

Biofísica

José M. Méndez A.

Departamento de Física, CINVESTAV-IPN.

El enunciado de la conservación de la energía por el médico Robert Meyer y la interpretación que Einstein le dio al movimiento browniano son dos buenos ejemplos de que en el pasado la biología y la física han experimentado frecuentemente motivaciones mutuas. Nuevos métodos físicos han impulsado constantemente el desarrollo de la biología, como ocurrió con el esclarecimiento de la estructura de las moléculas biológicas. Por otro lado, la comprensión de las propiedades de los materiales biológicos representa un gran reto para la física. En este artículo se analizan algunos aspectos actuales de este fascinante desarrollo.

Física biológica: ¿de dónde viene, a dónde va?

En los últimos años la física y la biología se han ido acercando cada vez más.

Cuando el comerciante y naturalista Anton van Leeuwenhook desarrolló el primer microscopio óptico de alta resolución (1670), creó simultáneamente una herramienta única para la biología. Con él pudo observar células vivas por primera vez. Sin embargo, debieron pasar casi 200 años para que se abandonara la tesis aristotélica de que la vida surge de materia orgánica y se aceptara que las células son la unidad viviente más pequeña, y que ellas sólo pueden provenir de otras células. Desde entonces, el uso de métodos físicos en la biología se ha hecho cada vez más común. La microscopía electrónica (1932), por ejemplo, permitió acceder a la arquitectura interna de las células. Otro ejemplo es la difracción de rayos X (1942), que ha permitido grandes éxitos en la obtención de estructuras moleculares. El triunfo final de la biología estructural ha sido posible gracias al desarrollo de la física computacional, la que también ha revolucionado el diagnóstico médico a través de sus técnicas de reconstrucción de imágenes, como las tomográficas.

Los ejemplos más destacados de cómo la biología ha motivado el desarrollo de la física son el enunciado de la conservación de la energía por Robert Meyer y Hermann von Helmholtz, así como la teoría del movimiento browniano de Einstein.

Meyer observó que la sangre de los marinos era menos oscura en el trópico que en regiones frías. De esto concluyó que en el trópico se requería menos energía para realizar el mismo trabajo, pues se transfería menos calor al medio ambiente que en las zonas frías. Esto lo condujo a reconocer la equivalencia entre calor y trabajo mecánico. Cuando en 1843 Helmholtz formuló de manera general el principio de conservación de la energía¹, las ideas intuitivas de Meyer fueron finalmente aceptadas por la comunidad de físicos.

La interpretación que Einstein le dio a las observaciones del botánico Robert Brown sobre el movimiento caótico de partículas de polen suspendidas en agua influyó a la física casi tanto como la fórmula de radiación de Planck. Jugó un papel fundamental en el desarrollo de la física estadística moderna y condujo a que el concepto de la estructura atómica de la materia fuera finalmente aceptado².

El enorme significado que la biología tiene en el desarrollo de la física moderna se expresa también por el hecho de que dos de los físicos más importantes del siglo XIX, Thomas Young y Hermann von Helmholtz, iniciaran sus carreras como médicos y sean reconocidos como los padres de la fisiología. Por otro lado, el físico Max Delbrück fue uno de los iniciadores de la biología molecular moderna. Él y Schrödinger formularon por primera vez la idea de que la información genética está grabada en macromoléculas³.

La historia nos muestra que la física ha jugado un papel central en el desarrollo de nuevos métodos para el estudio de la estructura y función de la materia biológica, y que lo seguirá jugando. Pero, ¿podrá la física también responder preguntas fundamentales de la biología?. Según el conocimiento actual, es imposible reconstruir el plano arquitectónico completo de formas complejas partiendo sólo de la información contenida en los genes. Para entender una proteína en el marco de la biología basta con conocer la genética, que indudablemente es compatible con las leyes de la física. Pero también hay procesos biológicos que son controlados completamente por las leyes físicas, como la evolución de estructuras biológicas. Por ejemplo, el desarrollo embrional del esqueleto de los vertebrados. Alan Turing, el padre espiritual de las computadoras modernas, mostró que la morfogénesis del tejido muscular es controlada por sustancias trazadoras que surgen de forma espontánea a través de procesos físicos, como reacciones bioquímicas, autocatálisis y difusión⁴.

