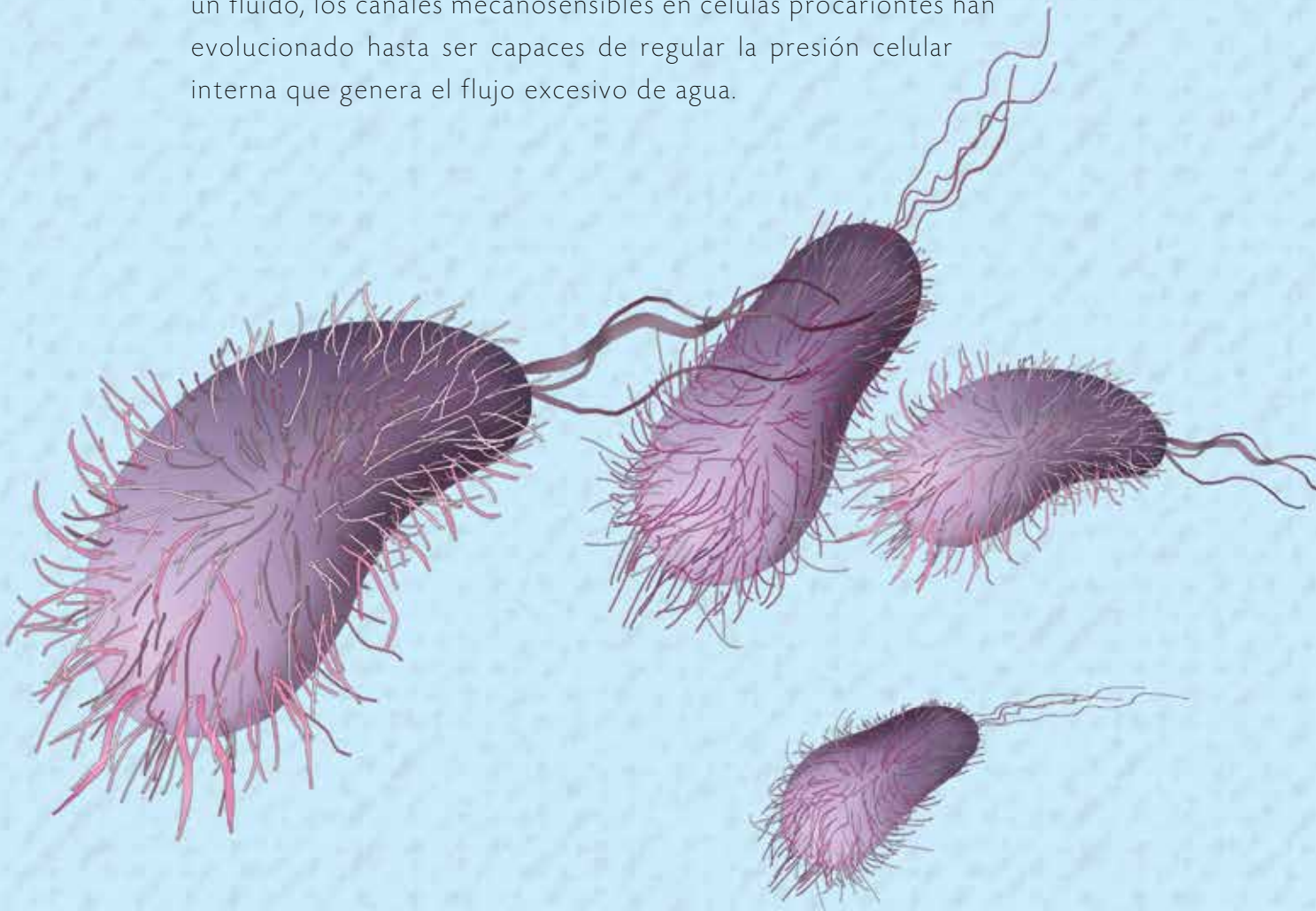


Daniel Balleza



Nanoválvulas de seguridad en bacterias

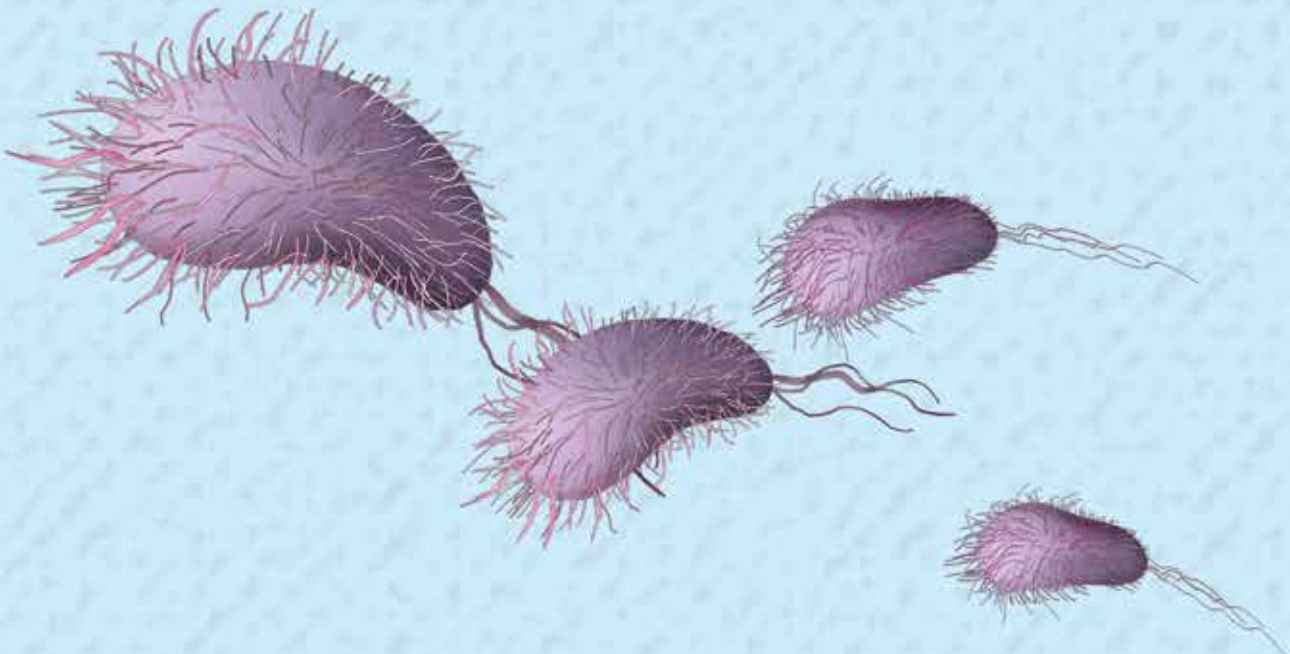
El agua es fundamental para la vida. A escala celular, la regulación del volumen de la célula mediante el control del flujo de agua a través de la membrana es vital. En bacterias, la adaptación ante los cambios súbitos en la presión osmótica es uno de los factores más importantes para su supervivencia. A la manera de las válvulas de seguridad diseñadas en ingeniería química para liberar el exceso de presión de un fluido, los canales mecanosensibles en células procariontes han evolucionado hasta ser capaces de regular la presión celular interna que genera el flujo excesivo de agua.



