

## El cristal aperiódico de la vida

Enrique Maciá Barber

Dpto. Física de Materiales, Facultad CC. Físicas  
Universidad Complutense de Madrid

*In this work we present an overview on the transport properties of DNA in the context of current biophysical research. By the light of the very concept of aperiodic crystal, originally introduced by Schrödinger several decades ago, some theoretical approaches and experimental set-ups, aimed to probe the charge propagation through either biological or synthetic DNA samples are described. The possible implications of these studies for both biological and nanotechnological applications are discussed.*

### Preámbulo

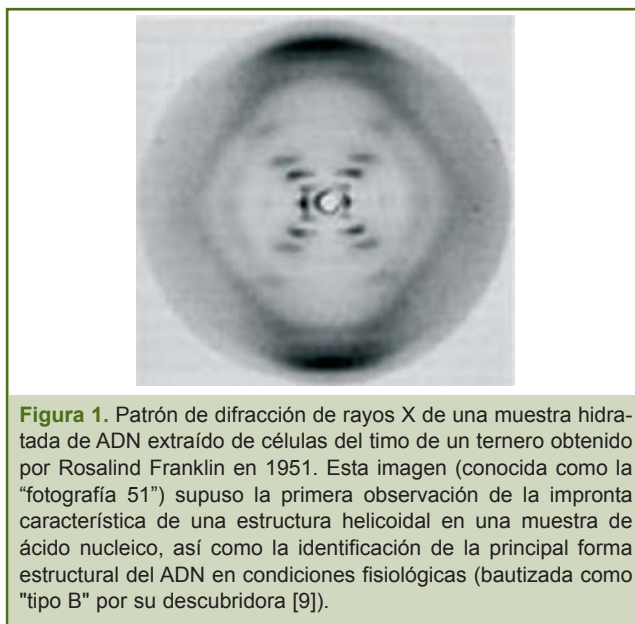
A finales de otoño de 1944 uno de los fundadores de la mecánica cuántica completaba en Dublín un pequeño libro titulado *What is life? The physical aspect of the living cell* [1]. Refiriéndose a la naturaleza del material cromosómico su autor indicaba lo siguiente “En Física sólo hemos tratado hasta ahora con cristales periódicos. (...) La Química orgánica (...) se ha acercado mucho más al ‘cristal aperiódico’ que, en mi opinión, es el portador material de la vida” [2]. “Varias páginas más adelante añade” (...) parecen existir dos caminos diferentes para construir asociaciones cada vez mayores. Uno de ellos, bastante rudimentario en comparación, consiste en repetir una y otra vez la misma estructura en tres direcciones. Es el elegido en el caso de un cristal en crecimiento. (...) El otro camino consiste en ir construyendo un agregado cada vez más extenso sin el torpe recurso de la repetición. (...) Con pleno fundamento, podríamos llamarlo un cristal o sólido aperiódico y expresar nuestra hipótesis diciendo: creemos que un gen –o tal vez toda la fibra del cromosoma– es un sólido aperiódico” [3].

### Nuevos patrones de orden

Contemplada desde la atalaya de nuestro presente, la noción de sólido aperiódico, vagamente introducido por Schrödinger en su libro, resultó, sin embargo, sorprendentemente premonitoria. En efecto, su propuesta fue expresada nueve años antes de que los estudios de difracción de rayos X pusieran claramente de manifiesto la existencia de un orden de largo alcance en fibras de ácido desoxirribonucleico (ADN) –el principal constituyente del material cromosómico– y de que los patrones de difracción resultantes fuesen interpretados en términos de una estructura helicoidal por Franklin [4], y Wilkins [5], abriendo el camino a la célebre

estructura de doble hélice para el ADN, publicada por Watson y Crick [6], en estrecha competencia con el grupo de Pauling [7, 8]. En la Fig. 1 se muestra el patrón de difracción correspondiente a una muestra representativa del tipo de ADN presente en la mayoría de las células eucariotas.

La serie de picos en forma de aspa que ocupan la porción central de la imagen son una señal característica de la estructura helicoidal asociada a los grupos azúcar-fosfato situados en la parte exterior de la estructura. Las dos zonas difusas, situadas en la parte superior e inferior de la imagen, corresponden a los nucleótidos, apilados siguiendo una secuencia irregular en torno al eje central de la doble hélice. Estas imágenes muestran, por un lado, la presencia de un orden periódico en la cadena de azúcar-fosfato, que se repite cada 34 Å a lo largo del eje de simetría helicoidal de la cadena y, por otro lado, la ausencia del mismo en la distribución de los pares de bases complementarias. Desde un punto de vista biológico dicha ausencia de orden periódico resulta muy conveniente para dotar al ADN de su capacidad de almacenar información genética, que viene codificada por la secuencia particular de bases a lo largo de la estructura. De este modo, la molécula de ADN podría considerarse como un sistema en el que coexisten dos tipos de ordenamiento en la misma estructura y a la misma escala: mientras las cadenas de azúcar-fosfato describen una hélice periódica en el espacio los pares de bases complementarias se disponen formando una secuencia aperiódica [10].



**Figura 1.** Patrón de difracción de rayos X de una muestra hidratada de ADN extraído de células del timo de un ternero obtenido por Rosalind Franklin en 1951. Esta imagen (conocida como la “fotografía 51”) supuso la primera observación de la impronta característica de una estructura helicoidal en una muestra de ácido nucleico, así como la identificación de la principal forma estructural del ADN en condiciones fisiológicas (bautizada como “tipo B” por su descubridora [9]).

Sin embargo, en la década de los 50 la comunidad científica no estaba aún preparada para explotar en toda su profundidad las implicaciones conceptuales encerradas en la propuesta de sólido aperiódico introducida por Schrödinger. En

Física para todos  
Física no mundo

efecto, la concepción de la materia en estado sólido se ha basado tradicionalmente en la noción de una distribución periódica de átomos en el espacio, que permite una descripción matemática relativamente sencilla de las partículas constituyentes del sólido y sus interacciones, y facilita, a su vez, la comprensión de la relación que existe entre la estructura de la materia a escala atómica y sus propiedades a escala macroscópica. Por otra parte, la noción de un ordenamiento periódico de átomos en el espacio ofrece un esquema de clasificación de la materia en dos grandes categorías: por un lado, la materia cristalina y, por otro, la materia amorfa, carente de un orden de traslación de largo alcance. Tal esquema estaba avalado, desde un punto de vista experimental, por la notable concordancia entre los modelos cristalográficos propuestos y los patrones de difracción obtenidos para los distintos materiales estudiados.

