

**ELS PREMIS NOBEL  
DE L'ANY 2003  
SOBRE EL  
PREMI NOBEL DE QUÍMICA  
CONCEDIT A  
PETER AGRE  
I RODERICK MACKINNON,  
A CÀRREC  
D'ANTONIO FERRER-MONTIEL,  
DE LA UNIVERSITAT  
MIGUEL HERNÁNDEZ  
D'ELX**

La vida és possible gràcies a la contínua monitorització del medi ambient per part dels éssers vius. Des de riure fins a plorar, de l'alegria a la pena, de l'eufòria a la por, de la valentia a la timidesa, tot són respostes que depenen molt estretament de l'entorn. El nostre organisme disposa dels sensors capaços de reconèixer els estímuls i/o agressions externs, de les rutes per a l'assimilació i de la capacitat de crear una resposta d'acord amb el senyal rebut. Tot això és possible gràcies al sistema nerviós, un perfecte sistema de control i integració, que connecta d'una manera precisa tots i cadascun dels nostres òrgans i teixits al centre de decisió, el cervell. Per tant, la major part de les nostres activitats i funcions depenen del correcte funcionament del sistema nerviós. El sistema nerviós és únic en complexitat funcional, i pot rebre milers de dades d'informació simultània procedents dels diferents òrgans sensorials que després ha d'integrar per a generar una resposta adequada. La percepció d'una sensació es produeix gràcies a la comunicació veloç entre les cèl·lules nervioses (neurones). Aquestes cèl·lules, igual que les musculars, són capaces de transmetre la informació mitjançant canvis ràpids i transitoris en la diferència de potencial a través de la seva membrana cel·lular, un procés que genera senyals elèctrics discontinus. La generació i propagació d'aquests senyals elèctrics transitoris, coneguts amb el nom de potencials d'acció, és possible gràcies a la presència a la superfície de neurones de canals iònics, un tipus de proteïnes integrals de membrana que formen porus que permeten el pas selectiu d'ions entre l'interior i l'exterior de les cèl·lules. El flux d'ions a través d'aquests conductes genera un corrent elèctric. Malgrat que els canals iònics van ser descoberts inicialment en les cèl·lules nervioses i musculars, cal assenyalar que aquest tipus de dispositius moleculars també són presents en totes i cadascuna de les cèl·lules, des de limfòcits fins a espermatozous, incloses les cèl·lules que formen teixits o glàndules on tenen un paper funcional rellevant, que abraça des de la proliferació i diferenciació cel·lular fins a la secreció d'hormones. Tan important és el control del flux d'ions a través de les membranes, com

el transport d'aigua. Per a aquest darrer existeixen canals específics. És tal la importància dels canals iònics i d'aigua en la fisiologia i patologia dels éssers vius, que són una de les principals dianes de diversos fàrmacs i drogues. L'Acadèmia Sueca de les Ciències ha reconegut una vegada més la vital importància d'aquests dispositius moleculars i ha concedit els premis Nobel de Química 2003 a dos investigadors que han contribuït notablement a aclarir el disseny estructural i modes d'acció d'aquestes macromolècules.

Els canals iònics són conductes a través dels quals es posa en comunicació l'exterior i l'interior cel·lular, i es caracteritzen per tres propietats definides d'acord amb Steven A. Siegelbaum, de l'Institut Mèdic Howard Hughes, i John Koester, de l'Institut Psiquiàtric de l'estat de Nova York per: 1) condueixen ions; 2) reconeixen i seleccionen ions específics i, 3) s'obren i tanquen en resposta a senyals elèctrics, mecànics, tèrmics o químics. Els canals iònics constitueixen una família heterogènia de proteïnes que es poden classificar atenent a les seves propietats biològiques i mecanisme d'activació. D'aquesta manera, aquestes proteïnes es poden agrupar com canals iònics selectius a cations si permeten el pas d'ions amb càrrega positiva, o a anions, si permeen ions amb càrrega negativa. Depenent de l'ió permeant, els canals catiónics poden, al seu torn, classificar-se en selectius a  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ , i no selectius entre cations. Per la seva banda, els canals aniónics són permeables entre altres a l'ió clorur. Una classificació complementària és la que fa servir com a propietat el mecanisme de la seva activació. En aquest cas, disposem de canals iònics activats per lligand (un senyal químic), els activats per voltatge (un senyal elèctric), per calor (un senyal tèrmic), i per pressió (un senyal mecànic).

