

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DOCTOR  
*HONORIS CAUSA*

SERAFÍN FRAGA



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
Servei de Biblioteques



1500141720

LEGIT A LA CERIMÒNIA

ESTIDURA CELEBRADA

A LA SALA D'ACTES D'AQUEST RECTORAT

EL DIA 4 D'OCTUBRE DE L'ANY 1984

BELLATERRA, 1984



Il·lustració coberta:  
*La rosa silvestre de Alberta*

«... cuando no poseemos las cosas,  
usamos signos o signos de signos.»  
U. Eco, *Il nome della rosa*

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
Bellaterra (Barcelona)  
Servei de Publicacions  
Dipòsit Legal: B. 30.628-1984  
Producció i Impressió: Coordinadora Gràfica, S.A.  
Printed in Spain

PRESENTACIÓN DE  
SERAFÍN FRAGA

POR

JOSÉ FONT

Digníssimes Autoritats, Rector Magnífic,  
Apreciats Col·legues, Senyores i Senyors:

La imagen o signo del químico corresponde, muy probablemente, a la de un mago o alquimista rodeado de retortas, alambiques, tubos de ensayo y otros instrumentos más o menos sofisticados: elabora una pócima, con toda seguridad letal, y en el momento más inoportuno su experimento hará explosión.

Este signo es sólo una cara de la moneda: la faceta experimental. La otra cara es la faceta de elucubración o teórica. Ya Guillermo de Baskerville —personaje de ficción de Umberto Eco— lo reconoce al citar al primero de los experimentalistas, el franciscano Roger Bacon: «... él nos ha enseñado que algún día el plan divino pasará por la ciencia de las máquinas, que es magia natural y santa... y no debes inquietarte porque aún no existan (las máquinas), pues eso no significa que no existirán. Y yo te digo que Dios quiere que existan, y existen ya sin duda en su mente...».

Estos dos aspectos —el experimental y el teórico— han estado por lo general muy separados a lo largo de la historia de la humanidad. Los antiguos filósofos griegos dieron más énfasis a una explicación metafísica del mundo que les rodeaba que a la aplicación de procedimientos experimentales. La experimentación quedó relegada durante largos siglos a la categoría de arte; arte a menudo

oscuro, hermético y diabólico como el del alquimista. Para Tertuliano la química tiene sus orígenes en las enseñanzas de los ángeles caídos a sus concubinas humanas.

Sin embargo, la revolución científica iniciada en los siglos XVI y XVII y en especial por la aplicación del denominado método científico de otro Bacon (Francis) movió el fiel de la balanza, produciéndose desde entonces una búsqueda constante del concepto del mundo mediante experiencias o preguntas a la naturaleza. La explosión de los hechos experimentales ha sido enorme con todas las consecuencias de modificación —no me atrevo a decir elevación— de los niveles de vida.

Durante estos últimos centenares de años, las facetas experimental y teórica, por la propia esencia del método científico, han ido aparejadas. La Química es quizás uno de los ejemplos más elocuentes. La gran cantidad de hechos experimentales, con descubrimientos de nuevas sustancias y elementos, que se conocían hacia 1850 era ingente. Todo ello se realizó al intentar corroborar la hipótesis atómica de Dalton. Desde entonces el químico experimental y el teórico han ido creando al alimón un entramado de hechos e hipótesis concretadas en modelos teóricos que a su vez sugerían más experimentos y más descubrimientos.

El modelo estructural de Kekule, por ejemplo, llevó a una explosión de experimentación y desarrollo de nuevas sustancias y materiales, cuya onda expansiva nos afecta aún hoy en día.

Sin embargo, hacia 1900 se desconocía aún por qué determinados átomos y moléculas reaccionaban de un modo, mientras otros lo hacían de modo distinto. La explicación teórica vino dada por la elaboración de un modelo de átomo divisible, constituido por un núcleo de protones alrededor del cual giraban un enjambre de electrones. Esta parte externa del átomo, es decir el número y la distribución de los electrones, es la que explicaría el comportamiento químico de los elementos, sus afinidades o uniones. La química

quedaba reducida en este modelo planetario del átomo al conocimiento más periférico del mismo.

Este modelo atómico y molecular tenía la particularidad de que podía calcularse o predecirse teóricamente, especialmente desde que Erwin Schrödinger dejó de tratar al electrón como punto material tangible y, usando la mecánica ondulatoria, lo difuminó en el espacio cual cúmulo blanco y algodonoso.

Desde entonces los químicos pueden ser experimentales y empíricos con un cierto grado de arte y serendipidad y teóricos y calculadores con un cierto grado de «computer-adiction».

El Profesor Fraga pertenece a esta última categoría de químicos. No usan bata blanca, no manipulan productos químicos de olores nauseabundos y aspecto peligroso. Aparentemente con lápiz y papel pueden realizar su oficio.

Es evidente que el cálculo de las funciones matemáticas que utilizan los químicos cuánticos es enormemente complicado, habiéndose hecho posible sólo con el uso de ordenadores o computadoras. El avance de la química —cuántica o teórica— es paralelo pues al desarrollo de las distintas generaciones de ordenadores. El «signo» del químico cuántico ha cambiado con los tiempos: aquel pensador con pipa y cabellos más o menos desordenados, dejó paso a un individuo ajetreado caminando por los pasillos de las universidades con enormes paquetes de fichas perforadas bajo el brazo, y hoy nos ofrece la imagen del científico sentado frente a la pantalla de un terminal inteligente conectada a una potente CPU.

Como bien ha dicho el Profesor Fraga, es difícil distinguir entre investigación pura, aplicada o de desarrollo. La investigación es una trama de tejido intrincada y sutil que debe ir creciendo polidimensionalmente, y con un fuerte grado de «feed-back». ¿Hasta qué punto hubieran podido desarrollarse las primeras ideas de Werner Heisenberg, Louis Victor de Broglie, Erwin Schrödinger sin la

aparición de los rápidos sistemas de cálculo que significan los ordenadores? ¿Hasta qué punto no ha sido precisamente la necesidad del cálculo de las complicadas funciones matemáticas planteadas por físicos y químicos cuánticos lo que ha impulsado la fabricación de los ordenadores? ¿Hubieran aparecido éstos si no existiera la base teórica que posibilitó el diseño de semiconductores? ¿Existirían los chips y los circuitos integrados sin el soporte tecnológico experimental que permite obtener elementos como el silicio con grados de impureza controlados o sin el desarrollo de la polimerización fotoquímica de moléculas orgánicas?

Cualquier deficiencia en el sistema investigador produce unos «gaps» teóricos y tecnológicos que imposibilitan el desarrollo del entretejido que comentábamos más arriba. Lamentablemente, en este país este tipo de deficiencias o lagunas son corrientes: el apoyo a la investigación científica, si no nula, ha sido siempre escasa y mal planificada. Serafín Fraga fue objeto en su juventud de esta marginación.

Licenciado por la Universidad de Madrid en 1954, elaboró seguidamente su Tesis Doctoral con Pérez Masiá en el Instituto Rocasolano del CSIC. Fue una de las primeras Tesis en química cuántica de España: «Estudio semiempírico de la molécula de agua». Sin embargo los grupos formados alrededor de Octavio Foz y Antonio Rius Miró, dinamizadores del Rocasolano después de la debacle de las guerras europeas, se dirigían más bien a temas químico-físicos experimentales como la calorimetría, la catálisis o la termodinámica química. Por la misma época cristalizaban en Valencia, con Fernández Alonso, y en Valladolid, con Senent Pérez, Catedráticos en las respectivas Universidades desde 1945, grupos dedicados a los estudios químico cuánticos. Fernández Alonso bebió para ello en las fuentes de Daudel (París) y Coulson (Oxford) mientras Senent lo hizo también con Coulson. Fraga optó por la travesía del charco y a través de una beca de la Fundación Juan March realizó estudios post-doctorales con R.S. Mulliken en el Department of Physics de la Universidad de Chicago.