Sin embargo, este esquema tradicional sufrió un serio sobresalto cuando, a finales de 1984, se constató la existencia de una clase de materia que, sin ser cristalina en el sentido convencional, mostraba, sin embargo, patrones de difracción discretos de extraordinaria calidad y no podía, por tanto, considerarse amorfa en modo alguno [11]. El marco teórico desarrollado para dar cuenta de las propiedades de los patrones de difracción obtenidos hizo patente que nos hallábamos ante una nueva forma de ordenamiento de la materia. En dicho ordenamiento los átomos se disponen en el espacio según una distribución cuasiperiódica en lugar de en la forma periódica observada en los cristales convencionales. El término cuasicristal (contracción de los términos ingleses quasiperiodic crystal) se impuso rápidamente para designar a este nuevo tipo de ordenamiento de la materia [12, 13]. A la vista del creciente número, riqueza y variedad de cuasicristales observados, la Unión Cristalográfica Internacional redefinió en 1992 el término de cristal, ampliándolo para dar cabida a este nuevo tipo de ordenamiento. Así, actualmente se entiende por cristal “*cualquier sólido que posea un diagrama de difracción esencialmente discreto*” [14], trasladando, de este modo, el atributo esencial del carácter cristallino desde el espacio físico al espacio de Fourier. Así pues, la periodicidad microscópica es una condición suficiente pero no necesaria para la condición de cristal. Por tanto, dentro de la familia de los cristales podemos distinguir ahora entre *cristales periódicos* y *cristales aperiódicos*, en línea con la propuesta original de Schrödinger, que quedaba definida y precisada con claridad. Y, de este modo, la idea de que es posible encontrar en la materia ordenamientos de largo alcance que no están basados en la periodicidad, se ha ido consolidando y extendiendo progresivamente por distintos campos de la ciencia y la tecnología a lo largo de los últimos años [15].

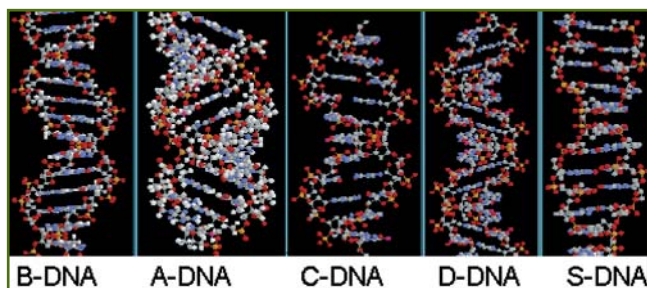
## Hacia una biología teórica

El opúsculo de Schrödinger sirvió también para impulsar el desarrollo de la biofísica, entendida como la formulación de los sistemas y procesos biológicos en términos de los principios y leyes fundamentales de la Física [16, 17]. A finales de la década de los 60, la Unión Internacional de Ciencias Biológicas convocó, bajo el patrocinio de la Fundación Rockefeller, a un conjunto de destacados científicos (entre los que se encontraban un significativo número de físicos) para elaborar un programa metodológico capaz de dotar de un enfoque teórico adecuado a diversos campos de la biología [18]. Uno de los principales obstáculos para la consecución de tan ambicioso proyecto reside en la dificultad de elaborar formulaciones matemáticas precisas, capaces de recoger la extraordinaria complejidad que uno encuentra en la descripción de los sistemas biológicos. En esencia, dicha dificultad se halla estrechamente ligada a la constatación de la vida como una propiedad emergente, que tiene lugar en el seno de una materia previamente estructurada jerárquicamente (macromoléculas, asociaciones macromoleculares, orgánulos celulares, células, tejidos, órganos) y que requiere el concurso colectivo de un amplio abanico de propiedades físico-químicas de sus elementos constituyentes, bajo la acción orquestada de sus mutuas interacciones y la presencia del medio.

En efecto, los procesos estrictamente biológicos parecen circunscribirse a un determinado rango de escalas espaciales, de modo que a escalas menores todos los procesos que observamos en el seno de la materia viviente en nada se distinguen de los comúnmente observados en la materia no viviente, pudiendo describirse y caracterizarse en términos de las magnitudes físicas (temperatura, pH, gradientes eléctricos o térmicos, campos magnéticos) y los mecanismos físicos (interacciones electromagnéticas, intercambio de cuantos de energía, propagación de excitaciones elementales) habituales. Por tanto, es la aparición de un estado particular de la materia, análogo en cierto sentido al estado superconductor o ferromagnético en la materia inerte, lo que constituye el objeto de estudio. Y ello conduce a la cuestión fundamental sobre la naturaleza de un proceso capaz de dar lugar a la emergencia del mismo.

Una de las notas características más generales de todo sistema viviente, desde los virus a los secuoyas, es su capacidad de darse forma a sí mismos, incorporando a su estructura materiales procedentes de su entorno, y cediendo a dicho entorno sus productos de desecho metabólico. En efecto, el estudio sistemático de los procesos de crecimiento y desarrollo de los seres vivos pone de manifiesto la existencia de un programa general de desarrollo desde las fases más incipientes del mismo. Así pues, en su aspecto más fundamental la materia viva se caracteriza por poseer una cierta dosis de *información transformadora*, información *codificada* en

el soporte material que aportan las bases nitrogenadas encajadas en la doble hélice del ADN. Información, que en última instancia, se reduce al orden en que se dispone la secuencia de dichas bases.



**Figura 2.** Dependiendo del grado de hidratación y de las características físico-químicas del entorno la molécula de ADN puede adoptar diversas formas estructurales, tal como se ilustra en la figura. La forma B se obtiene para grados de hidratación elevados y es la estructura habitual en la que se encuentra el ADN en condiciones fisiológicas. La forma A, significativamente más gruesa, se obtiene reversiblemente de la anterior mediante deshidratación. Las formas C, D y S (también llamada Z) juegan un papel poco relevante en los seres vivos. Los átomos de fósforo se muestran en amarillo, los de oxígeno en rojo, los de nitrógeno en azul y los de carbono en blanco.

La posibilidad de que la noción misma de orden pudiera aportar el concepto fundamental, subyacente a la física y la biología, capaz de relacionar ambas disciplinas de un modo eficaz al proporcionarles un lenguaje común, ha sido apuntado por diversos autores [19]. Y la posibilidad de cuantificar dicha información en términos de las técnicas propias de la teoría de la información introducida por Shannon ha sido analizada en detalle a lo largo de los últimos años, a medida que los avances en la ingeniería genética han permitido completar el mapa genómico de un creciente número de especies biológicas. En todos los casos estudiados hasta la fecha está bien documentada la existencia de diversos tipos de correlaciones presentes a distintas escalas. Por ejemplo, el análisis estadístico del genoma humano indica que las regiones asociadas a la codificación de proteínas suponen menos del 3% del total, mientras que aproximadamente el 50% de dicho genoma está constituido por largas secuencias repetitivas. Dichas secuencias consisten en copias de ciertas series de nucleótidos, de distinta longitud, que se repiten periódicamente a lo largo de la cadena. Así, por ejemplo, series repetitivas con una periodicidad de 10 pares de bases, aproximadamente, guardan relación con la estructura secundaria de las proteínas. A escalas mayores, correlaciones entre centenares de pares de bases, parecen asociadas a la estructura del nucleosoma en células eucariotas. Por último, correlaciones de largo alcance en el rango de los millares a los millones de pares de bases parecen indicar propiedades

de invariancia de escala asociadas a la presencia de leyes de potencia en su distribución [20]. A la vista de estos resultados surge de forma natural la siguiente pregunta: ¿es posible asignar alguna propiedad física específica a los distintos tipos de ordenamiento presentes en la estructura de los ácidos nucleicos? Y, en el caso de que la respuesta fuese afirmativa, ¿cabría asignar alguna funcionalidad biológica a dichas propiedades?