El concepto *válvula de seguridad* comúnmente se asocia con los complejos sistemas de tuberías de las grandes plantas de procesamiento de compuestos químicos peligrosos; cuando la presión interna de estos sistemas supera ciertos límites, la simple operación de dichas válvulas supone la liberación del exceso de presión y se mantiene así el equilibrio y buen funcionamiento del equipo industrial. Difícilmente podríamos imaginar que en organismos tan pequeños como las bacterias han evolucionado proteínas encargadas de llevar a cabo esa misma función.

Como las células de todo ser vivo, las bacterias están delimitadas por una membrana compuesta de una doble capa (bicapa) de moléculas *anfipáticas* (aquéllas que son afines al agua y a solventes orgánicos, como el aceite), llamadas también fosfolípidos. Su naturaleza anfipática se debe a que el grupo fosfato, que forma parte de la “cabeza” de la molécula, es soluble en solventes polares como el agua, mientras que los ácidos grasos que forman las “colas” son solubles en solventes orgánicos o apolares. Las bicapas lipídicas están formadas por dos monocapas compuestas y estructuradas, en esencia, de la misma forma. Cada monocapa es un conjunto de fosfolípidos empaquetados gracias a diversas interacciones moleculares que los mantienen adyacentes no covalentes (Figura 1A).

Las membranas biológicas tienen así la importante tarea de favorecer o no el flujo de moléculas disueltas en el medio acuoso que las rodea. Cuentan para ello con una gran diversidad de las llamadas proteínas integrales de membrana que desempeñan diferentes funciones bioquímicas, entre las que destacan los canales iónicos. La activación de estos canales, que depende de ciertos estímulos tanto físicos como químicos, favorece el flujo de ciertos solutos (iones) a través de la membrana. De la gran diversidad de canales iónicos conocidos, aquéllos que son sensibles a estímulos mecánicos, los llamados canales mecanosensibles o MS, actúan como válvulas de seguridad en bacterias.