A més dels canals iònics, la natura ha dissenyat també canals d'aigua, especialitzats a facilitar el pas bidireccional d'aigua a través de les membranes cel·lulars. A diferència dels canals iònics, els canals permeables a l'aigua no generen corrents iònics, i aquesta propietat ha estat un handicap important a l'hora d'identificar-lo. No obstant això, hom ha desenvolupat mètodes d'anàlisi alternatius que han permès el seu estudi estructurofuncional.

Estructuralment, els canals iònics són grans proteïnes integrals de membrana que la travessen per complet formant un porus aquós. Estan formats per l'associació entorn d'un eix central de simetria de 2-5 subunitats proteïques iguals (homooligòmers) o diferents i codificades cada una per un gen distint (heterooligòmers). A aquesta complexitat estructural cal afegir-hi l'existència de proteïnes accessòries que tenen un paper important en la modulació de l'activitat biològica d'aquestes proteïnes. El *modus operandi* és comú als diferents tipus canals iònics: la recepció d'un senyal activador provoca un canvi conformacional en la proteïna des d'un estat tancat, no conductor, fins a un estat obert que permet el pas selectiu dels ions. En l'estat obert, aquests dispositius moleculars són capaços de conduir fins a 100.000.000 d'ions per segon sense comprometre la seva selectivitat iònica. Aquesta elevada velocitat de permeació és necessària per a rendir una comunicació cel·lular ràpida i eficaç que preservi el funcionament fisiològic del sistema. Una propietat important dels canals iònics, que assegura la transitorietat en la transmissió de senyals, és la seva adaptació a la presència prolongada de l'estímul activador mitjançant el procés d'inactivació o dessensibilització, que trasllada la proteïna a un estat no conductor.

Tot i que l'existència de canals iònics va ser postulada cap a mitjan segle XX, la seva demostració no ha estat possible fins més modernament, amb el desenvolupament de tècniques electrofisiològiques refinades, com la que es coneix amb el nom de *patch-clamp*. Actualment, els gens que codifiquen la major part dels canals han estat clonats i seqüenciats. Per aquest motiu, hom disposa de l'estructura d'aminoàcids de les proteïnes que formen els diversos canals. Aquest fet ha facilitat la identificació de zones en aquestes molècules responsables de les seves característiques funcionals. Per exemple, en els canals activats per canvis en el voltatge de la membrana hi ha una regió rica en aminoàcids carregats positivament, que es disposen d'una manera determinada. Aquest domini dota de sensibilitat el voltatge als canals coneguts amb el nom de

«voltatgedependents» i no és present en els canals activats per lligand. En general, la majoria dels canals voltatgedependents estan formats per subunitats principals, denominades en general subunitats  $\alpha$  i subunitats accessòries, denominades  $\beta$ . Les subunitats  $\beta$  són més petites que les  $\alpha$ , i presenten una estructura diferent. Tot i no ser les principals, aquestes subunitats són molt importants, atès que modifiquen les propietats de les subunitats principals, com són la sensibilitat al voltatge, la localització en la membrana, i els nivells d'expressió.

#### LA GESTA DE RODERICK MACKINNON

Roderick Mackinnon va néixer a Massachusetts l'any 1956. Des de ben jove ja va mostrar interès pels temes científics, i va aconseguir el seu BA (Bachelor of Arts) en bioquímica per la Universitat de Brandeis l'any 1987. En aquesta universitat va tenir el seu primer contacte amb els canals iònics al laboratori de Christopher Miller, on es va contaminar de l'entusiasme i energia per la bioquímica i biofísica dels canals de Chris Miller. No obstant aquest fet, prèviament a la seva immersió en la investigació científica bàsica, va aconseguir l'MD (Medical Doctor) a la Universitat de Tufts l'any 1982. I fins al 1986 es va dedicar a treballar com a metge, professió que, malgrat que li agradava, no arribà a satisfer la seva curiositat per aprendre les bases moleculars dels éssers vius i, més concretament, la química i biologia dels canals iònics. Per aquest motiu, l'any 1986 es va tornar a traslladar a la Universitat de Brandeis a treballar amb Chris Miller. Durant la seva etapa post-doctoral, Roderick es va centrar en l'estudi dels canals iònics activats mitjançant voltatge amb la finalitat d'entendre'n el mecanisme funcional sobre la base de la seva arquitectura molecular. Els primers estudis van consistir a obtenir relacions estructura-funció basades en l'alteració puntual de l'estructura primària dels canals i en el mesurament de les seves conseqüències funcionals. D'entre les seves contribucions a l'enteniment de com funcionen els canals iònics cal destacar-ne dues: 1) el descobriment de la regió o domini