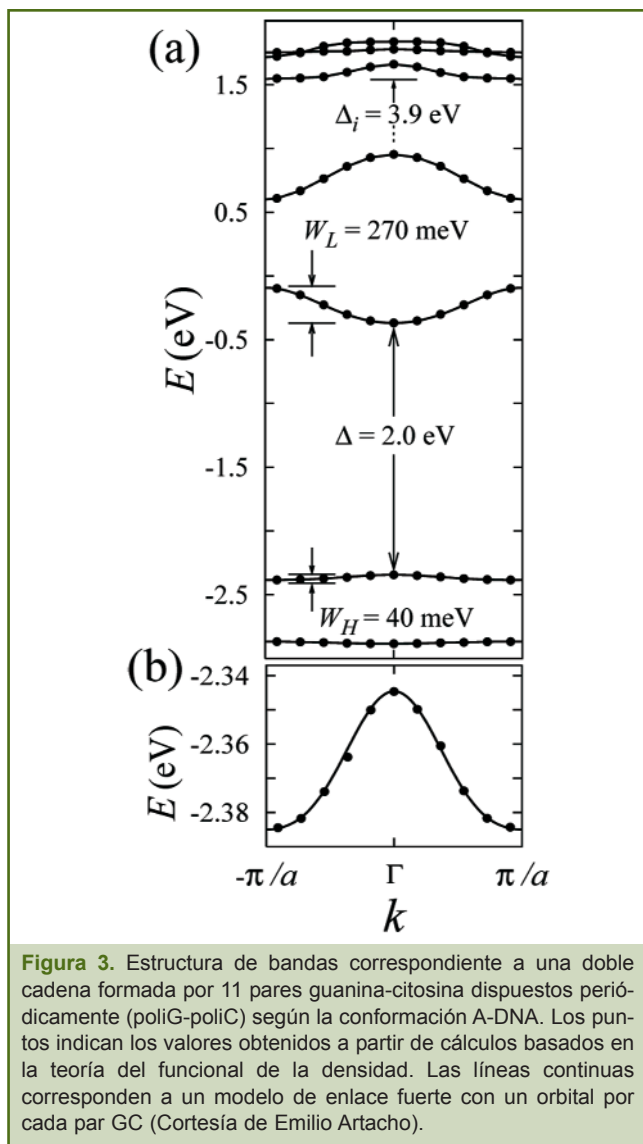
### Propiedades de transporte en cadenas de ADN

La posibilidad de que el ADN pudiera transportar carga eléctrica fue ya sugerida a principios de los años 60, a la vista de la estructura espacial de la doble hélice [21]. En efecto, en dicha estructura los pares de bases purina-pirimidina, unidos entre sí mediante puentes de hidrógeno, se orientan de forma prácticamente perpendicular a las moléculas de desoxirribosa que, unidas al grupo fosfato, configuran los posibles esqueletos mostrados en la Fig. 2 para la doble hélice.

De este modo, los pares de bases vecinos quedan orientados de forma paralela y esta orientación facilita el posible salto de portadores de carga deslocalizados, asociados a los orbitales moleculares de tipo  $\pi$  presentes en los heterociclos de las bases nitrogenadas. En efecto, las propiedades electrónicas de algunas moléculas de ADN medidas en esa época sugerían un comportamiento semiconductor, con una anchura de la banda prohibida del orden de 1 eV [22]. Sin embargo, las enormes dificultades técnicas asociadas a la medida y caracterización de estas muestras biológicas no permitían confiar plenamente en la validez de estos resultados. A fin de dilucidar las propiedades de transporte eléctrico de las cadenas de ADN era necesario, por un lado, alcanzar un conocimiento adecuado de su estructura electrónica, y por otro, desarrollar las técnicas experimentales de medida a fin de poder discriminar las propiedades intrínsecas del ADN de aquellas debidas a la presencia de los contactos y las interacciones de la molécula con el medio.

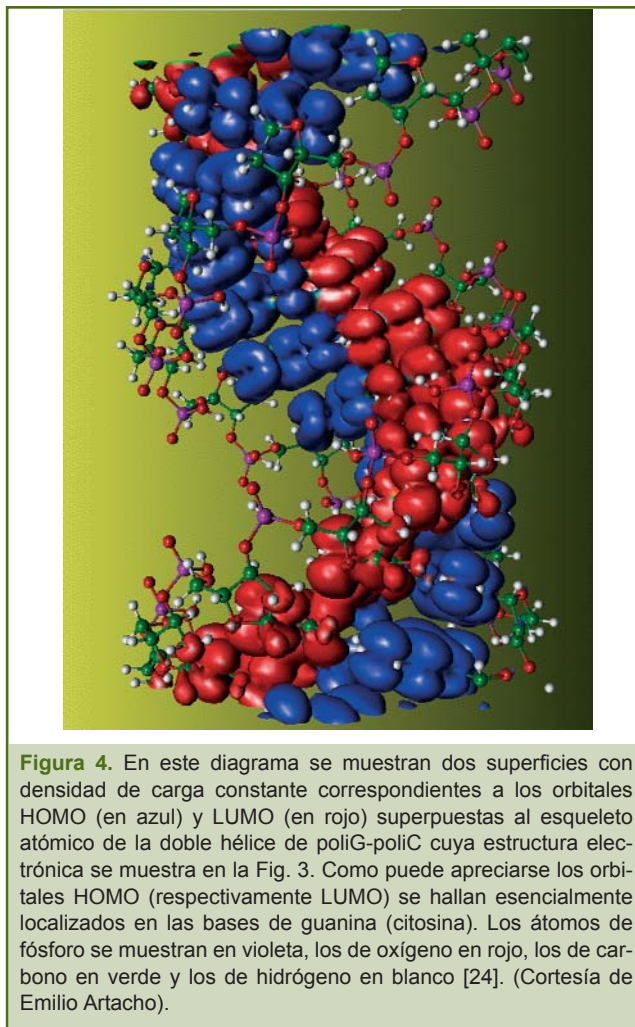
Gracias a los avances logrados en los equipos y técnicas de computación, durante la última década se han efectuado estudios detallados de la estructura electrónica de pequeñas cadenas de ADN a partir de técnicas basadas en primeros principios [23]. Estos cálculos suelen incluir de 10-30 pares de bases en la celda unidad (entre 250 y 700 átomos en total) en condiciones de deshidratación completa (conformación A del ADN, véase la Fig. 2).

En la Fig. 3 se muestra un ejemplo representativo de algunos resultados obtenidos en dichos estudios [24]. En la Fig. 3a se muestra la estructura electrónica de un oligonucleótido formado por el apilamiento de pares de guanina-citosina. Dicha estructura está caracterizada por la presencia



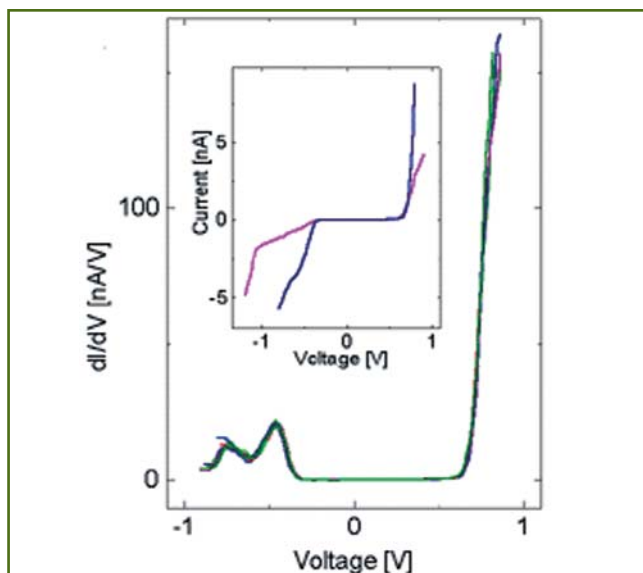
de dos bandas estrechas en las proximidades del nivel de Fermi, separadas por un intervalo prohibido de 2 eV. La banda más estrecha, centrada en  $E = -2.36$  eV, (mostrada en mayor detalle en la Fig. 3b) corresponde al orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO), que está asociado a las guaninas (dichos orbitales se ilustran en azul en la Fig. 4), mientras que la banda centrada en torno a  $E = -0.25$  eV corresponde al orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO) y está asociado a las citosinas (mostrados en rojo en la Fig. 4).