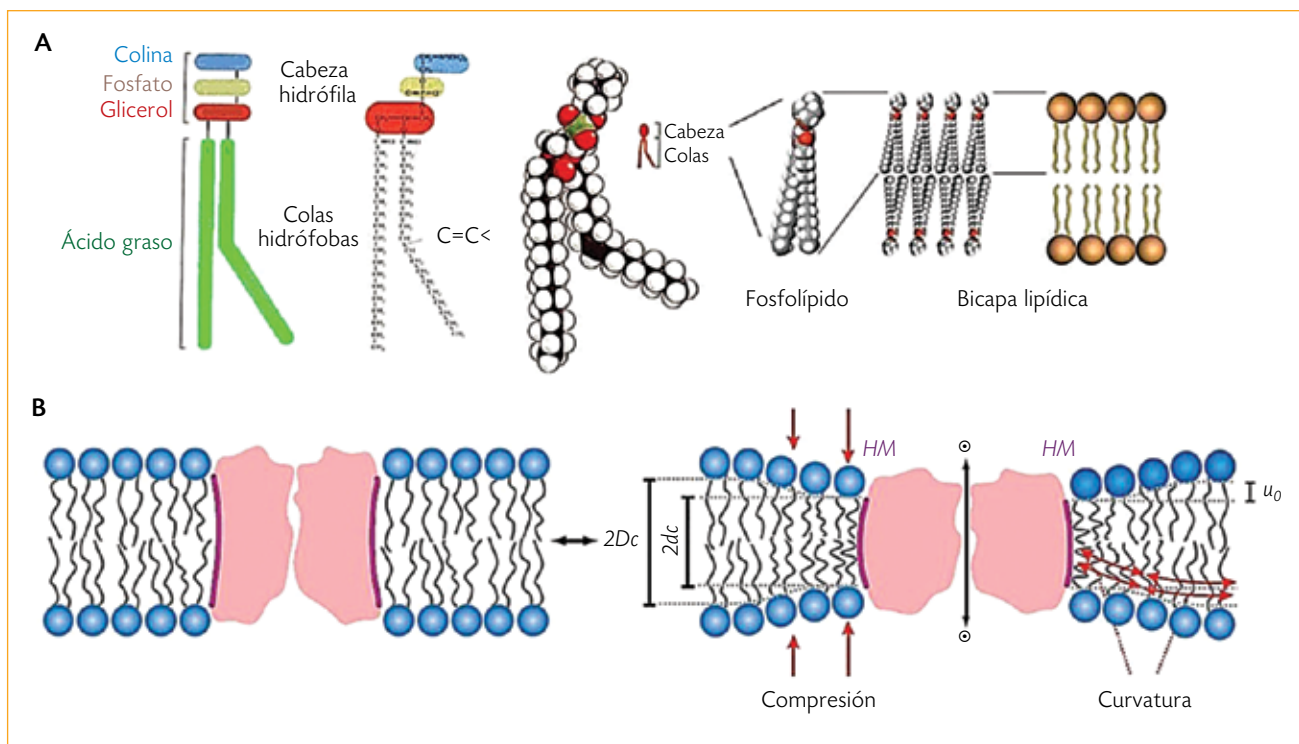


Figura 1. (A) El grupo polar y el fosfato integran la “cabeza” de los fosfolípidos, mientras que los ácidos grasos, las colas. Por la aposición de dos monocapas se forman las bicapas lipídicas. Las membranas biológicas poseen una gran diversidad de proteínas y son semipermeables. (B) Durante un incremento en la tensión lateral, el grosor hidrofóbico ($2Dc$) de una bicapa se reduce (u_0) debido a la compresión mecánica de los lípidos a nivel del acople hidrofóbico (HM) con la proteína, lo cual abre los canales MS.

Para su función, estas proteínas dependen de manera muy estrecha de las propiedades físicas que tienen los lípidos en los cuales se encuentran inmersas. Como todo material, esto es, cualquier conglomerado de materia, las membranas poseen un conjunto de propiedades “materiales” que incluyen: grosor, grado de compactación, curvatura intrínseca, elasticidad, viscosidad, rigidez, asimetría y carga (Andersen y Koeppe, 2007; Phillips y cols., 2009). Imaginemos un globo de hule; dadas las propiedades del polímero con el que esté fabricado, podemos curvarlo, estirarlo, expandirlo o contraerlo dentro de ciertos límites. Al llenarlo de agua tenderá a incrementar su volumen, tensando cada vez más su superficie hasta ceder y romperse por exceso de la tensión lateral generada. La única manera de liberar esa tensión es reducir de alguna manera el volumen interno del globo, por ejemplo pinchándolo cuidadosamente y liberando así un poco de agua. Este símil resulta particularmente útil para entender la función de los canales MS, ya que precisamente crean po-

ros acuosos en las membranas bajo tensión y con ello liberan el exceso de presión interna. Ahora bien, las interacciones de los canales iónicos MS con su entorno lipídico no es exclusiva para esta clase de proteínas, ya que en menor o mayor grado toda proteína integral de membrana interactúa con las propiedades materiales de las membranas, lo que hace que este fenómeno sea universal. Las interacciones más importantes ocurren principalmente debido al acoplamiento entre la fase hidrofóbica de la bicapa respecto a los dominios hidrofóbicos de las proteínas interactuantes (véase dominio de contacto en la Figura 1B), pero también por la interacción de la superficie de la proteína con cada una de las dos fases acuosas.

El descubrimiento de los canales iónicos mecanosensibles

El hallazgo de estos canales iónicos fue posible por el perfeccionamiento de la técnica de registro electro-

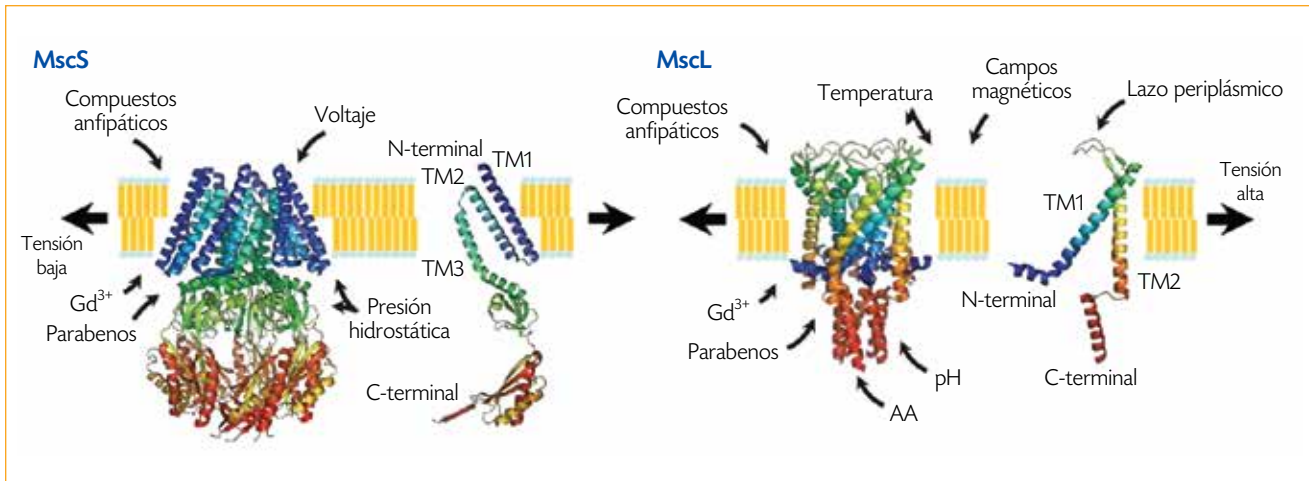


Figura 2. Estructuras de los canales MS bacterianos, mejor conocidos como canales de baja conductancia, activados a tensiones pequeñas, MscS, y de alta conductancia, activados a tensiones elevadas, MscL, con algunos de los principales reguladores de su actividad. AA: Ácido araquidónico.

fisiológico en microáreas de membrana conocida como *patch-clamp*, y por el descubrimiento de ciertos fármacos capaces de inhibir la septación en bacterias. Dicha técnica permite el registro de corrientes iónicas celulares en tiempo real. Por otra parte, el uso de la cefalexina, una cefalosporina capaz de inhibir la septación en bacterias (microorganismos de dimensiones entre 0.5 y 5 μm), permite la formación de esferoplastos gigantes, dando acceso al registro de canales iónicos bacterianos en su contexto celular, esto es, *in vivo* (Booth y cols., 2007). Así, durante la década de los años ochenta del siglo XX esta técnica se adaptó para el estudio de los primeros canales MS en *Escherichia coli*, lo cual abrió todo un campo de estudio en la biofísica de las proteínas de membrana.