proteic que estructura l'anomenat filtre de selectivitat que tenen aquests canals i que els permet discriminar eficaçment entre els diferents ions; i 2) un mapa estructural del filtre de selectivitat mitjançant l'ús de toxines naturals que s'hi uneixen amb una elevada afinitat. La resolució de l'estructura tridimensional de les toxines, juntament amb la identificació dels residus responsables de la unió, aportava una imatge estructural de l'anomenada *regió del porus aquós*.

Però la inquietud i l'ambició de Roderick Mackinnon el van dur molt més enllà. El seu somni, i el de qualsevol biofísic de canals, consistia a desxifrar l'arquitectura molecular d'aquests canals amb una resolució que permetés veure amb detall els principis estructurals i químics usats per la natura per a acomodar en una macromolècula eficaçia, selectivitat i sensibilitat. La meta no era fàcil per diversos motius: 1) els canals iònics són proteïnes de membrana la producció i cristallització de les quals, per a estudis estructurals mitjançant difracció de raigs X, continua essent un repte; únicament va resultar reeixida per a casos puntuals, generalment de proteïnes de procariotes; i 2) la grandària dels monòmers que conformen els canals iònics voltatge dependents és massa gran per a abordar la seva estructura per RNM, el límit del qual en pes molecular és al voltant de 15.000 daltons. Amb aquests inconvenients no és pas sorprenent que Roderick Mackinnon trobés molt d'escepticisme entre la comunitat científica i moltes dificultats per a finançar aquesta meta. Malgrat tot, però, l'any 1996, el president de la Universitat Rockefeller va creure a ulls clucs en les idees de Roderick, i el va contractar i finançar pel que en aquella època eren unes «idees boges». Tanmateix, Roderick va tardar poc temps a demostrar la viabilitat de la seva proposta, en revolucionar l'àrea dels canals iònics mitjançant la cristallització i resolució estructural a nivell atòmic d'un canal iònic selectiu a potassi.

Com es va forjar l'assoliment d'aquesta fita tan important? Per descomptat, amb convicció, molta perseverança i una molt elevada confiança en les idees. No podem oblidar, tampoc, l'ajut de la natura. L'any 1995, el grup alemany liderat per R. Wagner a la Universitat d'Osnabruck va publicar a *EMBO J.* la identificació i carac-

terització d'un canal de potassi de *Streptomyces lividans* amb dos segments transmembrana, el KcsA. El KcsA constituïa el primer canal iònic selectiu en procariotes que, a més, mostrava una notable similitud amb el domini de permeació dels canals activats per voltatge i selectius a  $K^+$  eucariotes. En aquest sentit, sembla que KcsA sigui el gen ancestral a partir del qual han evolucionat els canals  $K^+$  eucariotes. I són precisament les implicacions evolutives del descobriment del KcsA les que sàviament Roderick Mackinnon va fer servir, ja que va raonar que aquest canal procariota podria considerar-se com un motlle realista de la regió que estructura el porus aquós dels canals selectius a  $K^+$  d'organismes eucariotes. La naturalesa procariota del KcsA representava un avantatge quant a la producció de la proteïna, una de les grans limitacions dels congèneres eucariotes. Encara més, ja hi havia diversos antecedents de cristallització de proteïnes de membranes procariotes en cristalls d'elevada capacitat difractiva. Arreplegant aquesta informació, el laboratori de Roderick Mackinnon es va proposar de resoldre l'estructura atòmica del canal KcsA. Aquesta fita la va aconseguir l'any 1998 en un treball publicat a la revista *Science*. No sols va descobrir l'arquitectura atòmica del KcsA, sinó que també va desvelar els principis fisicoquímics de la selectivitat iònica en termes de l'estructura molecular. El somni dels biofísics de canals començava a fer-se realitat. I més es va començar a constatar quan el mateix grup va resoldre l'estructura del mateix canal en l'estat obert, aportant informació més precisa sobre les bases de la permeació iònica.