A la vista de estos resultados parece que el mecanismo de conducción más probable para este tipo de cadenas sea debido al movimiento de huecos originados en las bases de guanina (que es la base nitrogenada con el potencial de ionización más bajo). Análogamente, el movimiento de electrones



a través de las bases de timina (que posee el potencial de ionización más alto) parece ser el mecanismo de conducción más probable en el caso de cadenas de poliA-poliT. En efecto, medidas experimentales de las curvas de corriente-voltaje en cadenas de ADN sintético compuestas por treinta pares de bases G-C indican claramente un comportamiento semiconductor, con un intervalo para la banda prohibida del orden de 1 eV, tal como se ilustra en la Fig. 5.

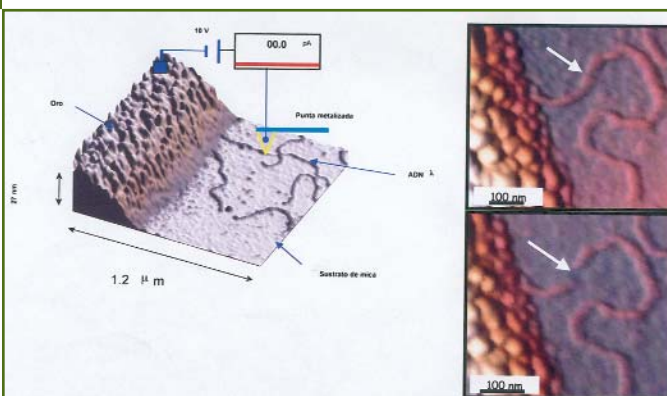
En el régimen de bajas tensiones, la resistencia está gobernada por el desajuste entre la función de trabajo del metal que forma el contacto y los niveles de energía de la molécula de ADN. La respuesta del sistema al aumentar progresivamente el potencial aplicado dependerá, en general, de la posición relativa del nivel de Fermi del contacto con respecto a los orbitales moleculares más próximos del ADN, de modo que cuando dichos niveles se alineen, se obtendrá un rápido incremento de la corriente. A pesar de que las curvas mostradas en la Fig. 5 indican con claridad un comportamiento semiconductor no podemos concluir que este sea el



**Figura 5.** Curvas de conductancia diferencial en función del voltaje aplicado medidas a 100 K y en condiciones de vacío ( $10^{-6}$  mbar) para varias cadenas de ADN sintético (poliG-poliC) constituidas por 30 pares de bases. La presencia de dos picos para tensiones negativas sugiere la posible presencia de bandas moleculares. En el recuadro se muestran dos curvas I-V representativas de dos estados conformacionales distintos para las moléculas [25].

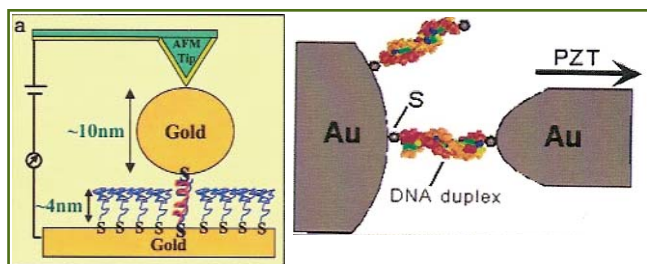
comportamiento general de las cadenas de ADN presentes en los sistemas biológicos. Por un lado, dichas cadenas son mucho más largas, y por otro lado las condiciones experimentales influyen mucho en las propiedades de transporte de carga en estas cadenas. En efecto, la eficacia de dicho transporte depende de forma muy marcada de factores tales como la interacción entre la molécula de ADN y el sustrato sobre la que ésta se asienta, del tipo y naturaleza de los contactos metálicos, del grado de hidratación de las muestras, de la distribución espacial de los iones positivos que estabilizan la carga negativa de los iones fosfato a lo largo de la cadena o del tipo y orden preciso de distribución de los nucleótidos presentes en el ADN. Como ejemplo ilustrativo de la gran influencia del entorno y las condiciones del montaje experimental en los valores obtenidos basta mencionar que, dependiendo de dichas condiciones, se han publicado resultados para muestras de ADN de origen biológico que arrojan valores para la resistividad eléctrica que barren un amplio abanico: desde valores típicamente metálicos ( $10^{-4} \Omega\text{cm}$  [26]), pasando por los de un semiconductor ( $>10^4 \Omega\text{cm}$  [27]), hasta valores típicos de un material aislante ( $>10^6 \Omega\text{cm}$  [28]). En la Fig. 6 se muestra el montaje experimental correspondiente a la medida de la conductividad eléctrica del ADN del bacteriófago lambda (cuya secuencia comple-

ta consta de 48502 pares de bases con una longitud total de  $16 \mu\text{m}$ ) y que parece mostrar un comportamiento aislante. Gracias a un buen número de estudios experimentales efectuados por diversos grupos a lo largo de la presente década ha quedado claramente demostrada la importancia de los contactos entre la cadena de ADN y los electrodos metálicos a fin de obtener medidas de transporte reproducibles y representativas de la muestra considerada. Los avances en ingeniería genética permiten actualmente sintetizar cadenas de ADN con grupos funcionales adecuados en los extremos de la cadena, tales como el grupo tiol (-SH), cuyo átomo de azufre forma un enlace robusto con los átomos de oro usualmente empleados en los electrodos. En la Fig. 7 se muestran un par de ejemplos ilustrativos de montajes experimentales basados en este tipo de contactos para la medida de la conductividad eléctrica en cadenas de ADN. En un caso (Fig. 7a) se recubre un sustrato de oro con monohebras de ADN sintético terminadas con un grupo  $\text{C}_3\text{H}_6\text{-SH}$  (propilolol) en uno de sus extremos (mostradas en azul en la figura). La hebra complementaria (mostrada en rojo) se conecta de forma análoga a una nanopartícula de oro que es arrastrada por la punta de un microscopio atómico de fuerzas hasta que se establece la conexión entre ambas hebras mediante el establecimiento de puentes de hidrógeno entre parejas de bases complementarias. De este modo la corriente que atraviesa la doble cadena de ADN puede medirse con gran pre-



**Figura 6.** Imagen tridimensional del contacto entre dos cadenas de ADN (procedentes de un bacteriófago lambda) y un electrodo de oro, obtenida mediante un microscopio atómico de fuerzas cuya punta metalizada permite medir la corriente que atraviesa la cadena de ADN al ir variando la distancia al contacto, tal como se ilustra esquemáticamente en la figura. En las imágenes de la derecha se muestran dos ampliaciones de la región del contacto en la que puede apreciarse la fragmentación de la cadena de ADN [28] (Cortesía de Julio Gómez-Herrero).

cisión [29], obteniéndose curvas características de corriente-voltaje que muestran un comportamiento semiconductor con una anchura variable del intervalo prohibido, tal como se ilustra en la Fig. 8a.