Todo investigador entiende que su trabajo es universal pero procura mantener sus raíces sociales. La llamada de la tierra es tan fuerte que, aún viendo de modo objetivo e intelectualmente riguroso que va probablemente a desperdiciar parte de su proyección internacional, regresa a sus orígenes para intentar sembrar su obra y ayudar a sus compatriotas. Serafín Fraga fue de esta clase de investigadores. Mantuvo durante un año su vinculación con España como colaborador científico del Instituto Rocasolano, pero la penuria de cálculo en nuestro país era tal que optó definitivamente por desarrollar su trabajo en el continente americano. De esta penuria de cálculo son testigos los investigadores que por aquel entonces iniciábamos nuestra labor aquí. Recuerdo cómo debían utilizarse los ordenadores de primera generación adquiridos por instituciones privadas, o incluso por el Ayuntamiento, a falta de infraestructura universitaria mejor.

Fue Canadá el país que dio cobijo a las aspiraciones de Fraga. En las tierras negras de sus llanuras, cubiertas por la naturaleza con el blanco manto de la nieve en invierno, y por el hombre con el verde y amarillo de sus sembrados en verano, Canadá ha cobijado a miles de seres procedentes de las diásporas que ocasionan las guerras, las rencillas políticas y las incomprensiones sociales. Bajo un clima riguroso han nacido ciudades y comunidades que sólo la utilización a fondo de los avances tecnológicos de este siglo permiten una vida social, cultural e investigadora de primera línea. Bien es cierto que en el caso de la soleada Alberta, donde la rosa de las praderas es su símbolo, la naturaleza ha sido generosa con su subsuelo. Sin embargo, el mérito de conseguir una de las primeras Universidades canadienses se debe a sus hombres, no al petróleo que fluye de sus entrañas. En otros lugares del mundo semejante riqueza no ha sido aprovechada del mismo modo por sus habitantes. En Edmonton y en su Universidad es donde Serafín Fraga ha desarrollado su principal actividad docente e investigadora.

La descripción del movimiento de los electrones alrededor de uno o más átomos es el problema fundamental a resolver en



la química cuántica. La base de esta descripción se sustenta en la mecánica cuántica que dualiza, en primer lugar, las partículas ligeras como entes materiales y como ondas. Esta dualización se debe a de Broglie. Schrödinger obtuvo una ecuación de onda independiente del tiempo para describir las situaciones de una partícula de masa  $m$  moviéndose en un campo de potencial tridimensional. La ecuación de onda de Schrödinger tiene unas soluciones definidas denominadas funciones de estado y que pueden calcularse con relativa facilidad para el caso del átomo de hidrógeno, es decir para un sistema unicéntrico monoeléctrico. Cualquier complicación a este sistema, por ejemplo átomos polielectrónicos o moléculas (es decir sistemas multicéntricos polielectrónicos) llevan a ecuaciones de imposible solución si no se efectúan simplificaciones.

Una parte muy importante de la investigación del Profesor Fraga ha consistido en la aplicación de estas simplificaciones para la resolución de sistemas sencillos, átomos o moléculas, y la consiguiente descripción de las configuraciones electrónicas y los cálculos de las energías de las funciones de estado que estuvieran de acuerdo con los hechos experimentales: fenómenos espectroscópicos, reactividades, enlaces químicos (distancias, ángulos, etc.)... Con el grupo de Chicago desarrolló el método extendido de Erich Hückel de todos los electrones de valencia utilizando el concepto de poblaciones sugerido por Mulliken en 1955. Ha sido también uno de los pioneros de los cálculos *ab initio*, en los que se utiliza el método del campo autoconsistente. Con este método, donde se usan términos, que para los legos tienen sólo el valor de signo, como teoría del campo autoconsistente no-relativístico, aproximación de la combinación lineal de orbitales atómicos, interacción de configuraciones, límite de Hartree-Fock, acoplamiento spin-órbita, conjunto de bases, etc., Fraga junto con Pople, Clementi, Huzinaga, Malli y otros estableció las bases para la descripción completa de la mayor parte de átomos de la Tabla periódica. En diez años publica más de cincuenta trabajos científicos y un libro sobre los sistemas polielectrónicos y en 1969 es nombrado «full professor» de la Universidad de Alberta.

Desde entonces su actividad investigadora no ha decrecido sino que se ha diversificado. Si la descripción de sistemas atómicos polieletrónicos es difícil, es evidente que la descripción rigurosa de moléculas, con los métodos de cálculo actuales, es aún imposible. Sin embargo la vida está soportada sobre moléculas compuestas de muchos átomos, a veces de cientos o miles de ellos como en el caso de las proteínas. El conocimiento exacto de las densidades electrónicas de estas moléculas y de las energías de los niveles electrónicos podría proporcionarnos explicación acerca de sus propiedades, forma y reactividad.

Existen varios caminos para llegar a este objetivo. Efectuar cálculos en moléculas de más reducido tamaño y extrapolar los resultados, introducir más simplificaciones en las bases de cálculo, aumentar progresivamente la potencia de cálculo de los ordenadores... o utilizar también progresivamente más tiempo, del asignado por las autoridades del centro, del computador en servicio.

Serafín Fraga en el decenio pasado, aparte de continuar la descripción de las propiedades e interacciones de elementos pesados como los lantánidos, los actínidos, los elementos de transición y los transactínidos, se ha preocupado también por las moléculas bioactivas, introduciendo simplificaciones que permiten un cálculo rápido de sus propiedades. La predicción teórica de los determinantes antígenos de una proteína, cuya exposición nos acaba de hacer, es un ejemplo de ello. Pero también se ha preocupado, en sus trabajos, de las interacciones entre las bases púricas y pirimidínicas componentes del DNA, de estudios de neuroquímica cuántica o de la simulación teórica del transporte de iones a través de los canales de una membrana. En este decenio ha publicado también una cincuentena de trabajos científicos y cinco libros que recogen sus dos vertientes de trabajo: los átomos y las biomoléculas.

Y no debe ser casualidad el interés de un científico por los temas de la vida. Serafín Fraga es un ser eminentemente vital, inquieto, como podemos constatar todos los que le conocemos. El hecho

mismo de este conocimiento se debe a la inquietud de Fraga. Al poco tiempo de residir en Edmonton, Fraga se dio cuenta de las perspectivas que ofrecía la Universidad de Alberta para la formación de los químicos españoles: buenos laboratorios, amplias facilidades de cálculo, excelentes profesores, becas... Mediante una carta dirigida a todas las Universidades españolas explicó estas perspectivas y abrió el camino para que muchos de nosotros efectuáramos estancias doctorales o post-doctorales en Edmonton. Podría citar nombres de la docena larga de investigadores que hemos pasado por los laboratorios de la Universidad de Alberta. Desde químicos teóricos a químico-físicos y químicos orgánicos. A los profesores de esta Universidad (Gunning, Strausz, Lown, Kopecky, Lemieux, Ayer, Masamune, etc.) debemos una gratitud especial. Pero sobre todo a Fraga pues su casa siempre ha estado abierta a todos nosotros. Sus atenciones han ido desde la asistencia inicial, propia de la llegada a un país extraño, hasta la rememoración de signos españoles, como las paellas preparadas por su esposa o los finos «cuvillo six o'clock» que nunca más hemos vuelto a probar.