La resolució de l'estructura tridimensional de KcsA fou la primera d'una brillant sèrie d'assoliments. Aplicant el mateix raonament, és a dir, buscant en els organismes procariotes els gens ancestrals de les proteïnes eucariotes, l'any 2002 van desvelar el disseny arquitectònic d'un canal selectiu a anions, el CLC. La comparació de les estructures d'aquests dos canals, el selectiu a cations i el selectiu a anions, va descobrir diferents principis de la natura per a distingir entre els dos tipus d'ions. Així, els canals selectius a cations fan ús d'una simetria bàsica en la disposició espacial de les seves subunitats, mentre que els selectius a anions s'estimen més explotar la utilitat de la simetria invertida.

Encara quedava, però, un repte per assolir. Tal com ja s'ha comentat, els canals activats per voltatge selectius a  $K^+$  són proteïnes modulars compostes per dos mòduls, és a saber, un de permeació que controla la selectivitat iònica, i un d'activació que transduïx els canvis de voltatge en canvis conformacionals de la proteïna que la porten des de l'estat tancat, no conductor, fins a l'estat obert, conductor. Aquest darrer mòdul s'anomena sensor de voltatge. Novament, fent ús de la natura mateixa i de la seva constància, evolucionar a partir de principis bàsics, juntament amb el tremend avenç en la seqüenciació de genomes procariotes, el grup de Roderick Mackinnon va identificar un canal iònic en el microorganisme *Aeropyrum pernix*, el KvAP, que semblava l'avantpassat complet d'un canal voltatgedependent selectiu a  $K^+$ . Pel mes de maig de 2003, aquest grup va destapar l'estructura més esperada en el camp de la neurobiofísica, la d'un canal de  $K^+$  complet, que contenia el sensor de voltatge i el porus aquós. Novament, a més de mostrar el preciós disseny arquitectònic elaborat per la natura, l'estructura ha aportat informació valuosa del procés de *gating*, és a dir, de la transducció de l'estímul físic en un canvi conformacional de la proteïna. Una conseqüència immediata ha estat una reconsideració dels models en ús des de la clonació del primer canal iònic pel grup del doctor Numa. Així, del moviment helicoidal a través del camp elèctric imposat per la bicapa lipídica d'un segment proteic carregat positivament, al moviment «raqüeta» de dos segments interaccionant estretament formant una forma de paleta.

Sens dubte, l'aportació de Roderick Mackinnon al coneixement científic és altament mereixedora del Premi Nobel.

#### LA PERSPICÀCIA DE PETER AGRE

Malgrat que l'aigua és l'element més abundant de tots els fluids biològics, els mecanismes moleculars implicats en el seu transport a través de les membranes biològiques han romàs evasius. Durant molt de temps es va creure que l'aigua podia difondre passiva-

ment, amb dificultat, però, per les membranes biològiques, sense necessitat d'estructures proteïques específiques. No obstant això, l'elevada permeabilitat aquosa de determinades cèl·lules com les renals i els eritròcits, suggeria la presència de canals específics. Encara més, s'havia vist que el transport d'aigua cel·lular era molt sensible al  $\text{Hg}^{2+}$ , i que estava exquisidament regulat per hormones. Tot plegat, per descomptat, apuntava a la presència de dispositius proteïcs en les membranes cel·lulars responsables del transport d'aigua. Aquestes macromolècules haurien de permetre el pas específic d'aigua i impedir la difusió de protons ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ). L'any 1998, en un treball seminal publicat a *The Journal of Biological Chemistry*, Peter Agre i el seu grup van purificar una proteïna de 28 kDa en la membrana cel·lular dels eritròcits, que l'any 1992 van demostrar que posseïa la important propietat d'ésser un canal selectiu d'aigua. Aquesta proteïna la van denominar *Aquaporina-1* (AQP-1).

Peter Agre va néixer a North Field, Minnesota, l'any 1949. Va obtenir el seu BA (Bachelor of Arts) en química per la Universitat de Minneapolis l'any 1970. Posteriorment es va traslladar a la Universitat John Hopkins, a Baltimore, on l'any 1974 va aconseguir l'MD (Medical Doctor). Des d'un primer moment, Peter Agre va tenir clara la seva vocació científica i inicià la seva formació postdoctoral sense exercir de metge. Malgrat que els seus estudis postdoctorals i primers anys d'investigador independent van estar fonamentalment centrats en el sistema immune i patologies associades, aquests van haver de canviar de rumb de manera inesperada en el moment en què els canals d'aigua es van creuar en la seva trajectòria científica.