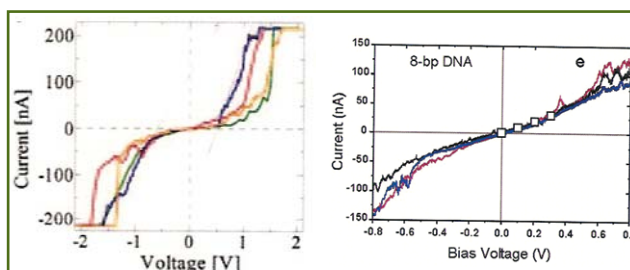
**Figura 7.** (a) La corriente a través de una doble cadena de ADN se mide mediante un microscopio atómico de fuerzas de cuya punta metalizada pende una nanopartícula de oro. Una de las hebras de la molécula de ADN se conecta, mediante un enlace tiol, a dicha nanopartícula, mientras que la otra hebra se halla conectada, mediante el mismo tipo de enlace, al sustrato metálico cerrando el circuito [29]. (b) La corriente a través de un oligonucleótido tiolado en sus extremos se mide mediante un microscopio túnel de barrido, cuya punta (a la derecha en la figura) se ha movido previamente, controlada por un transductor piezoeléctrico (PZT), de tal modo que las moléculas de ADN puedan encajar entre dicha punta y el nanocontacto de la izquierda formando una unión molecular, que cierra el circuito mediante el establecimiento de sendos enlaces de tipo tiol [30].

En otro caso se ha logrado medir la corriente eléctrica a través de una sola molécula de ADN conectada mediante enlaces tiol a contactos de oro en ambiente líquido, tal como se ilustra en la Fig. 8b. Se trata, sin duda, de un resultado realmente notable con vistas al estudio de las propiedades físicas del ADN en condiciones fisiológicas, y que muestra curvas de corriente-voltaje con un comportamiento típicamente óhmico para cadenas periódicas cortas (8 pares de bases) cuando se aplican tensiones inferiores a los 0.5 V, tal como se muestra en la Fig. 8b.

Sin embargo, debemos tener presente que en condiciones fisiológicas el ADN se encuentra a una temperatura de unos 300 K [31]. A la vista de la pequeña anchura de las bandas mostradas en la Fig. 2 parece claro que el papel de las fluctuaciones térmicas de los distintos elementos estructurales presentes en el ADN, y en especial la influencia de dichas oscilaciones en la posición relativa de los pares de bases a lo largo de la cadena, debería ser incluido explícitamente en el desarrollo de una teoría del transporte realista para estos sistemas [32]. En efecto, estudios teóricos recientes sobre el papel del acoplamiento electrón-fonón en cadenas de ADN sintético indican que, de los distintos modos normales de vibración que pueden considerarse en el estudio dinámico de los pares de bases (y que se ilustran en la Fig. 9), es el asociado a la compresión/estiramiento de los puentes de hidrógeno entre pares de bases complementarias el que juega un papel más relevante en el transporte de carga, tanto para cadenas poliG-poliC como poliA-poliT [33].

En resumen, la corriente medida a lo largo de una cadena de ADN proviene del movimiento de portadores de carga a tra-

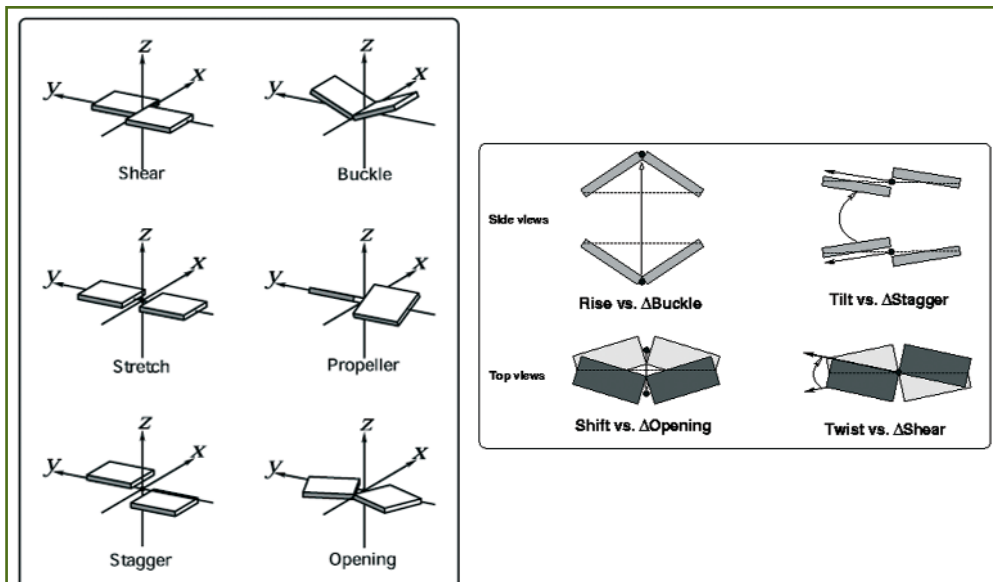
vés de pares de bases contiguos. Dicha transferencia de carga puede efectuarse, bien mediante una serie de saltos activados térmicamente (transporte incoherente), bien por medio de efecto túnel resonante (transporte coherente). Este último mecanismo se supone que es el predominante a bajas temperaturas, en particular en el caso de polinucleótidos sintéticos, en el que las bases están ordenadas periódicamente. ¿En qué medida se verá modificado este escenario en muestras de ADN de origen biológico, en los que las bases aparecen formando una secuencia irregular?



**Figura 8.** (a) Curvas I-V obtenidas para una doble hebra formada por 26 pares de bases que siguen una secuencia aperiódica unida a contactos metálicos de oro según el montaje mostrado en la Fig. 7a. Las diversas curvas mostradas corresponden a series de medidas en las que se ha variado tanto el tamaño de la nanopartícula de oro como las puntas empleadas, a fin de ilustrar la reproducibilidad de los resultados [29]. (b) Curvas I-V obtenidas para tres uniones moleculares del tipo mostrado en la Fig. 7b, formadas por cadenas de ADN de doble hebra cuya secuencia viene dada por 5'-(GC)<sub>4</sub>-3'. Los recuadros indican los valores medios obtenidos a partir del análisis estadístico de 500 medidas análogas, y que confirman que el comportamiento lineal observado es representativo del sistema [30].