Su conexión con el país no quedó sólo en la acogida de españoles en Edmonton. En sus viajes veraniegos siempre ha intentado sembrar sus conocimientos. Hacia los años 69-70 recaló en Barcelona y su cursillo de Química Cuántica puede considerarse el inicio de esta especialidad en Catalunya, hoy en día muy desarrollada como lo demuestra este acto y las Jornadas de Química Cuántica que tienen lugar simultáneamente.

Para Fraga los signos son evidentemente importantes: los nombres de pila de los pioneros de la química cuántica, Erich Huckel, Erwin Schrödinger y Werner Heisenberg han quedado permanentemente vivos en él a través de sus hijos.

Rector Magnífic, per a nosaltres el grau de Doctor Honoris Causa que, en reconeixement dels mèrits científics i humans, avui us demano per al Dr. Serafín Fraga és també tot un signe.

DE ÁTOMOS A BIOMOLÉCULAS  
Aspectos sociales de la investigación cuántica

por

SERAFÍN FRAGA

Dignísimas Autoridades, Rector Magnífico,  
Apreciados Colegas, Señoras, Señores:

Con emoción profunda recibo el nombramiento de Doctor Honoris Causa por la Universitat Autònoma de Barcelona. Honor, en mi opinión, muy por encima de mis modestos méritos.

Y quisiera aprovechar esta ocasión para, sin pretensiones de ninguna clase, discutir el tema general de la investigación cuántica, no tanto por su carácter fundamental, que todo el mundo reconoce, sino más bien por su importancia para la sociedad, tema sobre el que hasta ahora no se ha puesto ningún énfasis.

Es decir, me propongo hacer una apología, en el sentido clásico, de la utilidad de la química cuántica para la sociedad moderna. Lo intentaré, como es natural, desde una perspectiva personal, sobre la base de mi experiencia en el estudio de temas tan dispares como son la estructura atómica y el desarrollo de vacunas sintéticas. Experiencia, por cierto, compartida por todos los químicos teóricos.

Al cambiar la sociedad, sobre todo desde el principio de la llamada era atómica, y elevarse el nivel de sofisticación de la investigación y, por consiguiente, su costo, por cuya razón ha tenido que pasar a ser responsabilidad del estado, se ha planteado la pregunta de cuál es la función de la investigación en la sociedad moderna. En el ámbito de los órganos rectores, a cuyo cargo corren las decisiones económicas, la investigación ha de aparecer, muy probablemente, como una función más del estado, cuyos gastos han de ser justificados en función de su labor. Y como su componente formativa, en lo que se refiere a la preparación de la siguiente generación, quizás no constituye suficiente justificación de gastos tan elevados, se intenta encontrarla en resultados más tangibles, por cuya razón se procura dirigir la investigación hacia determinados campos o especialidades mediante la canalización de las correspondientes subvenciones. A este respecto se habla de investigación dirigida, con el énfasis, por supuesto, teniendo en cuenta los comentarios anteriores, en la investigación aplicada.

No quisiera que nadie pensase que estoy en contra de la investigación dirigida. Muy al contrario, y mi único propósito al centrar la discusión sobre este tema es el poner de relieve que existe el peligro, por ser cada campo de trabajo distinto, de que quien haya de tomar las decisiones ignore o rechace ciertas disciplinas, por no estar al corriente de sus posibilidades. Como puede ocurrir, por ejemplo, con la investigación cuántica, simplemente porque el uso de etiquetas, como son las de «pura» y «aplicada», cuando se habla de investigación, puede llevar a conclusiones falsas.

El objetivo final de la investigación es la búsqueda de la verdad, tal como se refleja en el lema —*Quaecumque vera*— de la Universidad de Alberta. Es, en fin, el saber, pero un saber como lo definió Marañón:

«Saber no es conocer las cosas, eternamente desconocidas en su profundidad, sino querer saberlas; un deseo inextinguible, pues, y no una posesión.»

Y si ésa es el ansia que impulsa al investigador, se puede decir, sin ninguna duda, que realiza investigación pura. Así, los estudios espectroscópicos de Catalán, hace cincuenta años, representan un claro ejemplo de investigación básica.

Sin embargo, al mismo tiempo, dicho trabajo constituye una investigación con aplicaciones, aunque tales aplicaciones no fuesen evidentes en aquel momento. Ésta es la situación más corriente, al menos en las ciencias, donde se puede decir, sin exageración, que, a su debido tiempo, toda la investigación tendrá aplicación práctica, de modo que la diferencia entre investigación pura y aplicada es temporal, dependiendo de si se piensa en resultados prácticos a largo o corto plazo, respectivamente, tal como pondré de manifiesto al describir mi propia experiencia.

Más de veinte años he invertido en llegar a obtener una descripción completa de los estados fundamentales de todos los átomos del sistema periódico y de la mayoría de sus iones, así como en los preparativos necesarios para predecir los niveles de energía de todos esos sistemas a un nivel de precisión comparable al de las medidas experimentales.

Para la producción en masa de resultados, que se requieren urgentemente, el método más adecuado es el de campo autoconsistente, con funciones numéricas (por razones económicas), seguido de un tratamiento de interacción de configuraciones, en el que la matriz de energía se construye con inclusión de la interacción electrostática, las correcciones de masa (específica y relativista), las contribuciones relativistas SL (correcciones de Darwin, interacción órbita-órbita e interacción de contacto de spin-spin electrónico), los acoplamientos de estructura fina (interacción de spin-órbita y dipolar de spin-spin electrónico) y las interacciones de estructura hiperfina (interacción con los momentos magnéticos nucleares dipolar y octopolar y con el momento eléctrico nuclear cuadrupolar).

El desarrollo de la formulación, la determinación de las funciones de onda que se han de utilizar, y la preparación de los correspondientes programas para ordenador ha constituido un trabajo de investigación pura. Pero ¿cuál es el interés de esta investigación? Puedo afirmar que existe un interés muy real, ya que la información sobre niveles energéticos es imprescindible para la interpretación de los espectros, de complicación extraordinaria en el caso de sistemas altamente ionizados, con que se enfrenta uno en la detección de impurezas en programas de investigación sobre fusión nuclear. De modo que, a partir de este momento, la investigación se transforma, de un modo natural y sin ninguna coerción, produciendo resultados de uso inmediato y en beneficio de la sociedad.

De hecho, existe una situación totalmente análoga, en cuanto a estos caracteres de ciencia pura y con aplicaciones, en la investigación cuántica en ciencias biológicas, un tema más atractivo incluso para el que no es profesional de la química cuántica, por cuanto que los resultados pueden afectar más directamente a su vida diaria.

El problema de las interacciones moleculares es de los más fascinantes en química teórica, tanto por su dificultad como por su importancia, por ser la base de todos los procesos químicos. Es éste un campo en el que se han realizado importantes avances teóricos, pero, desgraciadamente, su aplicación práctica, sobre todo cuando se trata de estudiar temas de interés real, como pueden ser las interacciones entre biomoléculas, es extraordinariamente costosa.