El descobriment i la identificació d'AQP-1 com a canal d'aigua exemplifica molt bé la intuïció d'un gran científic com Peter Agre i, per aquest motiu, considero que mereix d'ésser breument relatada. En la dècada dels vuitanta, el professor Peter Agre estava interessat en l'estudi molecular dels antígens d'immunitat Rh. Aquestes proteïnes les purificaven cromatogràficament de membranes d'eritròcits per la seva abundància. En el procés de purificació de l'antigen Rh sempre les copurificava de manera

abundant una proteïna de 28 kDa d'identitat desconeguda, és a dir, un contaminant. Amb el fi de poder eliminar aquesta contaminació, van decidir d'aïllar i estudiar la naturalesa d'aquesta proteïna. Aquests estudis van dur a la clonació del gen que codifica la proteïna de membrana de 28 kDa. El coneixement de la seqüència d'aminoàcids de seguida va revelar una homologia a proteïnes de la mosca, lent bovina, procariotes i plantes de funció desconeguda. Estudis d'expressió i distribució tissular van resultar fonamentals per a suggerir la funció de 28 kDa. La proteïna s'expressava majoritàriament en teixits altament permeables a l'aigua, implicant un paper en aquesta funció. Un experiment molt simple, i alhora molt elegant, va donar una resposta molt concloent. L'assaig va consistir a avaluar l'efecte de l'expressió del gen de la proteïna de 28 kDa en ovòcits de la granota *Xenopus*. Aquestes cèl·lules són conegudes per la seva elevada impermeabilitat a l'aigua, de manera que constitueixen un sistema ideal per a l'estudi de proteïnes presumptament implicades en el transport d'aigua. Es va observar que l'expressió de la proteïna de 28 kDa augmentava espectacularment la permeabilitat dels ovòcits a l'aigua, i que fins i tot els feia explotar. Aquest efecte era inhibit per concentracions micromolars de  $\text{Hg}^{2+}$ . Es demostrava, per tant, que la proteïna de 28 kDa, aïllada d'eritròcits, facilitava el transport d'aigua a través de les membranes cel·lulars, amb la qual cosa l'AQP-1 era un canal d'aigua. I, per descomptat, es va provar que AQP-1 era un canal selectiu a aigua que no permet la difusió de protons ni d'altres ions, la qual cosa resulta en l'absència de corrents iònics associats al transport. A més de l'extrema selectivitat mostrada per AQP-1, també es va observar una fastuosa eficàcia transportadora de  $\approx 3 \cdot 10^9$  molècules d'aigua/s.

Estructuralment, les subunitats d'AQP-1 estan compostes per sis hèlixs alfa organitzades amb una pseudosimetria de tipus 2. La similitud de l'estructura al vas usat en els rellotges d'arena li ha encunyat el nom de *hourglass model*. En el centre, estructurant el filtre de selectivitat, hi ha la seqüència asparagina-prolina-àspàtic (NPA), envoltada de dues càrregues positives i residus hidrofòbics que impedeixen l'entrada d'ions. Aquesta estructura és compatible

amb la bidireccionalitat que ha de tenir un transportador d'aigua. L'estructura del transportador funcional és un tetràmer format per quatre subunitats idèntiques, cadascuna de les quals té capacitat transportadora. De l'estructura es dedueix que l'eficàcia catalítica prové fonamentalment de la presència de columnes contínues d'aigua en el porus de cada subunitat d'AQP-1. Igual com s'esdevé amb els canals de  $K^+$  activats per voltatge, l'estructura atòmica d'aquests canals ha resultat fonamental per a conèixer els secrets del seu *modus operandi*.

Com succeeix generalment, el descobriment d'AQP-1 va marcar l'inici de l'establiment d'una família de proteïnes, les AQP. Des de la descoberta de l'AQP-1, s'han identificat en diferents organismes i teixits un total de tretze isoformes diferents d'AQP, entre les quals hi ha les proteïnes permeables a aigua i les permeables a aigua i glicerol. Totes plegades estan, s'expressen, malgrat que diferencialment, en teixits i cèl·lules implicades en permeabilitat a aigua, de manera que hi ha cèl·lules com les neurones, que estan mancades d'aquestes proteïnes.