## El papel de las correlaciones

De acuerdo con el esquema conceptual introducido por Anderson [34] la ausencia de orden periódico en la secuencia de nucleótidos correspondientes a las regiones codificadoras del genoma sugiere una tendencia a la localización de los estados electrónicos en las mismas. Sin embargo, la ausencia de periodicidad no implica necesariamente la ausencia de orden, tal como puso de relieve el estudio del modelo de dímeros aleatorios, propuesto para explicar la elevada conductividad eléctrica de ciertos polímeros (como el policacetileno o la polianilina). En efecto, dichos estudios destacaron la importancia de la noción de orden correlacionado en el análisis de las propiedades físicas de estos sistemas, poniendo de manifiesto que la presencia de defectos distribuidos de forma aleatoria en una cadena no impide la aparición de ciertos fenómenos de resonancia entre los niveles de energía asociados a dichos defectos, capaces de dar lugar a la formación de pequeñas bandas de estados deslocalizados [35].

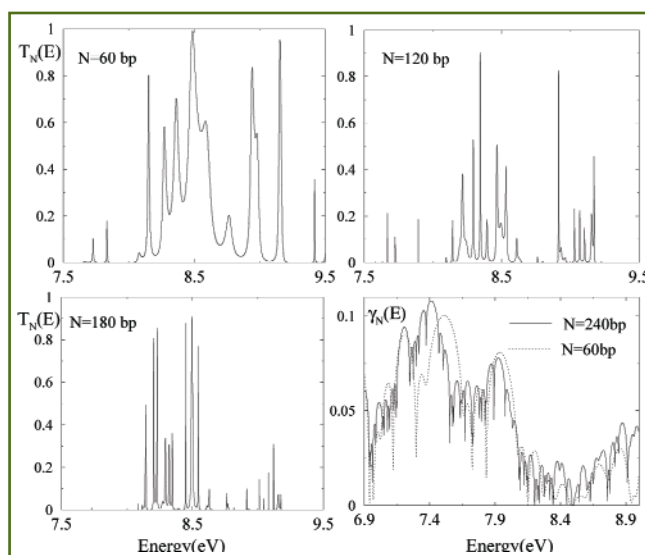


**Figura 9.** Modos normales de vibración de los pares de bases en la doble cadena de ADN. Los seis modos de la izquierda muestran los grados de libertad de las dos bases entre sí, mientras que los seis modos de la derecha muestran los grados de libertad de las parejas de Watson-Crick moviéndose como un todo. (Cortesía Jewgeni Starikow).

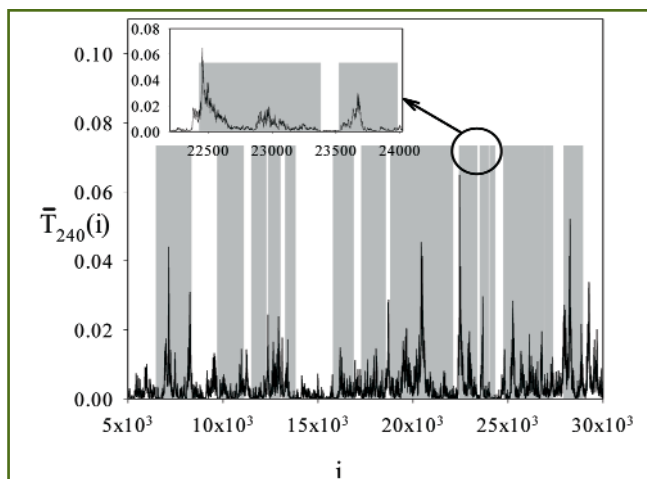
Este mecanismo físico se ve notablemente amplificado si los defectos se introducen en el sistema de manera que su distribución espacial obedezca la existencia de correlaciones de largo alcance. En particular, la presencia de estados deslocalizados debido a este fenómeno ha sido demostrada teóricamente en sistemas que poseen una simetría de autosemejanza, en virtud de la cual un patrón estructural del sistema a una escala dada se reproduce esencialmente a todas las escalas, como es el caso de los fractales o las superredes de Fibonacci [36]. En este sentido, resulta interesante plantearse el estudio de polinucleótidos en el que dos tipos distintos de nucleótidos se disponen siguiendo la regla de inflación característica de la secuencia de Fibonacci  $G \rightarrow GC$  y  $C \rightarrow G$ , dando lugar a la serie de oligonucleótidos  $G, GC, GCG, GCGGC, GCGGCGCG, GCGGCGCGGCGGC, \dots$  De este modo, la relación entre la presencia de correlaciones de tipo autosemejante y las propiedades de transporte electrónico ha sido recientemente analizado para cadenas de ADN sintético, confirmando que la presencia de dichas correlaciones aumenta significativamente la eficacia en el transporte de carga a través de los mismos [37]. Los avances en la ingeniería genética hacen, en principio, posible la síntesis de tales polímeros en el laboratorio, si bien parece que hasta la fecha no se ha efectuado ningún estudio sistemático de las propiedades de transporte de los mismos.

En este sentido resulta interesante constatar que la presencia de resonancias debidas a las correlaciones de largo alcance en cadenas de ADN puede traducirse en la aparición de

canales estrechos de conducción de la corriente eléctrica en torno a ciertas energías de resonancia, tal como se ilustra en la Fig. 10. Como puede apreciarse, algunos de los picos presentes en el coeficiente de transmisión para cadenas cortas subsisten al incrementar paulatinamente el tamaño de la misma, sugiriendo la posible presencia de estados deslocalizados para valores muy particulares de la energía. Dicho escenario se confirma al considerar la longitud de localización de dichos estados, que toma valores superiores al propio tamaño del sistema para un pequeño intervalo de energías situado en torno a los 8.5 eV (panel inferior derecho de la Fig. 10).



**Figura 10.** Coeficiente de transmisión de un portador de carga en función de la longitud  $N$  (expresada por el número de pares de bases, bp) a lo largo de cadenas ordenadas según la secuencia de aparición de los pares de bases en el cromosoma 22 (NT011520) del genoma humano (iniciada a partir de la posición 1500 de la secuencia completa). En el panel inferior derecho se muestra el recíproco de la longitud de localización, que muestra la presencia de estados deslocalizados para valores de la energía próximos a los 8.5 eV [38] (Cortesía Stephan Roche).



**Figura 11.** Comparación entre el coeficiente de transmisión promedio (tomado sobre intervalos de 240 pares de bases) y el carácter codificador (las zonas sombreadas corresponden a secuencias codificadoras) de una región del cromosoma 3 de la levadura de la cerveza comprendida entre los nucleótidos 5000 y 30,000. (Cortesía de Chi-Tin Shih) [39].

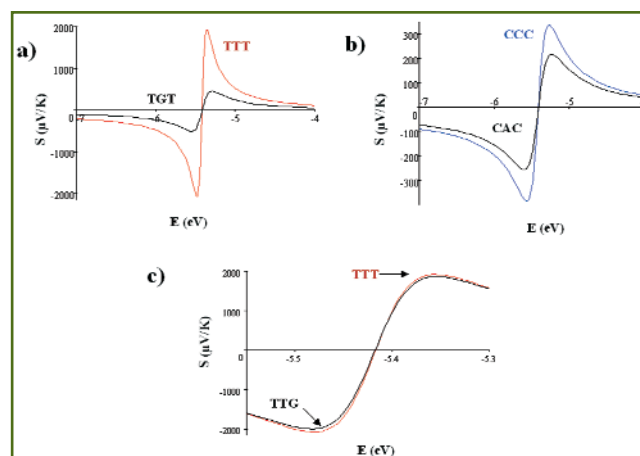
La posible relación entre las propiedades de transporte y el carácter codificador (o no) de una porción del genoma ha sido estudiada también, con vistas a estimar la posible funcionalidad biológica de dicho transporte. Un resultado prometedor en este sentido se muestra en la Fig. 11, en la que se puede apreciar una clara correlación entre la presencia de valores (relativamente) elevados del coeficiente de transmisión y el carácter codificador de la secuencia considerada (zonas sombreadas) en una porción del cromosoma 3 de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* [39].