Hace algún tiempo desarrollé un método muy sencillo, que permite estudiar la interacción entre casi cualquier tipo de moléculas de un modo altamente eficiente, debido a que la energía de interacción se calcula directamente como suma de las energías de interacción entre los átomos de las dos moléculas consideradas y a que dichas contribuciones vienen dadas por una expansión  $1/R$ , con términos en  $1/R^1$ ,  $1/R^4$ ,  $1/R^6$  y  $1/R^{12}$ , cuyos coeficientes fueron determinados por parametrización a partir de resultados precisos de cálculos de campo autoconsistente.

Además no se requieren para estos cálculos ordenadores de gran capacidad ni rapidez. Pero si se dispone de un ordenador de capacidad apropiada es posible llevar a cabo cálculos para sistemas reales, ya sea en fase gaseosa, en solución o adsorbidos sobre una superficie. Baste con decir que el programa en uso en este momento en mi laboratorio permite estudiar la interacción entre dos sistemas A y B con la única restricción, si es que se puede hablar de restricción, de que  $10 N_A + 7 N_B < 750.000$ , donde  $N_A$  y  $N_B$  representan los números de átomos de A y B, respectivamente.

Y a título de ejemplo representativo de las posibles aplicaciones de este método quisiera discutir la predicción de los determinantes antigénicos de las proteínas de virus.

El virus, que consiste en un ácido ribonucleico o desoxirribonucleico en una cápsula proteínica, se fija a un receptor en la membrana de la célula, penetra en la misma y la induce a producir copias de sí mismo, hasta que la célula explota, con lo que dichas copias pueden infectar nuevas células. Este proceso es contrarrestado por el sistema inmunológico del organismo si ha estado expuesto previamente al mismo virus o ha sido inmunizado mediante una vacuna. En cualquiera de los dos casos, los linfocitos reconocen al virus y producen una respuesta inmunológica, que consiste en la proliferación de células plasmáticas que, a su vez, sintetizan anticuerpos, los cuales se fijan a puntos específicos del virus y lo neutralizan, impidiendo que pueda unirse a la célula.

La región de la proteína en la superficie del virus, que es reconocida por el linfocito y a la que posteriormente se une el anticuerpo, recibe el nombre de determinante antigénico, y el interés por conocer cuáles son los determinantes antigénicos de una proteína estriba en que polipéptidos con la misma secuencia que dichos determinantes pueden ser utilizados como vacunas sintéticas. De este modo se eliminan todos los problemas asociados con el uso de vacunas naturales (es decir, virus atenuados o inactivados), como

son la posibilidad de producir una infección, por mala preparación de la vacuna, y la necesidad de condiciones especiales para su almacenamiento, no siempre posible en ciertas partes del mundo.

En principio, es posible encontrar los determinantes antigénicos de una proteína mediante ensayos inmunológicos con polipéptidos sintéticos correspondientes a las distintas regiones de la proteína: dentro del marco general de este procedimiento habría que dividir la secuencia de la proteína en regiones de longitud arbitraria (con partes comunes o no), sintetizar, uno por uno, los polipéptidos correspondientes a dichas regiones, inyectarlos en animales de control, y proceder a llevar a cabo los ensayos inmunológicos pertinentes. Este método no es totalmente satisfactorio, en primer lugar, por la arbitrariedad mencionada anteriormente pero, sobre todo, y esto es lo fundamental, por ser costoso, incluso cuando se utilizan sintetizadores automáticos.

Aquí es donde interviene la química teórica. Se predijo, y se comprobó posteriormente, que los determinantes antigénicos deberían encontrarse en la superficie de la proteína, es decir, en contacto con el medio acuoso, con lo que el problema consiste en encontrar cuáles son las regiones en la superficie de la proteína, problema que se puede intentar resolver por medios teóricos, estudiando las interacciones que determinan la conformación espacial de la proteína.

Inicialmente se formuló un método totalmente empírico, basado en la suposición de que las interacciones hidrofílicas constituyen el factor predominante que decide cuál será la estructura terciaria de la proteína. Utilizando valores experimentales para los llamados factores hidrofílicos de los aminoácidos aislados, que reflejan su carácter hidrófilo/hidrófobo, se calcula el factor hidrofílico aproximado de cada residuo en la proteína considerada y la representación gráfica de estos valores, tomando las correspondientes posiciones de la secuencia en las abscisas, constituye el perfil hidrofílico de dicha proteína.

En este método se supone que aquellas regiones que están caracterizadas por una hidrofiliidad positiva se encuentran en la superficie de la proteína y, por lo tanto, coincidirán con los determinantes antigénicos de la misma o se hallarán junto a ellos. Esta predicción ha de ser confirmada, a continuación, por el procedimiento descrito anteriormente, pero la diferencia estriba en que, en este caso, sólo se han de sintetizar polipéptidos correspondientes a unas ciertas regiones de la proteína, con una reducción considerable de esfuerzo y costo.

La predicción, basada únicamente en consideraciones de hidrofiliidad, no es perfecta, con el resultado de que, aunque se consigue predecir cuáles son algunos de los determinantes, también suelen predecirse algunos que realmente no lo son y/o no se predicen todos los que lo son. El resultado es que, o bien se pierde un valioso trabajo experimental, o la descripción obtenida es incompleta.

No cabe duda de que la hidrofiliidad de los aminoácidos desempeña un papel fundamental en lo que a la estructura terciaria de la proteína se refiere, pero probablemente existen otros factores que pueden ser igualmente importantes. En particular, de inmediato se le ocurre a uno que las interacciones entre los aminoácidos de distintas regiones de la proteína también han de contribuir a que ésta adopte una cierta conformación espacial.

Existe una posibilidad de mejorar fácilmente el método descrito introduciendo estas consideraciones. Basta con llevar a cabo cálculos de las interacciones, utilizando la formulación ya mencionada, entre todos los pares de aminoácidos y definir, a partir de estos resultados, unos factores de reconocimiento para los aminoácidos aislados. Estos factores se pueden utilizar, como se hace con los de hidrofiliidad, para construir el perfil de reconocimiento de la proteína. Las zonas de valores altos en dicho perfil corresponden a aquellas partes de la secuencia donde abundan aminoácidos con tendencia a interactuar con otros aminoácidos, es decir, para reconocerlos. Es de esperar que dichas zonas se encontrarán en el

interior de la proteína y no en contacto con el medio acuoso. Y, viceversa, los mínimos en dicho perfil deberían corresponder a zonas de la secuencia con aminoácidos que no interaccionan de modo apreciable con otros, con el resultado de que probablemente dichas zonas aparecerán en la superficie de la proteína.

El uso conjunto de los perfiles de hidrofiliidad y de reconocimiento permite definir, de una forma semiempírica, un perfil compuesto, a partir del cual se obtiene una predicción mucho más correcta de los determinantes antigénicos de la proteína, en la que se han eliminado muchos de los determinantes falsos que se habrían predicho sobre la base exclusiva de la hidrofiliidad. La ventaja de este nuevo método estriba, precisamente, en que se reduce el trabajo de síntesis, pero hay que hacer constar que la predicción puede ser incompleta, por estar todavía basada sobre la correspondencia con zonas de hidrofiliidad positiva.

Indudablemente, gracias a la química cuántica, se ha dado un paso apreciable hacia la solución del problema, aunque el método siga siendo semiempírico. Pero, inmediatamente, se ve cuál es la forma correcta de enfocar el problema. ¿Por qué calcular las interacciones entre aminoácidos aislados? ¿No sería mucho más lógico calcular las interacciones entre los aminoácidos en la cadena proteínica y dejar que sean dichas interacciones las que decidan, bajo un criterio de energía mínima, su conformación espacial?

