fue desarrollada por los matemáticos de la Universidad de Paris-Sud y bautizada con el nombre de *Méthode du maximum d'entropie sur la moyenne* (*Maximum entropy on the mean*). Numéricamente es equivalente a un problema de optimización con respecto a $\langle m \rangle$ de un funcional regularizante bajo las restricciones (3). Respecto a otras técnicas de entropía, da una cierta libertad en la definición de las funciones admisibles (por ejemplo, m puede estar limitada inferior y superiormente), información que está directamente incorporada en el funcional.

Los cálculos numéricos demostraron que, en ausencia de fases, la positividad de ρ no es suficiente para recuperar las fases correctas. El paso siguiente sería introducir atomicidad, lo cual no es simple dentro del formalismo presentado.

5. CONCLUSIONES

No es extraño que fuesen los físicos y no los cristalógrafos de la época quienes desarrollaran las técnicas de cristalografía de rayos X. Entre los problemas que surgieron, el de las fases de los factores de estructura tardó bastante tiempo en ser

resuelto. Fue siempre considerado un problema de naturaleza claramente matemática. Hemos presentado solo algunas de las formulaciones, aquellas que han dejado una huella perdurable en la disciplina.

No es tampoco extraño que las matemáticas jugasen un rol importante —crucial— en las formulaciones del problema. Ya entonces se consideraba a la matemática como el lenguaje de la física, idea que se fortaleció con el transcurso del tiempo. Baste con recordar al gran físico ruso Lev Davidov Landau, quien solía decir que la física teórica es la matemática moderna.

Finalmente, podemos decir que el problema de las fases en cristalografía ha sido resuelto experimentalmente y por *number crunching*, lo cual es satisfactorio técnicamente aunque frustrante científicamente hablando.

REFERENCIAS

Todos los temas tratados en estas notas se encuentran en los distintos volúmenes de las Tablas Internacionales de Cristalografía. En particular, las redes y simetrías cristalinas se hallan en TH. HAHN (ED.), *International Tables for Crystallography. Vol. A: Space-group symmetry*, International Union of Crystallography, Chester, 2006, primera edición online, <http://it.iucr.org/A/>.

Un artículo que traza la historia de los Métodos Directos es H. HAUPTMAN, The phase problem of X-ray crystallography, *Rep. Prog. Phys.* **54** (1991), 1427–1454, disponible en <ftp://ftp.ill.eu/pub/lss/Ekater/articles/rp911102.pdf>.

La técnica de entropía aquí discutida es el tema de la tesis en Matemáticas de Fabrice Gamboa, presentada el 20 de diciembre de 1989 en la Universidad de Paris-Sud, Centro de Orsay, que se puede consultar en http://www.math.univ-toulouse.fr/~gamboa/newwab/fichiers_rajoutes/fichiers_divers/these.pdf.

JORGE NAVAZA, LABORATOIRE D'ENZYMOLOGIE ET BIOCHIMIE STRUCTURALES, CNRS, GIF-SUR-YVETTE, FRANCIA

Correo electrónico: jorge.navaza.estevez@gmail.com