Ahora sabemos que los canales MS se hallan en las membranas celulares de los organismos que integran los tres dominios del árbol de la vida: los encontramos en bacterias gram-positivas y gram-negativas, en arqueobacterias y en células eucariontes. Para estas últimas se han reportado canales MS tanto en levaduras como en diversos protozoarios patógenos y también en los cloroplastos de las células vegetales. En plantas, los canales MS descubiertos a la fecha regulan el tamaño y la división de tales organelos e, incluso, participan en respuestas gravitópicas y señalización por calcio intracelular (Haswell, 2007). Toda esta gama de respuestas celulares y la amplia distribución de los canales MS

en los seres vivos, sugiere la particular importancia de estas proteínas en la evolución celular. Pese a que algunas familias no comparten estrictamente homología a nivel de su secuencia de aminoácidos y dado que sus estructuras pueden ser muy diferentes (por ejemplo, al comparar las estructuras de los canales MscS y MscL, véase Figura 2), su respuesta a la tensión membranal es en general muy similar, tanto en procariontes como en eucariontes (Martinac, 2011). Por lo tanto, ahora creemos que los estímulos mecánicos pueden considerarse como uno de los más ancestrales y probablemente universales en todo ser vivo.

¿Qué tan diversos son los canales MS?

Como apuntamos antes, los canales MS son aquellos que se activan en respuesta a cierta clase de perturbaciones mecánicas, particularmente ante los incrementos en la tensión lateral de la bicapa lipídica. Sin embargo, existen otros canales que interactúan con proteínas filamentosas del citoesqueleto y también se consideran mecanosensibles. Como es habitual, los canales mejor estudiados son los de células procariontes. En *E. coli* se han descubierto, al menos, cuatro tipos diferentes de canales MS (Booth y Blount, 2012). De todos ellos, el que más se ha estudiado es el canal MS de alta conductancia, conocido como “MscL” por sus siglas en inglés (*Mechanosensitive Channel of*



Las propiedades materiales de las membranas biológicas regulan la actividad de las proteínas de membrana, incluidos de manera importante los canales mecanosensibles (MS)

Large Conductance) y de aproximadamente 3×10^{-9} S ó ~ 3 nS.¹ Para darnos una idea de la magnitud de esta conductancia, digamos que tiene el potencial de desplazar, mediante difusión simple, de 10 a 20 veces más corriente iónica que un canal selectivo al ion potasio (K^+). Por ejemplo, el canal KcsA de *Streptomyces lividans* posee una conductancia unitaria, dependiendo de la composición lipídica donde se encuentre, de entre 120×10^{-12} y 200×10^{-12} S; esto es, de 120 a 200 pS. Incluso en los llamados maxi-canales de K^+ humanos (canales BK) la conductancia oscila entre 250 y 350 pS. La proteína MscL forma pentámeros y se ha demostrado que cada monómero está constituido por dos hélices alfa transmembranales, TM1 y TM2 (Figura 2). Estos canales sólo se han encontrado en *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Haemophilus*, *Pseudomonas*, *Rhizobium* y *Vibrio*, en algunas arqueobacterias y posiblemente los haya en hongos microscópicos como *Neurospora* o *Aspergillus*. De los canales hasta ahora caracterizados, se sabe que poseen interesantes propiedades de activación y *gating*,² dependientes de las diferentes composiciones lipídicas en cada organismo. De esta manera, se han agrupado

¹ La conductancia eléctrica (G) es la propiedad de transportar o desplazar carga eléctrica a través de un cuerpo; su unidad de medida en el Sistema Internacional de Unidades es el *siemens*, S, en honor al ingeniero alemán Werner von Siemens. El inverso de esta propiedad es la resistencia eléctrica (R), cuya unidad de medida en este mismo sistema es el ohm (Ω), nombre de su descubridor, el físico alemán Georg Simon Ohm.

² En electrofisiología, el término en inglés *gating* (de *gate*: compuerta) se refiere a la apertura o activación y al cierre por desactivación o bien por inactivación de los canales iónicos. Es un término que remite a la actividad fisiológica de estas proteínas. Sin embargo, debe aclararse que el mecanismo de inactivación de los canales iónicos no implica el cierre del canal, ya que muchas veces la compuerta de activación y cierre es independiente, en términos moleculares, de la de inactivación.

en una sola familia aquellas proteínas con elevada homología al canal MscL.

La otra gran familia de canales MS en procariontes corresponde a los homólogos del canal de baja conductancia (*MS channel of small conductance*, MscS) de *E. coli*. Éstos se han hallado esencialmente en todos los organismos con paredes celulares, incluyendo bacterias, arqueobacterias, protistas, hongos y plantas, pero no en animales. A diferencia de la familia anterior, estos canales son proteínas más grandes y forman heptámeros (al menos en *E. coli*, *Thermoanaerobacter* y *Helicobacter*). Poseen tres segmentos TM, de los cuales el más interno (TM3) exhibe cierta homología con el fragmento interno TM1 del canal de alta conductancia MscL. En este caso las conductancias unitarias registradas para estos canales son del orden de 1 nS, menores que las del canal anterior, de ahí su nombre. A diferencia del mecanismo de activación de los canales MscL, que se detallará más adelante, el mecanismo de apertura de los canales MscS es más intrincado y sutil, probablemente debido a que, si bien la proteína misma es más grande, forma poros más pequeños y responde más finamente a los incrementos en la tensión membranal. Los canales de la familia MscS responden también a las diferencias de voltaje a través de la membrana, además de que algunos homólogos presentan un fenómeno conocido como inactivación. Aunque éste es poco común en esta familia, resulta interesante debido a su posible papel fisiológico, pues insensibiliza estos canales ante la tensión sostenida, lo cual puede prevenir el flujo excesivo de importantes moléculas intracelulares, osmóticamente activas (osmolitos). Este fenómeno contrasta con el mecanismo de inactivación presente en la mayoría de los canales activados por voltaje y selectivos a Na^+ , K^+ o Ca^{2+} en células eucariontes. La principal diferencia radica en que, mientras estos canales se inactivan principalmente mientras se encuentran abiertos (regulando así la duración de los potenciales de acción, por ejemplo), la inactivación descrita para el canal MscS de *E. coli* sucede cuando el canal está cerrado y ya no responde al estímulo mecánico, lo cual insensibiliza la proteína al exceso de tensión membranal (Kamaraju y cols., 2011). Más adelante se comparará esta actividad con la actividad “todo o nada” del canal MscL.