Los ejemplos anteriores y los que se presentan a continuación muestran que los físicos pueden jugar un papel importante en la búsqueda de los principios fundamentales del funcionamiento de la materia biológica, con la condición de que acepten la complejidad de los biomateriales y se enfrenten a las preguntas centrales de la biología.

El mapa en la cabeza

¿Cómo representa el cerebro a su medio ambiente?

Probablemente la pregunta que con más frecuencia se plantea en la investigación del cerebro sea: ¿cómo representa el cerebro a su medio ambiente?. Probablemente es debido a esto que el principio experimental más frecuentemente utilizado sea: “manipula el medio ambiente e intenta detectar un cambio en la actividad neuronal”. Casi todo lo que se sabe de la función del cerebro está influenciado por este paradigma. Por lo mismo, no sorprende que las partes del sistema nervioso que mejor se conocen sean las relacionadas con la actividad sensorial.

Ya sea en la retina, o en la cochlea, o en las regiones cerebrales de actividad nocturna, en todas partes se activan conjuntamente grandes cantidades de neuronas y de su dinámica colectiva surge una señal, a veces retroalimentada, que afecta otras regiones. A pesar de su complejidad, las neuronas pueden ser descritas y analizadas eficientemente, solas o en colectivo, con ayuda de ecuaciones integro-diferenciales no lineales acopladas y de algunas simplificaciones analíticas.

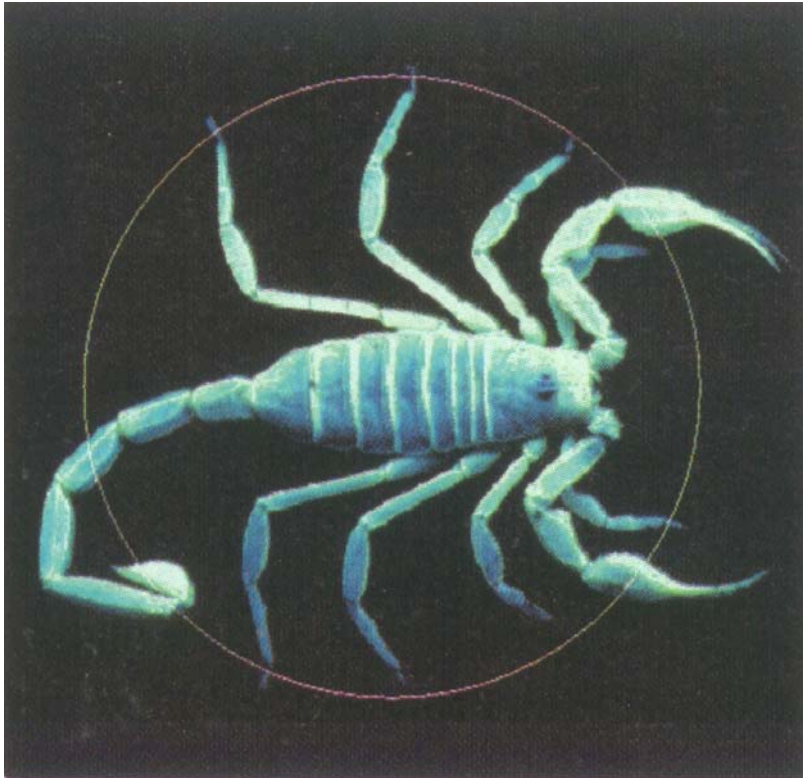


Figura 1. Las ocho patas del alacrán del desierto se encuentran aproximadamente sobre un círculo de unos 5 centímetros de diámetro. Las células sensoriales en su parte inferior reaccionan ante ondas en la arena, producidas por una presa en movimiento. La pregunta que se plantea a la biofísica es: ¿cómo determina el alacrán la dirección hacia su presa?.