Esta idea ha sido incorporada en un programa, sencillo y eficiente, que simula la síntesis de una proteína o, si síntesis suena demasiado grandilocuente, que reproduce la construcción manual de una proteína con uno de esos modelos tan abundantes en los laboratorios de química orgánica. El programa va añadiendo, uno a uno, los aminoácidos de la proteína, empezando desde el extremo N, e intenta optimizar, en cada momento, la cadena construida hasta ese punto, por rotación alrededor de los enlaces asociados con cada unión peptídica, es decir, los enlaces  $C_{\alpha}-C'$ ,  $C'-N$ ,  $N-C_{\alpha}$ , y  $C_{\alpha}-C_{\beta}$ .

Aunque el programa sea eficiente, el tiempo de ordenador necesario para una optimización completa de una cadena proteínica puede ser considerable. Baste con recordar que una proteína de tipo medio puede tener del orden de 150 residuos, con más de 2.000 átomos, y que cada vez que se lleva a cabo una rotación alrededor de un enlace es necesario calcular las interacciones entre los átomos a un lado de dicho enlace con los átomos al otro lado del mismo. Por esta razón se han introducido diversas opciones, para poder llevar a cabo los cálculos a distintos niveles de sofisticación, pues en algunos casos puede no ser necesario llegar a una optimización total.

Se obtiene con este programa la estructura terciaria de la proteína, es decir, las coordenadas cartesianas de todos sus átomos, que pueden ser utilizadas, a continuación, para obtener una representación gráfica de la misma y determinar, ya sea gráfica o numéricamente, algunas de sus características. Por una parte, por ejemplo, se encuentran las regiones con conformación en hélice en  $\alpha$  así como las posiciones de las vueltas en  $\beta$ . Por otra parte, se calculan las distancias medias de todos los residuos al centro de masa de la proteína, con lo cual se obtiene información sobre los puntos donde se produce un cambio de dirección y, en particular, se localizan los puntos que se hallan más alejados del centro de masa y que, muy probablemente, se encontrarán en la superficie de la proteína.

Se dispone, pues, en este momento, de dos métodos totalmente independientes, con características y suposiciones diferentes: el primero, semiempírico (basado en el uso de los perfiles de hidrofili- cidad y de reconocimiento) y el segundo esencialmente teórico, que predice la conformación terciaria. Pues bien, sorprendentemente, si se tienen en cuenta estas consideraciones, los resultados obtenidos a partir de la estructura terciaria teórica, incluso cuando ha sido determinada a un nivel bajo de optimización, confirman las predicciones basadas en los perfiles de hidrofili- cidad y de reconocimiento. Por una parte, los puntos donde se detecta cambio de dirección en la cadena coinciden o se hallan muy próximos a aquellos puntos

de la secuencia caracterizados por un reconocimiento mínimo, puntos que, a su vez, suelen encontrarse en regiones de hidrofili-  
dad positiva. Y, por otra parte, dichas regiones suelen coincidir con  
zonas de carácter helicoidal o hallarse adyacentes a ellas, e incluir los  
puntos de vuelta en  $\beta$ .

Quisiera hacer resaltar que si se dispone de la potencia y tiempo  
de cálculo necesarios para determinar la estructura terciaria a un  
nivel alto de optimización no es necesario hacer uso de los perfiles  
de hidrofili-  
dad y reconocimiento. Pero el uso conjunto de ambos  
métodos permite obtener una información adecuada sobre las más  
importantes zonas de interés con un ahorro considerable de tiempo  
de cálculo, por ser suficiente, en dicho caso, determinar la estructura  
terciaria a un nivel bajo de optimización. Lo realmente importante  
es que dichas zonas corresponden a determinantes antigénicos, tal  
como se ha comprobado experimentalmente mediante la síntesis de  
los correspondientes polipépticos y los subsiguientes ensayos inmu-  
nológicos.

Y lo que era un trabajo de investigación pura —el estudio de las  
interacciones moleculares por métodos cuánticos— ha quedado  
transformado en un trabajo aplicado, con colaboración entre quími-  
cos teóricos e inmunólogos, en el que se estudian sistemas de tanto  
interés real como son la interleukina-2 humana, de importancia en  
relación con el SIDA, y los complejos de histocompatibilidad H-2K  
(de ratón) y HLA-A2 y HLA-B7 (humanos), cuya descripción  
llevará, posiblemente, a una comprensión de los problemas de  
rechazo de transplantes.

Pero no concluirá aquí el trabajo, pues con las estructuras  
terciarias determinadas teóricamente, se va a poder estudiar, también  
teóricamente, la interacción entre las cadenas de las inmunoglobuli-  
nas, las interacciones entre antígenos y anticuerpos y muchos casos  
más, todos los cuales proporcionarán una información vital sobre  
los procesos biológicos.

CURRICULUM VITAE

Prof. SERAFÍN FRAGA

- 11 Febrero 1931 Nacimiento en Madrid
- 1949-54 Licenciatura en Ciencias Químicas en la Universidad de Madrid
- 1954-57 Doctorado en Ciencias Químicas en la Universidad de Madrid
- 1958-61 Research Associate, Department of Physics, University of Chicago
- 1961-62 Colaborador científico, Instituto Rocasolano, C.S.I.C. (en excedencia desde 1962)
- 1961-62 Research Associate, Department of Chemistry, University of Alberta
- 1962-63 Assistant Professor, Département de Physique, Collège Militaire Royal de St.-Jean
- 1963-65 Assistant Professor, Department of Chemistry, University of Alberta
- 1965-69 Associate Professor, Department of Chemistry, University of Alberta
- desde 1969 Professor, Department of Chemistry, University of Alberta

### Distinciones

Becario de la Fundación March (1958)

## Asociaciones

Real Sociedad Española de Química  
Real Sociedad Española de Física  
Chemical Institute of Canada  
Canadian Association of Physicists  
Canadian Association of Theoretical Chemists  
International Society of Quantum Biology  
Association Canadienne-Française pour l'Avancement des Sciences

## Profesor invitado

Instituto Rocasolano, C.S.I.C., Madrid (1969-1970)  
Instituto de Química Orgánica, C.S.I.C., Barcelona (Enero 1970)  
Centro de Energía Nuclear, México (verano 1972)  
Instituto de Física, Universidad Nacional Autónoma de México,  
México (Agosto 1972)  
Instytut Fizyki, Uniwersytet Mikolaja Kopernika, Torun, Polonia  
(1978)  
II Escuela Latinoamericana de Química Teórica, Montevideo (1982)  
Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional  
de San Luis, Argentina (Septiembre 1983)  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos  
Aires (Septiembre 1983)  
IV Escuela Latinoamericana de Química Teórica, Caracas (1984)

## Conferencias plenarias

Gordon Conference on Theoretical Chemistry, New Hampshire  
(1966)  
2nd Canadian Symposium on Theoretical Chemistry, Montreal  
(1967)  
4th Canadian Symposium on Theoretical Chemistry, Vancouver  
(1971)  
V Congreso Internacional de Químicos Teóricos de Expresión  
Latina, Morelia, México (1974)

XII Congreso Internacional de Químicos Teóricos de Expresión Latina, Barcelona (1981)

XV Congreso Internacional de Químicos Teóricos de Expresión Latina, Viana do Castelo, Portugal (1984)

### Conferencias invitadas

Centre de Mécanique Ondulatoire Appliquée, París (Abril 1970)

Département de Chimie, Université de Montreal (Mayo 1982)

Departamento de Química, Universidad de la Habana (Octubre 1982)

Departamento de Química Física, Universidad de Valencia (Septiembre 1983)

Facultad de Física, Universidad de Santander (Octubre 1983)

Facultad de Química, Universidad de Oviedo (Octubre 1983)

### Comunicaciones invitadas

Chemical Institute of Canada Conference, Toronto (Junio 1982)

Conference on the Molecular Basis of Cancer, Buffalo (Junio 1984)

### Otras actividades

Organización, 1st Canadian Symposium on Theoretical Chemistry, Edmonton (1965)

### Lista cronológica de publicaciones científicas

#### *Libros*

1. 1968 S. Fraga y G. Malli, *Many-Electron System: Properties and Interactions*, W.B. Saunders Co., Philadelphia. XVI + 196 pp.