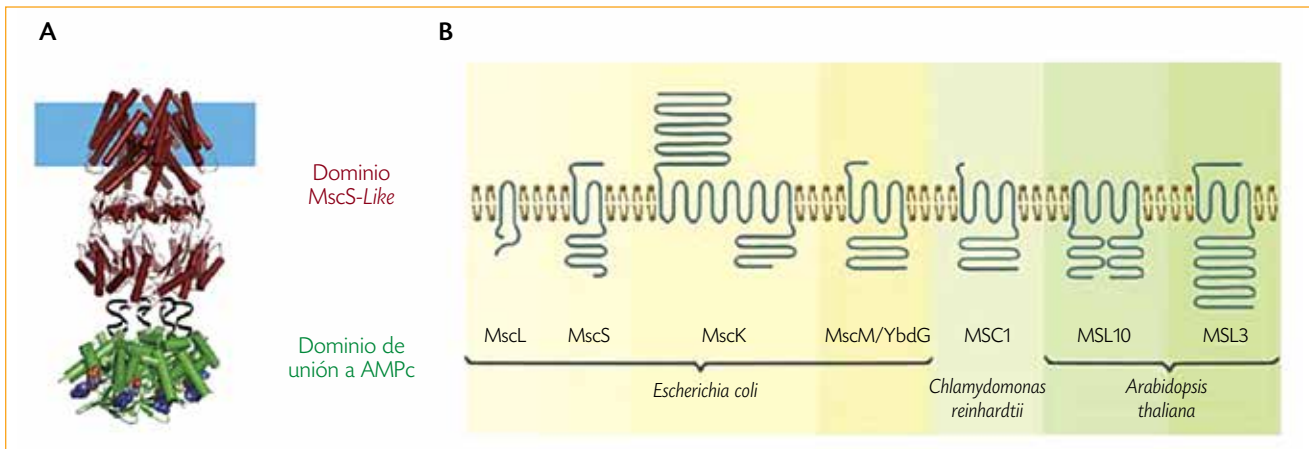


Figura 3. Familia de canales MS de pequeña conductancia "MscS-like". (A) Posible estructura del canal bCNG, basada en la estructura del canal MscS. (B) Topologías de algunos de los canales MS, descritos en microorganismos y organelos vegetales.

Finalmente, dentro de la familia MscS existe un subgrupo de proteínas con homologías relativamente altas a nivel de los aminoácidos que componen la fracción transmembranal TM3 de las mismas. Se cree que en general estas proteínas cumplen funciones similares a las reportadas para el canal MscS de *E. coli*; esto es, que participan como válvulas de seguridad ante choques hipoosmóticos. Sin embargo, curiosamente algunos homólogos en otras células procariontes y organelos vegetales parecen tener funciones que se apartan casi por completo de este concepto. Son proteínas que se han estudiado poco y se les agrupa genéricamente como canales MscS-like. Por el momento, solamente se ha establecido que integran una superfamilia que comprende canales activados por diferentes estímulos, incluidos no sólo el incremento en la tensión lateral de las membranas, sino también su activación por nucleótidos cíclicos, su respuesta a los estados de óxido-reducción celulares e influjos de Ca^{2+} intracelular. Estos mecanismos a su vez participan en una gran variedad de vías de señalización celular y secreción de aminoácidos (Figura 3) (Malcolm y Maurer, 2012).

Sin embargo, ahora contamos con información importante acerca de los canales MS presentes no sólo en células procariontes, sino también en eucariontes. Los canales de la familia TRP (*Transient Receptor Potential*) del tipo Piezo (del griego πίεση, presión), los canales de K^+ de dos poros TREK y los canales de la familia DEG/ENaC (degenerinas y canales de sodio epiteliales, sen-

sibles a amilorida)³ se han descrito también como mecanosensibles. Estas proteínas participan en procesos relacionados con la percepción mecánica, la sensación de dolor y la audición en organismos superiores. Pero, ¿responden tales canales de manera análoga a los canales de origen bacteriano ante los choques hipoosmóticos que activan a estos últimos? Aún no lo sabemos a detalle, pero empezamos a comprender que al menos en parte esto podría ser así. En bacterias y plantas, las células se encuentran rodeadas por una pared celular rígida compuesta de polisacáridos, lo que les permite mantener una alta presión osmótica ($\Delta\Pi$) del orden de decenas de atmósferas (1 atm = 760 mmHg). En contraste, las células animales mantienen su equilibrio osmótico con el microambiente de manera activa, dado que sus membranas son fácilmente distensibles y no son capaces de mantener altos valores de $\Delta\Pi$. Esto significa que el mantenimiento del volumen celular en animales requiere un gasto continuo de energía que se realiza principalmente por el funcionamiento de la bomba de Na/K, una ATPasa⁴ tipo -P que bombea constantemente iones Na^+ al medio externo y simultá-

³ La amilorida es un fármaco diurético que se administra en el tratamiento de la hipertensión y en la insuficiencia cardíaca congestiva.

⁴ Las ATPasas son enzimas capaces de producir la hidrólisis del adenosín trifosfato (ATP), transformándolo en adenosín difosfato (ADP), liberando un ion fosfato (PO_4^{3-}). Esta reacción es exergónica, dado que libera energía y ésta puede ser utilizada para llevar a cabo otras reacciones químicas.