Estudios recientes (y controvertidos) [40] sobre las propiedades magnéticas de muestras de ADN biológico, parecen indicar la existencia de corrientes a escala micrométrica, que, en caso de confirmarse, avalarían la presencia de estados deslocalizados en dichos sistemas. Por otra parte, se ha confirmado la transferencia de carga a través de cadenas cortas de ADN formadas por 26 pares de bases dispuestas de forma no periódica, cuyas curvas I-V muestran la presencia de corrientes de intensidad superior a los 220 nA bajo una diferencia de potencial de 2 V (véase la Fig. 8a) [29]. Estos resultados abren nuevas esperanzas para la posible utilización de pequeños fragmentos de ADN en el diseño de hilos conductores a escala nanométrica, con vistas a explotar sus notables capacidades de autoensamblado [41].

### Nanodispositivos termoeléctricos basados en ADN

La medida de la corriente eléctrica producida en un material cuando se establece un gradiente de temperaturas entre sus

extremos puede aportar información relevante sobre sus propiedades de transporte electrónico y, en particular, sobre su estructura electrónica en torno al nivel de Fermi. Con el propósito de evaluar la importancia relativa del efecto termoeléctrico en materiales orgánicos de interés biológico, Poler y colaboradores determinaron la tensión termoeléctrica generada en una película de guanina extendida sobre grafito haciendo uso de un microscopio de efecto túnel adaptado a tal efecto [42]. El signo del coeficiente Seebeck obtenido ( $S \approx 20 \mu\text{VK}^{-1}$  a temperatura ambiente) reveló una conducción debida al movimiento de portadores de carga positivos. El valor de su magnitud sugiere que, entre las diversas especies moleculares de interés con vistas a su posible uso en dispositivos termoeléctricos, los nucleótidos y sus posibles asociaciones químicas en forma de polímero, podrían ser consideradas como potenciales candidatos.



**Figura 12.** Coeficiente Seebeck a temperatura ambiente en función de la posición del nivel de Fermi para distintas ternas de bases de ADN conectadas a contactos metálicos de platino. Los distintos codones pueden caracterizarse tanto por la intensidad relativa de la corriente termoeléctrica producida como por los valores de las energías de resonancia a las cuales se obtienen los picos de dicha corriente [45].

Por otra parte, medidas de las curvas de corriente-voltaje efectuadas en cadenas de ADN sintético compuestas por varios millares de pares de bases indican un comportamiento tipo n para cadenas de poliA-poliT, mientras que el comportamiento es de tipo p para cadenas de poliG-poliC [43]. De este modo, es posible pensar en la posible asociación de ambos tipos de cadenas (tanto en serie como en paralelo) para construir células termoeléctricas de tamaño molecular. Dicha posibilidad ha sido recientemente analizada considerando la dependencia del coeficiente Seebeck de diversos nucleótidos conectados a distintos tipos de contactos (platino, grafeno, cristales de guanina) en función de la posición relativa del nivel de Fermi con respecto al nivel correspon-

diente a dichos contactos [44]. Además, el estudio comparativo de la potencia termoeléctrica correspondiente a oligonucleótidos de longitud creciente ha mostrado la posibilidad de obtener una señal característica en la respuesta termoeléctrica para las distintas ternas de bases codificadoras (codones) en el genoma humano con vistas a su posible aplicación en la lectura informatizada de secuencias de ADN (firma termoeléctrica), tal como se ilustra en la Fig. 12. [45]

## Conclusiones

A la vista de los resultados presentados, la investigación sobre la naturaleza de las excitaciones elementales en ácidos nucleicos y sus propiedades de transporte asociadas, promete brindar un campo fértil en el estudio de la materia y los procesos característicos de los sistemas biológicos durante los próximos años. En este sentido, sería muy interesante analizar, tanto teórica como experimentalmente, el papel de los distintos tipos de correlaciones observadas en las cadenas de ADN de interés biológico en sus propiedades de transporte, tanto térmico como electrónico, a fin de dilucidar su posible papel en algunas de las funciones específicas de los ácidos nucleicos en el metabolismo de los seres vivos. Por otra parte, las propiedades eléctricas del ADN pueden resultar muy útiles con vistas a posibles aplicaciones tecnológicas. En efecto, la propiedad de autoensamblado, inherente a la propia estructura de la doble hélice, permite pensar en su utilización como molde para la confección de nanocircuitos, e incluso en su posible empleo como un componente de los mismos. En el campo de la biotecnología, la dependencia de la conductividad eléctrica y/o termoeléctrica con el tipo de orden presente en la secuencia de las bases abre las puertas al posible diseño de tests genéticos no invasivos, y en los que no sea tampoco necesario el uso de marcadores biológicos. En este contexto, el desarrollo de una teoría general de los sólidos aperiódicos, capaz de aportar los métodos y conceptos necesarios para comprender en profundidad las bases físicas de los fenómenos biológicos que tienen lugar en las complejas macromoléculas de interés biológico, como el ADN o las proteínas constituirá, sin duda, uno de los objetivos más apasionantes de la biofísica de la materia condensada durante el siglo XXI.

## Agradecimientos

Es para mí un placer agradecer a Stephan Roche su continuada colaboración en este campo de investigación así como sus múltiples comentarios y sugerencias, agradecimiento que se hace extensivo a Emilio Artacho, Julio Gómez-Herrero, Victoria Hernández, Eloísa López, Miguel Sancho, Chi-Tin Shih y Jewgeni Starikov por su interés en este artículo, por sus útiles sugerencias y, en su caso, por brindarme varias de las figuras que lo ilustran. Este trabajo

ha sido patrocinado por la Universidad Complutense de Madrid mediante el Proyecto PR27/05-14014-BSCH