2. 1976 E. Fraga y S. Fraga, *Biomoléculas: Estudios Teóricos*, Editorial Alhambra, Madrid. XVI + 289 pp.
3. 1976 S. Fraga, J. Karwowski y K.M.S. Saxena, *Handbook of Atomic Data*, Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam. X + 554 pp. (2nd printing: 1979)
4. 1978 S. Fraga, K.M.S. Saxena y M. Torres, *Biomolecular Information theory*, Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam. X + 217 pp.
5. 1979 S. Fraga, K.M.S. Saxena y J. Karwowski, *Atomic Energy Levels: Data for Parametric Calculations*, Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam. X + 482 pp.
6. 1981 S. Fraga y J. Muszynska, *Atoms in External Fields*, Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam. X + 557 páginas.

#### Artículos

1. 1960 S. Fraga y R.S. Mulliken, «Role of Coulomb Energy in the Valence-Bond Theory», *Rev. Mod. Phys.*, 32, 254 (1960).
2. 1961 S. Fraga y B.J. Ransil, «Studies in Molecular Structure. III. Population Analyses for Selected First-Row Diatomic Molecules», *J. Chem. Phys.*, 34, 727 (1961).
3. 1961 S. Fraga y B.J. Ransil, «Studies in Molecular Structure. V. Computed Spectroscopic Constants for Selected Diatomic Molecules of the First Row», *J. Chem. Phys.*, 35, 669 (1961).
4. 1961 S. Fraga y B.J. Ransil, «Studies in Molecular Structure. VI. Potential Curve for the Interaction of Two Hydrogen Atoms in the LCAO MO SCF Approximation», *J. Chem. Phys.*, 35, 1967 (1961).
5. 1962 S. Fraga y B.J. Ransil, «Studies in Molecular Structure. VII. Limited Configuration Interaction for Selected First-Row Diatomic», *J. Chem. Phys.*, 36, 1127 (1962).

6. 1962 S. Fraga y B.J. Ransil, «Studies in Molecular Structure. VIII.  $\text{He}_2^{++}$  in the Single- and Many-Configuration LCAO MO SCF Approximation», *J. Chem. Phys.*, 37, 1112 (1962).
7. 1963 A. Pérez Masiá y S. Fraga, «Estudio Semiempírico de la Molécula de Agua», *Anales de la Real Sociedad Española de Física y Química* (Madrid), Ser. B59, 555 (1963).
8. 1963 F.W. Birss y S. Fraga, «Self-Consistent-Field Theory. I General Treatment», *J. Chem. Phys.*, 38, 2552 (1963).
9. 1964 S. Fraga y F.W. Birss, «Self-Consistent-Field Theory. II. The LCAO Approximation», *J. Chem. Phys.*, 40, 3203 (1964).
10. 1964 S. Fraga y F.W. Birss, «Self-Consistent-Field Theory. III. General Treatment for Excited States», *J. Chem. Phys.*, 40, 3207 (1964).
11. 1964 F.W. Birss y S. Fraga, «Self-Consistent-Field Theory. IV. LCAO Approximation for Excited States», *J. Chem. Phys.*, 40, 3213 (1964).
12. 1964 S. Fraga, «A Unified Treatment of Integrals for One-Electron Operators», *Can. J. Chem.*, 42, 2509 (1964).
13. 1964 S. Fraga, «Non-Relativistic Self-Consistent-Field Theory, I», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 2, 403 (1964).
14. 1964 S. Fraga, «Non-Relativistic Self-Consistent-Field Theory, II», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 2, 406 (1964).
15. 1964 S. Fraga, «Non-Relativistic Self-Consistent-Field Theory, III», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 2, 411 (1964).
16. 1964 R.E.D. McClung y S. Fraga, «Non-Relativistic Self-Consistent-Field Theory, IV», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 2, 416 (1964).
17. 1965 S. Fraga, «Improved Self-Consistent Configuration Interaction», *J. Math. Phys.*, 6, 18 (1965).
18. 1966 S. Fraga, «Méthode Généralisée de Variation, I», *Can. J. Phys.*, 44, 303 (1966).

19. 1966 S. Fraga, «Méthode Generalisée de Variation, II», *Can. J. Phys.*, 44, 307 (1966).
20. 1966 E.B. Priestley y S. Fraga, «Some Characteristic Values of Hartree-Fock Functions», *Can. J. Phys.*, 44, 1933 (1966).
21. 1966 G. Malli y S. Fraga, «Physical Properties of Many-Electron Atomic Systems Evaluated from Analytical Hartree-Fock Functions. I. Nuclear Magnetic Shielding Constants», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 5, 275 (1966).
22. 1966 G. Malli y S. Fraga, «Physical Properties of Many-Electron Atomic Systems Evaluated from Analytical Hartree-Fock Functions, II. Diamagnetic Susceptibilities», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 5, 284 (1966).
23. 1966 S. Fraga y F.W. Birss, «Self-Consistent-Field Theory for One-Electron Properties», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 5, 398 (1966).
24. 1966 S. Fraga y G. Malli, «Les Conditions d'Orthonormation dans la Methode de Champ Auto-Coherent», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 5, 446 (1966).
25. 1966 G. Malli y S. Fraga, «Physical Properties of Many-Electron Atomic Systems Evaluated from Analytical Hartree-Fock Functions, III. Electric Field Gradients and Quadrupole Coupling Constants», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 6, 54 (1966).
26. 1966 S. Fraga, G. Malli y C. Valdemoro, «Self-Consistent-Field Theory for Positive Ions», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 6, 122 (1966).
27. 1966 G. Malli y S. Fraga, «Physical Properties of Many-Electron Atomic Systems Evaluated from Analytical Hartree-Fock Functions», IV. Fermi Contact Interaction Term», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 6, 278 (1966).
28. 1966 G. Malli y S. Fraga, «Charge Densities at the Nucleus», *Can. J. Phys.*, 44, 3131 (1966).
29. 1967 G. Malli y S. Fraga, «Octopole Hyperfine Interactions Constants», *Can. J. Phys.*, 45, 219 (1967).