La forma en que el sistema neuronal procesa la información representa un reto fascinante para los físicos, algunos de los cuales ya trabajan en neurofísica y psicofísica. Como ejemplos de esta actividad, en la última sección de este artículo se dan algunas referencias sobre la construcción de redes neuronales que permiten entender cómo es que los cazadores nocturnos, como los búhos y los alacranes, determinan la dirección en que se encuentran sus presas⁵. En particular, el alacrán del desierto (*paruroctonus mesaensis*) posee ocho patas provistas de órganos sensoriales capaces de detectar vibraciones en la arena. Para determinar la dirección de su presa, el alacrán evalúa el retraso relativo con que sus ocho patas reciben la señal, procesando esta información en un número de neuronas múltiplo de ocho. Los modelos teóricos construidos para este, que es uno de los ejemplos más sencillos, reproducen satisfactoriamente todos los resultados experimentales y ya han sido extendidos al estudio de otros animales⁵.

Interfaz entre células nerviosas y circuitos semiconductores

¿Hacia los circuitos cerebrales y las neurocomputadoras?

Las computadoras y el cerebro funcionan eléctricamente. ¿Por qué no intentar unir ambos sistemas al nivel de sus componentes microscópicas?. Por el momento, el plantearse esta pregunta no significa que se le considere soluble, en el sentido de que sea previsible la integración de tejido cerebral en las computadoras, o de circuitos semiconductores en el cerebro. Se trata más bien de una pregunta física de carácter técnico: hasta qué punto el desarrollo dramático de los últimos cincuenta años en la física del estado sólido y en la neurofisiología experimental permite el acoplamiento de sistemas excitables iónicamente y electrónicamente, más allá de respuestas mecánicas elementales como las contracciones convulsivas de una anca de rana cuando por ella circula una corriente eléctrica. Desde luego, la posibilidad de que tales investigaciones conduzcan tarde o temprano a una mejor comprensión del cerebro, o a usos técnicos, o médicos, no puede descartarse. Pero igual debe evitarse que los sueños visionarios sobre neurocomputadoras bioelectrónicas y neuroprótesis microelectrónicas, aunque inevitables y excitantes, nublen el sentido común indispensable en el trabajo científico.

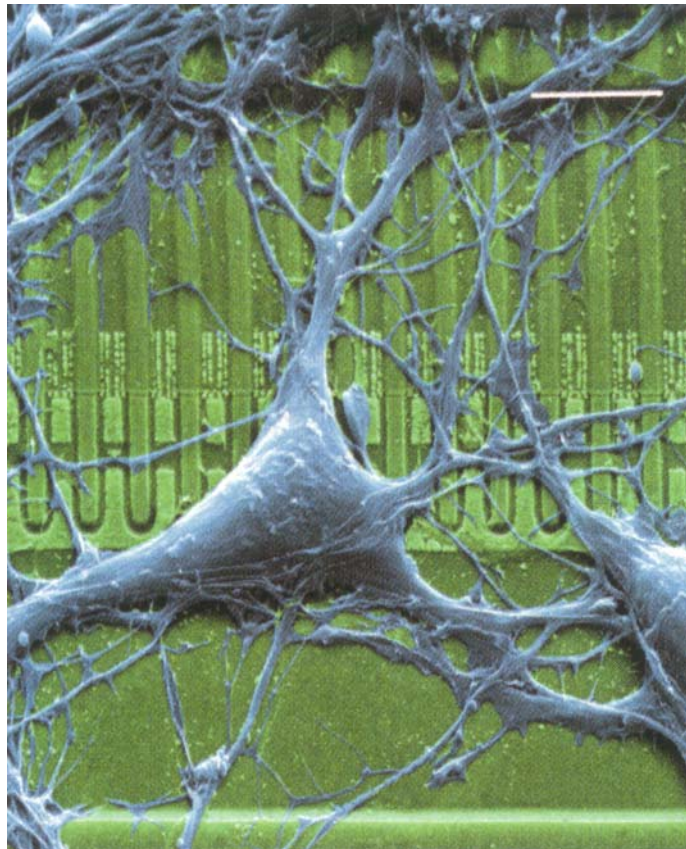


Figura 2. Neurona sobre un microchip de silicio. Al centro se reconoce la estructura de una cadena de transistores (la línea blanca representa una longitud de 10 μm).