Sens dubte, la identificació d'AQP-1 com un canal d'aigua va marcar una fita científica sense precedents, que ha permès de comprendre amb exquisit detall els mecanismes de la permeabilitat a aigua de les cèl·lules i els teixits, així com comprendre les conseqüències patològiques de la seva disfunció. I, tot plegat, gràcies a l'astúcia de Peter Agre, mereixedor sense pal·liatius del Premi Nobel 2003.

57

#### CANALS IÒNICS I D'AIGUA I SALUT HUMANA: LES CANALOPATIES

Què succeeix quan aquests dispositius moleculars funcionen incorrectament? Gràcies als avenços de la genètica, la bioquímica i biologia molecular, i l'electrofisiologia, hom ha descobert que alteracions en la funció d'aquestes proteïnes són les principals responsables de diverses malalties humanes, conegudes amb el nom de patologies associades als canals iònics o canalopaties. Tot i que aquest terme es va encunyar a les alteracions dels canals

iònics, ara cal incloure-hi les alteracions dels canals d'aigua. Les canalopaties són el resultat de diverses alteracions, tant en canals catiònics com aniònics i d'aigua, i poden ésser adquirides, per exemple, gràcies a una reacció immune o a l'efecte d'una toxina, o hereditàries, conseqüència de mutacions en els gens que codifiquen les subunitats proteiques que formen els canals. Les canalopaties hereditàries poden sorgir com a conseqüència d'un guany en la funció del canal iònic implicat, o per una pèrdua de la funció, o per un efecte dominant negatiu de la subunitat mutada. En qualsevol cas, una característica pròpia de les canalopaties hereditàries la constitueix la naturalesa intermitent o episòdica dels seus símptomes, probablement a causa del fet que alteracions profundes en la funcionalitat d'aquestes proteïnes comporten conseqüències letals.

Sembla evident que després de la seqüenciació del genoma humà, i amb el progrés creixent de la genètica molecular, el nombre i heterogeneïtat de mutacions en subunitats proteiques de canals iònics i d'aigua que es vinculin a patologies augmentarà, especialment en aquelles famílies de canals que encara no s'han associat a malalties. Per exemple, els receptors activats per estímuls mecànics i tèrmics que tenen un paper clau en la transducció de senyals sensorials, la disfunció dels quals s'ha postulat com a possible causa de diversos tipus de dolor crònic. En qualsevol cas, el coneixement sobre l'etiologia de les canalopaties ja adquirit, i el que generarem en els pròxims anys, permetrà disposar de mètodes de diagnòstic primerenc d'aquestes malalties que ajudaran a pal·liar o disminuir la incidència i/o gravetat de les crisis simptomàtiques associades als mateixos. *A priori*, l'única manera de corregir aquestes patologies genètiques passa per la teràpia genètica, reemplaçant el gen mutó per un de nou. No obstant això, fins que aquest tipus d'estratègia sigui eficaç, es poden portar a terme altres tipus d'actuacions per tal de reduir la severitat dels símptomes. D'aquesta manera, un diagnòstic precoç proporciona oportunitats per a implantar teràpies preventives com, per exemple, dietes adequades per a les hipercalcèmies i les hipocalcèmies. També es poden aplicar teràpies que disminueixin l'excitabilitat del sistema nerviós, bé potenciant els sistemes inhibidors o bloquejant els

excitadors. A més, es poden proposar estratègies regeneratives amb cèl·lules mare en aquelles patologies amb un component neurodegeneratiu important. El disseny de tractaments més bons i més eficaços es traduirà en un increment de la qualitat de vida de les famílies que pateixen canalopaties. I al disseny de tractaments terapèutics més bons hi contribuirà notablement el coneixement de l'arquitectura molecular de les proteïnes que les provoquen. En aquest àmbit, la contribució arquitectònica de Roderick Mackinnon i Peter Agre al camp dels canals de membrana ha estat i serà absolutament bàsica. Ara coneixem molt més com estan construïts i com funcionen els canals de comunicació de la vida. Aquest coneixement és essencial per a rectificar el funcionament quan sigui anòmal, si s'esdevé.