30. 1967 S. Fraga, «Comparación de los operadores F y R en la teoría de campo autoconsistente», *Anales de la Real Sociedad Española de Física y Química* (Madrid), Ser. A63, 1 (1967).
31. 1967 G. Malli y S. Fraga, «Physical Properties of Many-Electron Atomic Systems Evaluated from Analytical Hartree-Fock Functions, V. Magnetic Hyperfine Structure Constants», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 7, 75 (1967).
32. 1967 G. Malli y S. Fraga, «Physical Properties of Many-Electron Atomic System Evaluated from Analytical Hartree-Fock Functions, VI. Spin-Orbit Coupling Constants», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 7, 80 (1967).
33. 1967 S. Fraga y G. Malli, «Orbit-Orbit Interaction in Many-Electron Atoms», *J. Chem. Phys.*, 46, 4754 (1967).
34. 1967 C. Valdemoro y S. Fraga, «Comparative Study of Physical Properties of Some Isoelectronic Systems», *Can. J. Phys.*, 45, 2483 (1967).
35. 1967 G. Malli y S. Fraga, «Fine Structure Splitting in Many-Electron Atoms», *Anales de la Real Sociedad Española de Física y Química* (Madrid), Ser. A63, 329 (1967).
36. 1968 S. Fraga y C. Valdemoro, «Quantum Chemical Studies on the Submolecular Structure of the Nucleic Acids», *Structure and Bonding*, 4, 1 (1968).
37. 1968 C. Fisk y S. Fraga, «Slater-Condon Parameters Evaluated From Analytical Hartree-Fock Functions», *Can. J. Phys.*, 46, 1140 (1968).
38. 1968 R.P. Messmer y S. Fraga, «Orbitales y geminales naturales en moléculas diatómicas», *Afinidad*, 25, 183 (1968).
39. 1968 C. Valdemoro y S. Fraga, «La estructura de las bases púricas y pirimidínicas y el código genético», *Afinidad*, 25, 221 (1968).

40. 1968 C. Fisk, C. Valdemoro y S. Fraga, «Spin-Orbit Coupling in Some Positive Ions of Cr, Mn, and Fe», *J. Chem. Phys.*, 48, 2923 (1968).
41. 1968 J. Thorhallsson, C. Fisk y S. Fraga, «Spin-Orbit Coupling in Many-Electron Atoms», *J. Chem. Phys.*, 48, 2925 (1968).
42. 1968 J. Thorhallsson y S. Fraga, «Orbit-Orbit Interaction in Positive Ions of Transition Elements», *Can. J. Phys.*, 46, 1469 (1968).
43. 1968 J. Thorhallsson, C. Fisk y S. Fraga, «Physical Properties of Many-Electron Atomic Systems Evaluated from Analytical Hartree-Fock Functions, VII. Electric Dipole Polarizabilities», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 10, 388 (1968).
44. 1968 J. Thorhallsson, C. Fisk y S. Fraga, «Physical Properties of Many-Electron Atomic Systems Evaluated from Analytical Hartree-Fock Functions, VIII. The Use of Approximate Functions for Lowest and Excited States», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 11, 455 (1968).
45. 1968 J. Thorhallsson, C. Fisk y S. Fraga, «Physical Properties of Many-Electron Atomic Systems Evaluated from Analytical Hartree-Fock Functions, IX. Valence State Energies», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 12, 80 (1968).
46. 1968 C. Fisk y S. Fraga, «Slater-Condon Parameters for the Transition Elements Evaluated from Analytical Hartree-Fock Functions», *Can. J. Phys.*, 46, 2228 (1968).
47. 1968 J. Thorhallsson, C. Fisk y S. Fraga, «The Use of Atomic SCF Functions with Minimal Basis Sets», *J. Chem. Phys.*, 49, 1987 (1968).
48. 1969 C. Fisk y S. Fraga, «Slater-Condon Parameters for the Atoms Gallium to Krypton, Evaluated from Analytical Hartree-Fock Functions», *Can. J. Phys.*, 47, 637 (1969).
49. 1969 S. Fraga y J. Thorhallsson, «Electron Spin-Spin Contact Interaction in Many-Electron Atoms», *Phys. Rev.*, 178, 70 (1969).

50. 1969 C. Fisk y S. Fraga, «Atomic Radii», *Anales de la Real Sociedad Española de Física y Química* (Madrid), 65, 135 (1969).
51. 1969 S. Fraga, J. Thorhallsson y C. Fisk, «Hartree-Fock Atomic Parameters», *Can. J. Phys.*, 47, 1415 (1969).
52. 1969 J. Thorhallsson y S. Fraga, «Spin-Spin Coupling Constants in Many-Electron Atoms», *Anales de la Real Sociedad Española de Física y Química* (Madrid), 65, 195 (1969).
53. 1969 R. Carbo y S. Fraga, «AVE CI SCF Studies in Molecular Structure, I. Selection of Parameters», *Anales de Física* (Madrid), 65, 365 (1969).
54. 1970 S. Fraga y Y.G. Smeyers, «Simultaneous Multiconfigurational Self-Consistent Field Theory», *Anales de Física* (Madrid), 66, 259 (1970).
55. 1970 M. Melgarejo y S. Fraga, «Studies in the Electronic Structure of Conjugated Systems», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 17, 69 (1970).
56. 1970 R. Carbo y S. Fraga, «AVE CI SCF Studies in Molecular Structure, II. Small Polyatomic Molecules», *Anales de Física* (Madrid), 66, 271 (1970).
57. 1970 R. Carbo y S. Fraga, «AVE CI SCF Studies in Molecular Structure, III. Five-Membered Heterocycles with Nitrogen and Oxygen», *Anales de Física* (Madrid), 66, 401 (1970).
58. 1971 R. Carbo y S. Fraga, «The Electronic Structure of Aniline and Phenol», *Anales de Física* (Madrid), 67, 171 (1971).
59. 1971 K.M.S. Saxena, B.W.N. Lo y S. Fraga, «Electron Spin-Spin Contact Interaction in Atoms with  $f^n$  Configurations», *Can. J. Phys.*, 49, 2031 (1971).
60. 1967 E. Fraga y S. Fraga, «Estudios de Neuroquímica Cuántica», *Afinidad*, 28, 1157 (1967).

61. 1972 B.W.N. Lo, K.M.S. Saxena y S. Fraga, «Electron Spin-Spin Contact Interaction in Many-Electron Atoms», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 24, 71. (1972).
62. 1972 B.W.N. Lo, K.M.S. Saxena y S. Fraga, «Mass Variation and Darwin Relativistic Corrections in Many-Electron Atoms», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 24, 300 (1972).
63. 1972 B.W.N. Lo, K.M.S. Saxena y S. Fraga, «Electron Spin-Spin Contact Interaction and Mass-Variation and Darwin Relativistic Corrections in Isoelectronic Series», *Can. J. Phys.*, 50, 42 (1972).
64. 1971 S. Fraga, K.M.S. Saxena y B.W.N. Lo, «Hartree-Fock Values of Energies, Interaction Constants, and Atomic Properties for the Ground States of the Negative Ions, Neutral Atoms, and First Four Positive Ions from Helium to Krypton», *Atomic Data*, 3, 323 (1971).
65. 1972 B.W.N. Lo, K.M.S. Saxena y S. Fraga, «Complete Spin-Orbit Interaction in Many-Electron Atoms», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 25, 97, (1972).
66. 1972 K.M.S. Saxena, B.W.N. Lo y S. Fraga, «Complete Electron Spin-Spin Contact Interaction in Atoms with  $f^n$  Configurations», *Can. J. Phys.*, 50, 870 (1972).
67. 1972 B.W.N. Lo y S. Fraga, «Nuclear Mass Effect in Many-Electron Atoms», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 25, 391 (1972).
68. 1972 K.M.S. Saxena, B.W.N. Lo y S. Fraga, «Complete Orbit-Orbit Interaction in Many Electron Atoms», *J. Phys.*, B5, 768 (1972).
69. 1972 R. Carbo y S. Fraga, «AVE CI SCF Studies in Molecular Structure, IV. Six Membered Heterocycles with Nitrogen and Oxygen», *Anales de Física* (Madrid), 68, 21 (1972).
70. 1972 K.M.S. Saxena y S. Fraga, «Properties and Interactions of Lanthanides. Interactions with External Fields», *Can. J. Phys.*, 50, 1411 (1972).