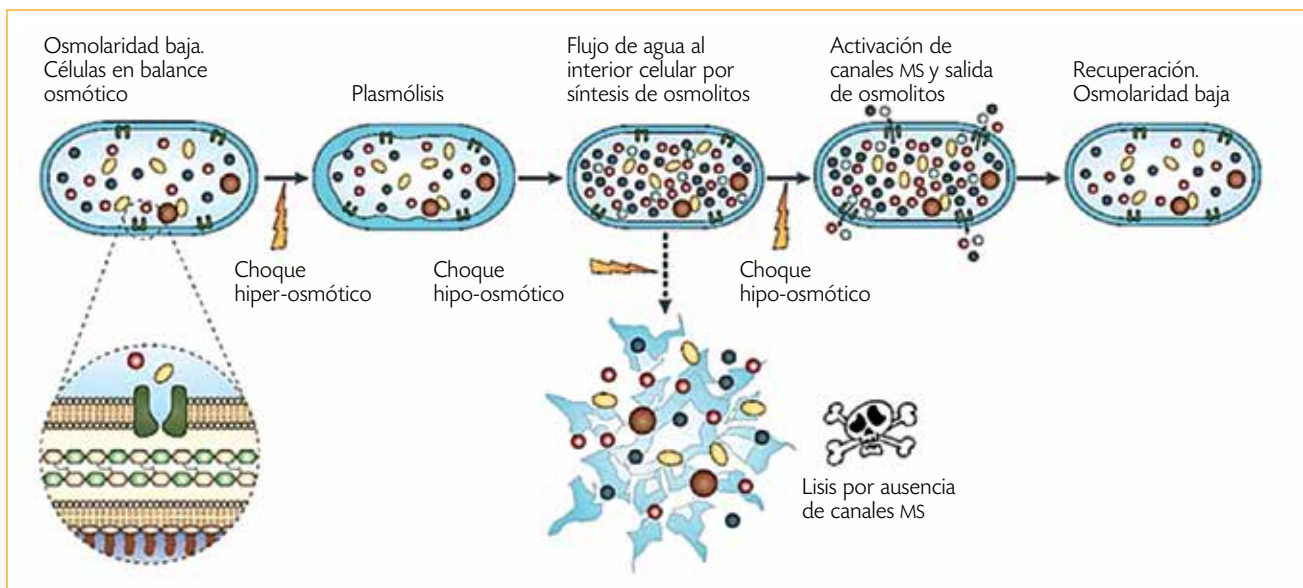


Figura 4. Nanoválvulas en acción: papel fisiológico de los canales MS bacterianos en células sometidas a estrés osmótico.

neamente acumula iones K^+ en el citosol, equilibrando así la diferencia de potencial a través de la membrana. Las bacterias también poseen tales bombas, pero al ser organismos más expuestos a los cambios drásticos de su entorno son los canales MS los que constituyen las válvulas de seguridad que se activan cuando la pared celular y las bombas iónicas no son suficientes para lidiar con cambios hipoosmóticos severos.

Nanoválvulas en acción: canales ms bacterianos y el control osmótico celular

¿Cómo funcionan entonces los canales MS? Las bacterias viven y prosperan en los ambientes más diversos de nuestro planeta. Muchas de ellas están continuamente expuestas a “choques” hipoosmóticos por la entrada súbita de grandes cantidades de agua al citosol. En estas condiciones liberan rápidamente iones hidratados y otros osmolitos gracias a la apertura de sus canales MS, equilibrando así el potencial osmótico original. Recordemos que la ósmosis puede entenderse a partir de la idea de que el flujo de agua a través de una membrana semipermeable favorece la disolución de osmolitos dentro o fuera de la célula. Así, mediante su difusión simple, el flujo de agua siempre dependerá de las

concentraciones relativas de los osmolitos orgánicos e inorgánicos a través de la membrana. Por ejemplo, durante el crecimiento bacteriano en medios acuosos de baja osmolaridad las células acumulan metabólicamente una gran cantidad de iones K^+ , aminoácidos como el glutamato y moléculas como la glicina-betaína, que favorecen la generación de una presión de turgencia del orden de ~ 4 atm. De esta manera, la célula se encuentra en equilibrio con la resistencia que ofrece la pared celular y, en bacterias gram-negativas, con la membrana externa. En tales condiciones las células están en equilibrio osmótico con su ambiente y los canales MS permanecen cerrados. No obstante, cuando el microambiente es aún más bajo en osmolaridad, esto es, se torna hipoosmótico, se genera un gradiente de $\Delta\Pi$ que facilita así la entrada de agua a la célula e incrementa la turgencia de la misma, lo cual a su vez aumenta la tensión membranal (recordemos la metáfora del globo). Este aumento en la tensión de la membrana es el estímulo que induce a los canales MS a cambiar su conformación hacia un estado abierto al expandirse también la proteína, evitando la muerte celular por lisis (Figuras 4 y 5) (Booth y cols., 2007). Resulta entonces evidente que, de nuevo en contraste con los canales iónicos más estudiados (aquellos que son selectivos a K^+ o Na^+ , por ejemplo), los canales