## Notas y Referencias

- [1] E. SCHRÖDINGER, Cambridge University Press, New York, 1945. Existe traducción española, ¿Qué es la vida? Ediciones Orbis, Barcelona 1986.
- [2] Op. Cit. Pg. 16-17.
- [3] Op. Cit. pg. 85
- [4] R. E. FRANKLIN Y R. G. GOSLING, *Nature* **171**, 740 (1953).
- [5] M. H. F. WILKINS, A. R. STOKES, Y H. R. WILSON, *Nature* **171**, 738 (1953).
- [6] J. D. WATSON AND F. H. C. CRICK, *Nature* **171**, 737 (1953).
- [7] L. PAULING Y R. B. COREY, *Nature* **171**, 346 (1953).
- [8] El lector interesado por los detalles históricos de este descubrimiento puede consultar los artículos de J. M. Sánchez Ron y P. García Barreno publicados en 50 Años de ADN. La doble hélice, P. García Barreno (director), Espasa Calpe, 2003, pgs. 21 y 61, respectivamente.
- [9] Una exposición pedagógica de la información cristalográfica contenida en esta imagen puede encontrarse en <http://www.pbs.org/wgbh/nova/photo51>.
- [10] Aspecto en el que se diferenciaría de las multicapas y superredes aperiódicas en las cuales también coexisten dos tipos de ordenamiento aunque a distintas escalas (periódico a la escala atómica en las capas constituyentes y aperiódico en el orden en el que dichas capas se disponen para formar la superestructura).
- [11] D. SHECHTMAN, I. BLECH, D. GRATIAS Y J. CAHN, *Phys. Rev. Lett.* **53**, 1951 (1984).
- [12] D. LEVINE Y P. J. STEINHARDT, *Phys. Rev. Lett.* **53**, 2477 (1984).
- [13] E. MACIÁ, *Revista Española de Física*, **12** (4) 20 (1998).
- [14] International Union of Crystallography, Report of the Executive Committee for 1991, *Acta Cryst.* **A48**, 922 (1992).
- [15] E. MACIÁ, *Rep. Prog. Phys.* **69**, 397 (2006).
- [16] M. V. VOLKENSHTEIN, *Biofísica*, Editorial Mir, Moscú 1985.
- [17] F. MONTERO Y F. MORÁN, *Biofísica. Procesos de Autoorganización en Biología*, Eudema Universidad, Madrid, 1992.
- [18] C. H. WADDINGTON, *Hacia una biología teórica*, Alianza Editorial, Madrid, 1976.
- [19] D. BOHM, Algunas observaciones sobre la noción de orden, en Ref. [18], pg. 215.
- [20] C. K. PENG *et al.* *Nature* **356**, 168 (1992); R. ROMÁN-ROLDAN, P. BERNAOLA-GALVÁN, J. L. OLIVER, *Phys. Rev. Lett.* **80**, 1344 (1998); *Revista Española de Física* **13**, (2) 33 (1999).
- [21] D. D. ELEY Y D. I. SPIVEY, *Trans. Faraday Soc.* **58**, 411 (1962).
- [22] J. DUSCHENE *et al.* *Nature* **188**, 405 (1960).
- [23] En este campo la participación de la comunidad científica española ha sido muy significativa, como lo demuestra la amplia aceptación internacional del programa SIESTA (<http://www.uam.es/siesta>)
- [24] E. ARTACHO, M. MACHADO, D. SÁNCHEZ-PORTAL, P. ORDEJÓN Y J. M. SOLER, *Molecular Phys.* **101**, 1587 (2003).
- [25] D. PORATH, A. BEZRYADIN, S. DE VRIES, Y C. DEKKER, *Nature* **403**, 635 (2000).
- [26] H. W. FINK Y C. SCHÖNENBERGER, *Nature* **398**, 407 (1999).
- [27] E. BRAUN, Y. EICHEN, U. SIVAN, Y G. BEN-YOSEPH, *Nature* **391**, 775 (1998).

- [28] P. J. DE PABLO, F. MORENO-HERRERO, J. COLCHERO, J. GÓMEZ-HERRERO, P. HERRERO, A. M. BARÓ, P. ORDEJÓN, J. M. SOLER Y E. ARTACHO, *Phys. Rev. Lett.* **85**, 4992 (2000).
- [29] H. COHEN, C. NOGUES, R. NAAMAN Y D. PORATH, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **102**, 11589 (2005). El procedimiento empleado por estos autores no permite determinar de forma siempre segura el número de cadenas de ADN que participan en la conducción a través de la nanopartícula de oro, ya que puede darse el caso de que esta nanopartícula enlace con varias a la vez. Por consiguiente, los valores de las corrientes medidas en estos experimentos deben considerarse como una cota superior.
- [30] B. XU, P. ZHANG, X. LI, Y N. TAO, *Nano Lett.* **4**, 1105 (2004).
- [31] En este artículo no tratamos el estudio de las vibraciones moleculares en el ADN, ni su marcada relación en los procesos de desnaturalización del mismo. Estos estudios, en los que se pone de manifiesto el importante papel de los procesos no lineales en los mecanismos de transporte térmico, suponen un importante campo de investigación de la física del ADN. Véase G. F. CALVO Y R. F. ÁLVAREZ-ESTRADA, *J. Phys. Condens. Matt.* **17**, 7755 (2005); S. CUENDA Y A. SÁNCHEZ, *Phys. Rev. E* **70**, 051903 (2004).
- [32] S. ROCHE, *Phys. Rev. Lett.* **91**, 108101 (2003).
- [33] E. B. STARIKOV, *Molecular Physics*, **101**, 3435 (2005).
- [34] P. W. ANDERSON, *Phys. Rev.* **109**, 1492 (1958). Una revisión documentada sobre el alcance y limitaciones del trabajo de Anderson puede encontrarse en E. Díez, A. Sánchez, y F. Domínguez-Adame, *Revista Española de Física*, **13** (4), 23 (1999).
- [35] D. H. DUNLOP, H. L. WU, Y P. PHILLIPS, *Phys. Rev. Lett.* **65**, 88 (1990); P. PHILLIPS Y H. L. WU, *Science* **252**, 1805 (1991); A. SÁNCHEZ, E. MACIÁ, Y F. DOMÍNGUEZ-ADAME, *Phys. Rev. B* **48**, 147 (1994); P. CARPENA, *et al. Nature* **418**, 955 (2001); *Nature* **421**, 764 (2003).
- [36] E. MACIÁ Y F. DOMÍNGUEZ-ADAME, *Electrons, Phonons, and Excitons in Low Dimensional Aperiodic Systems* (Colección Línea 300, Editorial Complutense, 2000).
- [37] S. ROCHE, D. BICOUT, E. MACIÁ Y E. KATS, *Phys. Rev. Lett.* **91**, 228101 (2003).
- [38] S. ROCHE Y E. MACIÁ, *Mod. Phys. Lett. B* **18**, 847 (2004).
- [39] C. T. SHIH, *phys. stat. sol. (b)* **243**, 378 (2006), *Phys. Rev. E* **74**, 010903 (R) (2006).
- [40] S. NAKAME *et al. Phys. Rev. Lett.* **94**, 248102 (2005), **95**, 189802 (2005); E. B. Starikov, *Phys. Rev. Lett.* **95**, 189801 (2005).
- [41] En este artículo nos centramos en las propiedades físicas del ADN de tipo biológico. Por ello no consideraremos en detalle los resultados obtenidos a este respecto a partir del estudio del M-ADN, en el que diversos iones metálicos (v.gr.  $Zn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ) se incorporan artificialmente a la estructura original del ADN a fin de mejorar apreciablemente su conductividad eléctrica. Véase A. RAKITIN *et al. Phys. Rev. Lett.* **86**, 3670 (2001); R. DI FELICE, A. CALZOLARI, Y H. ZHANG, *Nanotechnology* **15**, 1256 (2004).
- [42] J. C. POLER, R. M. ZIMMERMANN, Y E. C. COX, *Langmuir* **11**, 2689 (1995).
- [43] K. H. YOO *et al.*, *Phys. Rev. Lett.* **87**, 198102 (2001).
- [44] E. MACIÁ, *Nanotechnology* **16**, S254 (2005).
- [45] E. MACIÁ, *Rev. Adv. Mater. Sci.* **10**, 166 (2005).