71. 1972 S. Fraga y K.M.S. Saxena, «Hartree-Fock Values of Energies, Interaction Constants, and Atomic Properties for Excited States with  $p^n$  Configurations of the Negative Ions, Neutral Atoms, and First Positive Ions from Boron to Bromine», *Atomic Data*, 4, 255 (1972).
72. 1972 S. Fraga y K.M.S. Saxena, «Hartree-Fock Values of Energies, Interaction Constants, and Atomic Properties for Excited States with  $3d^n4s^0$  and  $3d^n4s^2$  Configurations of the Negative Ions, Neutral Atoms, and First Four Positive Ions of the Transition Elements», *Atomic Data*, 4, 269 (1972).
73. 1972 K.M.S. Saxena y S. Fraga, «Orbit-Orbit Interaction in Many-Electron Atoms», *Lietuvos Fizikos Rinkinyis*, 12, No. 6, 927 (1972).
74. 1972 K.M.S. Saxena y S. Fraga, «Electric Dipole Polarizabilities of Lanthanides and Actinides», *J. Chem. Phys.*, 57, 1800 (1972).
75. 1973 K.M.S. Saxena y S. Fraga, «Electronic Structure of the Transition Elements», *Can. J. Phys.*, 51, 644 (1973).
76. 1973 S. Fraga, K.M.S. Saxena y J. Karwowski, «Hartree-Fock Ionization Potentials of Atoms», *Can. J. Phys.*, 51, 2063 (1973).
77. 1973 S. Fraga, J. Karwowski y K.M.S. Saxena, «Hartree-Fock Values of Coupling Constants, Polarizabilities, Susceptibilities, and Radii for the Neutral Atoms Helium to Nobelium», *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, 12, No. 6, 467 (1973).
78. 1974 S. Fraga, «Electronic Structure of the Transactinides with  $6d^n7s^2$ ,  $7p^n$ , and  $9s^n$  Configurations», *Anales de Fisica (Madrid)*, 70, 249 (1974).
79. 1974 J. Karwowski y S. Fraga, «Matrix Elements for Many-Electron Atoms: Electrostatic Interaction Energies for One-Open Shell Configurations», *Can. J. Phys.*, 52, 238 (1974).

80. 1974 J. Karwowski y S. Fraga, «Nuclear-Mass Dependence of the Dirac-Breit-Pauli Hamiltonian», *Can. J. Phys.*, 52, 536 (1974).
81. 1974 S. Fraga y J. Karwowski, «Some Forgotten Terms of the Dirac-Breit-Pauli Equation», *Can. J. Phys.*, 52, 1045 (1974).
82. 1974 J. Karwowski y S. Fraga, «Electronic Structure of the Alkaline Metals: Lithium Series», *Acta Physica Polonica*, A45, 405 (1974).
83. 1974 J. Karwowski y S. Fraga, «State Functions for Many-Electron Atoms: Eigenfunctions of  $L^2$  and  $S^2$  for One Open Shell Configurations», *Can. J. Phys.*, 52, 1672 (1974).
84. 1974 J. Karwowski y S. Fraga, «State Functions for Many-Electron Atoms: Eigenfunctions of  $J^2$  and  $S^2$  for One Open Shell Configurations», *Can. J. Phys.*, 52, 1845 (1974).
85. 1974 S. Fraga y J. Karwowski, «Relativistic Treatment for Bound-State Atomic Energies», *Theor. Chim. Acta* (Berlín), 35, 183 (1974).
86. 1975 S. Fraga, K.M.S. Saxena, J. Karwowski y B. Bray, «Atomic Ionization Potentials Derived from Theoretical Calculations», *Can. J. Phys.*, 53, 2415 (1975).
87. 1975 J. Karwowski, K.M.S. Saxena y S. Fraga, «Fine Structure Intervals in Transition Elements», *Can. J. Phys.*, 53, 2421 (1975).
88. 1977 S. Fraga y K.M.S. Saxena, «Atomic Energy Levels Derived from Theoretical Calculations: Boron Isoelectronic Series», *Anales de Física*, 73, 303 (1977).
89. 1977 K.M.S. Saxena y S. Fraga, «Atomic Energy Levels Derived from Theoretical Calculations  $1s^2 2s^2 ns$  Series of Boron I», *Anales de Física*, 73, 294 (1977).

90. 1977 S. Fraga y K.M.S. Saxena, «Atomic Energy Levels Derived from Theoretical Calculations: Fine-Structure Splittings of the Terms of the Configuration  $1s^2 2s^1 2p^2$  of Boron through Neon VI», *Anales de Física*, 73, 306 (1977).
91. 1979 S. Fraga, «Schrodinger Local Energies», *Phys. Rev.*, A19, 31 (1979).
92. 1979 S. Fraga, «Semiempirical Prediction of Atomic Energy Levels», *Can. J. Phys.*, 56, 836 (1979).
93. 1980 S. Fraga, «Semiempirical Prediction of Electron Affinities», *Can. J. Phys.*, 58, 544 (1980).
94. 1981 S. Fraga, «Possible Interactions of Cyclobutadiene with By-products in Inert Matrix Isolation Studies», *Tetrahedron Lett.*, 22, 3343 (1981).
95. 1981 S. Fraga, «Lower Bounds for the Ground States of the He-Isoelectronic Series», *Can. J. Phys.*, 59, 1668 (1981).
96. 1981 S. Fraga, «Z-Dependence of Atomic Orbital Energies», *Anales de Física*, 477, 39 (1981).
97. 1982 S. Fraga, «A Semiempirical Formulation for the Study of Molecular Interactions», *J. Comput. Chem.*, 3, 329 (1982).
98. 1982 S. Fraga, «Molecular Associations and Reactions», en *Current Aspects of Quantum Chemistry*, ed. por R. Carbo. Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam, 313 (1982).
99. 1982 S. Fraga, «Theoretical Prediction of Protein Antigenic Determinants from Amino Acid Sequences», *Can. J. Chem.*, 60, 2606 (1982).
100. 1983 S. Fraga, «Recognition of Amino Acids in Solution», *J. Mol. Struct.-Theochem.*, 94, 251 (1983).
101. 1983 S. Fraga, «A Theoretical Simulation of Bulk Water», *Can. J. Phys.*, 61, 680 (1983).

102. 1983 S. Fraga, «Molecular Associations», *Comput. Phys. Commun.*, 29, 351 (1983).
103. 1983 S. Fraga, «A Theoretical Study of the Solvation Contribution to the Heat of Neutralization», *Anales de Física*, A79, 42 (1983).
104. 1983 S. Fraga y S.H.M. Nilar, «Theoretical Simulation of Ionic Transport Through a Transmembrane Channel», *Can. J. Biochem. Cell Biol.*, 61, 856 (1983).
105. 1983 S. Fraga, «Determination of Antigenic Determinants», *Comput. Phys. Commun.*, 30, 325 (1983).



EXCLÒS DEL PRÉSTEC



Universitat Autònoma de Barcelona

UABOHC

14

Servei de Biblioteques

Reg. 131.682

Sig. 378.25(467.1)

Ref. 12500