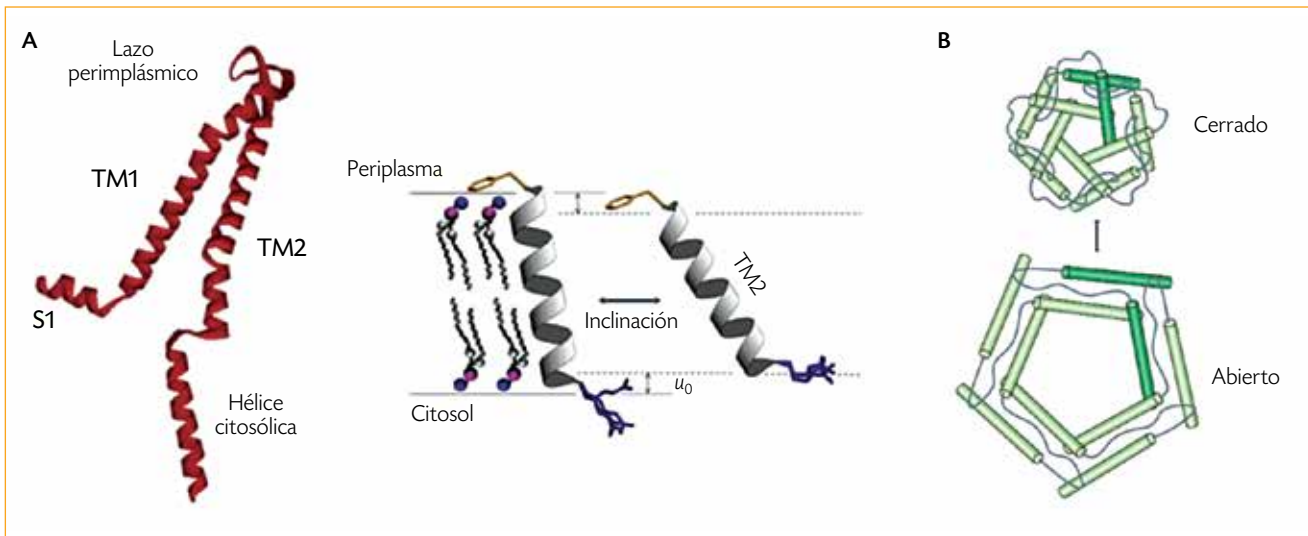


Figura 5. (A) Representación esquemática del acople hidrofóbico del fragmento TM2 del canal MscL ante un incremento en la tensión lateral de la bicapa y su adelgazamiento resultante, abriendo el canal. Nótese un residuo cíclico (Tyr o Trp) en la parte externa de la membrana con la función de anclaje, mientras que el residuo en azul (Lys o Arg) se proyecta al citosol y permite un libre movimiento de la hélice alfa (*snorkeling*), adaptándose al adelgazamiento de la membrana bajo tensión mediante la interacción electrostática entre la carga positiva del residuo y la superficie interna de la membrana. (B) Modelos del canal MscL en su estado cerrado y abierto (Cortesía del Dr. S. Sukharev).

MS bacterianos no son selectivos en absoluto a ningún tipo de ión, al carecer de “filtros de selectividad” y formar grandes orificios regulables en las membranas. Las magnitudes de los diámetros internos de los poros de $\sim 13 \text{ \AA}$ para el canal MscS y de 25 a 30 \AA para el MscL en sus estados abiertos son la razón de su falta de selectividad, aunque también sabemos que los homólogos al canal MscS tienen cierta preferencia al flujo de aniones. Comparativamente, el diámetro del poro de un canal KcsA en estado abierto posee una geometría óptima para transportar un ion K^+ no hidratado de 1.33 \AA . Su estructura permite la estricta selectividad a este ión y así exhibe su característica conductancia del orden de picosiemens. Sin embargo, para inducir el estado abierto de los canales MS es necesario activarlos mediante la tensión lateral, fenómeno que no es preciso para los canales selectivos: en el caso de los canales homólogos al MscS se requiere aplicar una tensión de $\sim 5 \text{ dyn/cm}$,⁵ mientras que para los canales de alta conductancia MscL la tensión que debe aplicarse es de

$\sim 12 \text{ dyn/cm}$. Esta última es muy cercana a la tensión requerida para provocar lisis celular (15 dyn/cm), por lo que la actividad del canal MscL es “todo o nada”, ganar (abrir) o morir (lisis), mientras que el canal tipo MscS está más finamente regulado y participa en otros procesos celulares.

Gracias a dos tipos de interacciones moleculares, lípido-proteína e hidrofóbicas-hidrofílicas, los canales MS regulan su actividad de apertura de manera coordinada con la fisiología celular

⁵ En física, la dina (del griego δύνωμις; *dynamis*, fuerza) es una unidad de fuerza equivalente a 10 μN (microNewtons). Se define como la fuerza necesaria para acelerar una masa de 1 g a una velocidad de 1 cm/s^2 .



El futuro: activación de canales MS bacterianos y su potencial uso terapéutico

Dada su simplicidad estructural, el canal de alta conductancia MscL ha sido el modelo arquetípico para el estudio de los canales MS en general, donde sólo los cambios en las propiedades mecánicas de la membrana están relacionados directamente con su actividad, sin que estén implicados otros elementos celulares asociados. Como hemos detallado antes, este canal se encuentra en estado cerrado cuando la membrana no está bajo estrés mecánico, con una tensión lateral cercana a 1 dyn/cm. Sin embargo, cuando se incrementa experimentalmente la tensión de la bicapa, ésta se adelgaza dependiendo de sus propiedades materiales, específicamente de su composición, la fluidez de su fase hidrofóbica y su grado de compactación o compresibilidad. Como consecuencia, la conformación de la proteína se reajusta y se forma un poro acuoso mediante la inclinación y expansión acoplada de sus segmentos TM (Figura 5).

En el laboratorio, ahora somos capaces de regular la apertura de estos canales mediante otros estímulos. Podemos, por ejemplo, modificar la composición de la bicapa con la inserción de lisolípidos “cónicos” con una sola cola hidrofoba, agregar anestésicos locales como los parabenos —derivados del ácido hydroxibenzoico— y agregar ácidos grasos poli-insaturados como el ácido araquidónico y lantánidos como el La^{3+} y el Gd^{3+} . Todos estos tratamientos provocan alguna clase de modificación del *gating* de estos canales iónicos, aun en ausencia de tensión membranal, sólo mediante la modificación de las propiedades mecánicas de la membrana en sí misma (Perozo y cols., 2002). Otros parámetros físicos como la temperatura, los campos magnéticos estáticos (SMF) y los cambios en la presión hidrostática (HHP) también pueden regular la apertura de estos canales, con el mismo principio básico de perturbación de las propiedades mecánicas de la bicapa (Martinac, 2011). Además, los canales de la familia MscL se han estudiado de manera intensiva utilizando ingeniería genética con el objetivo de diseñar nanoválvulas específicas incorporadas a liposomas para usarlas, por ejemplo, como vías de liberación de fármacos específicos mediante el uso de luz UV o cambios en el pH celular.

Dada la gran importancia de los canales MS en la fisiología celular, éstos son candidatos interesantes para el control de patógenos que provocan ciertas enfermedades. Muchos canales *MscS-like* y Piezo se han encontrado en los genomas de protozoos patógenos; al no existir homólogos conocidos en el genoma humano, se abre la posibilidad de diseñar fármacos capaces de inhibir la actividad de estos canales como un posible tratamiento terapéutico. Finalmente, resulta muy interesante —y estimulante para su investigación— el hecho de que estos canales sean capaces de disipar gradientes de concentración de forma estable. También es interesante saber que ciertos péptidos antimicrobianos, como la melitina y algunos péptidos sintéticos, aún más sencillos, son también capaces de responder de manera análoga a como lo hacen los canales MS; esto es, formando poros en las membranas y funcionando también como nanoválvulas de seguridad en liposomas artificiales bajo condiciones de estrés osmótico (Balleza, 2012). Se pueden establecer entonces paralelos entre dichos péptidos y los canales MS bacterianos (particularmente en homólogos de la familia MscL) si se consideran los segmentos TM por separado. Podemos anticipar que el estudio de los mecanismos de formación de poros inducidos con péptidos, ya sean naturales o sintéticos, podrá ofrecer interesantes elementos de discusión para establecer las bases de la evolución protocelular desde el contexto de la respuesta de las primeras células ante los cambios ambientales más elementales. Pensemos por ejemplo en el diseño e incorporación de péptidos formadores de poros en vesículas protocelulares modelo y, simulando algunas de las condiciones de la Tierra primitiva, en someter estos sistemas a cambios osmóticos controlados. Imagine ahora que dentro de estas vesículas se pudieran llevar a cabo “sencillas” reacciones químicas, como la copia de un ácido nucleico o la polimerización de alguna biomolécula. Si la presencia de estos “proto-canales” MS fuera fundamental para que dichas vesículas permanezcan estables ante dichos desafíos ambientales, entonces comprenderíamos un poco mejor cómo han evolucionado las primeras células al establecer como requisito indispensable la estabilidad osmótica de estos sistemas precelulares.

Epílogo

En conclusión, la membrana celular es algo más que un simple elemento de separación entre dos fases acuosas en la célula con funciones de condensador de carga. Ahora empezamos a entender que hablamos además de un complejo entramado molecular, el cual tiene importantes propiedades materiales que repercuten directa o indirectamente en las funciones celulares a través de las proteínas integrales de membrana que responden directamente ante estos atributos. Los canales MS bacterianos son quizá el ejemplo más claro de ello. Contamos ya con un marco conceptual más amplio para entender la fisiología celular en términos de las respuestas de los organismos al enfrentar los problemas osmóticos a los que están sujetos día con día. Este conocimiento puede ser de gran utilidad para el diseño de nanoválvulas y biosensores específicos, así como para comprender un poco mejor cómo evolucionó la vida en nuestro planeta.

Agradecimiento

El autor reconoce las interesantes discusiones con el Quím. Guillermo Krötzsch, del Instituto de Ciencias Físicas de la UNAM, para la elaboración de este manuscrito.

Daniel Balleza nació en el Distrito Federal en 1972. Estudió la carrera de Biología en la UNAM y obtuvo su doctorado en el Instituto de Biotecnología de la misma universidad. Ha realizado estancias posdoctorales en la Universidad de Wisconsin y en el Instituto de Nanociencias de la Universidad de Módena. Su interés se centra en el estudio de canales mecanosensibles en bacterias y las propiedades biofísicas de los fosfolípidos formadores de membranas biológicas.

dballeza@uwisc@gmail.com

Bibliografía

- Andersen, O. S. y R. E. Koeppe 2nd (2007), "Bilayer thickness and membrane protein function: An energetic perspective", *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 36:107-130.
- Balleza, D. (2012), "Mechanical properties of lipid bilayers and regulation of mechanosensitive function: From biological to biomimetic channels", *Channels*, 6:220-233.
- Booth, I. R., M. D. Edwards, S. Black, U. Schumann y S. Miller (2007), "Mechanosensitive channels in bacteria: signs of closure?", *Nature Reviews Microbiology*, 5: 431-440.
- Booth, I. R. y P. Blount (2012), "Microbial emergency release valves: The MscS and MscL families of mechanosensitive channels", *Journal of Bacteriology*, 194:4802-4809.
- Haswell, E. S. (2007), "MscS-like proteins in plants", en O. P. Hamill (ed.), *Mechanosensitive ion channels, Part A*, San Diego, Academic Press.
- Haswell, E. S., R. Phillips y D. C. Rees (2011), "Mechanosensitive channels: What can they do and how do they do it?", *Structure*, 19:1356-1369.
- Kamaraju, K., V. Belyy, I. Rowe, A. Anishkin y S. Sukharev (2011), "The pathway and spatial scale for MscS inactivation", *Journal of General Physiology*, 138:49-57.
- Malcolm, H. R. y J. A. Maurer (2012), "The mechanosensitive channel of small conductance (MscS) superfamily: Not just mechanosensitive channels anymore", *ChemBioChem*, 13:2037-2043.
- Martinac, B. (2011), "Bacterial mechanosensitive channels as a paradigm for mechanosensory transduction", *Cellular Physiology and Biochemistry*, 28:1051-1060.
- Perozo, E., A. Kloda, D. M. Cortés y B. Martinac (2002), "Physical principles underlying the transduction of bilayer deformation forces during mechanosensitive channel gating", *Nature Structural Biology*, 9:696-703.
- Phillips, R., T. Ursell, P. Wiggins y P. Sens (2009), "Emerging roles for lipids in shaping membrane-protein function", *Nature*, 459:379-385.