En la actualidad, ya ha sido posible acoplar eléctricamente una neurona aislada con una estructura semiconductor. Utilizando células de sanguijuela sobre silicio se ha logrado un acoplamiento bidireccional⁶. Algunos de los proyectos de investigación que este hecho origina son: (i) determinar la estructura y la naturaleza eléctrica del contacto célula-circuito⁷, (ii) extender el acoplamiento a neuronas de animales vertebrados y a otro tipo de células⁸ y (iii) construir sistemas híbridos de redes neuronales y circuitos microelectrónicos⁹. Las referencias bibliográficas al final del artículo permiten reconstruir los esfuerzos hechos en estas direcciones durante los últimos años⁶⁻⁹.

Física de la fotosíntesis

De cómo las bacterias utilizan la física cuántica para optimizar la fotosíntesis.

En las células biológicas trabajan complicados aparatos construidos a escalas nanométricas. Su eficiencia, versatilidad y fiabilidad no tienen igual. Con ayuda de los nuevos métodos de reconstrucción de imágenes aplicados al estudio de la estructura de los biomateriales, la biofísica moderna puede explicar, a nivel atómico, las funciones de las células y los procesos físicos involucrados. Al respecto, los organismos que realizan fotosíntesis son un excelente ejemplo. Su clara arquitectura molecular, unida a una estrecha relación entre procesos mecánico-cuánticos y funciones biológicas, muestra que algunos aspectos de la vida se rigen completamente por las leyes físicas y que, por lo mismo, estos podrían ser analizados con la misma precisión y lógica que tan exitosamente han aplicado los físicos al estudiar materia inorgánica.

Los organismos que realizan fotosíntesis pueden convertir luz solar en energía química. Moléculas de colorantes, como la clorofila, son excitadas por absorción de luz solar. Dicha excitación es conducida en varios pasos a un “reactor” y entonces convertida, por transmisión de cargas, en potencial electrostático, para finalmente terminar en la síntesis de adenosintrifosfato (ATP): el combustible de las células. Llamemos aparato recolector de luz al reactor y a las proteínas que contienen las moléculas de colorante. Este es el equivalente biológico de una fotocelda. Es muy eficiente y versátil. En él, la energía lumínica absorbida es convertida en energía eléctrica en cien picosegundos, con una eficiencia del 95%. Por un lado posee mecanismos de protección que evitan que el organismo se dañe en caso de que la luz sea muy intensa y, por otro lado, surte la suficiente energía aún en el caso de que la iluminación sea muy pobre por largos períodos de tiempo. ¿Cuáles son los mecanismos y las estrategias que posibilitan que algunos organismos alcancen esta funcionalidad?

Una clave para la comprensión del fenómeno es el descubrimiento reciente de que el aparato recolector de luz está formado de una combinación de reactores y proteínas repletas de colorante (ver figura 3). Dado este nuevo cuadro geométrico de cientos de moléculas de colorante organizadas jerárquicamente, el siguiente paso es construir una descripción mecánico-cuántica de los estados electrónicos del colorante y de los mecanismos de transición de la excitación electrónica entre sus moléculas. Los resultados de esta investigación se encuentran en las referencias bibliográficas al final del artículo¹⁰.

La idea es seguir a un fotón en su camino a través del aparato e identificar, paso a paso, qué conceptos cuánticos están involucrados en el control de la correspondiente función biológica. Tanto la teoría como el experimento han contribuido a la comprensión actual del fenómeno. Los métodos experimentales que han sido de utilidad son, entre otros, espectroscopía Hole-Burning, espectroscopía temporal en escala de femtosegundos, espectroscopía no lineal de absorción, espectroscopía de emisión de alta resolución y espectroscopía de moléculas aisladas. Los métodos teóricos utilizados van desde la bioinformática y el análisis estructural hasta la dinámica molecular, pasando por química cuántica, teoría de sistemas electrónicos intensamente correlacionados y mecánica cuántica estocástica.

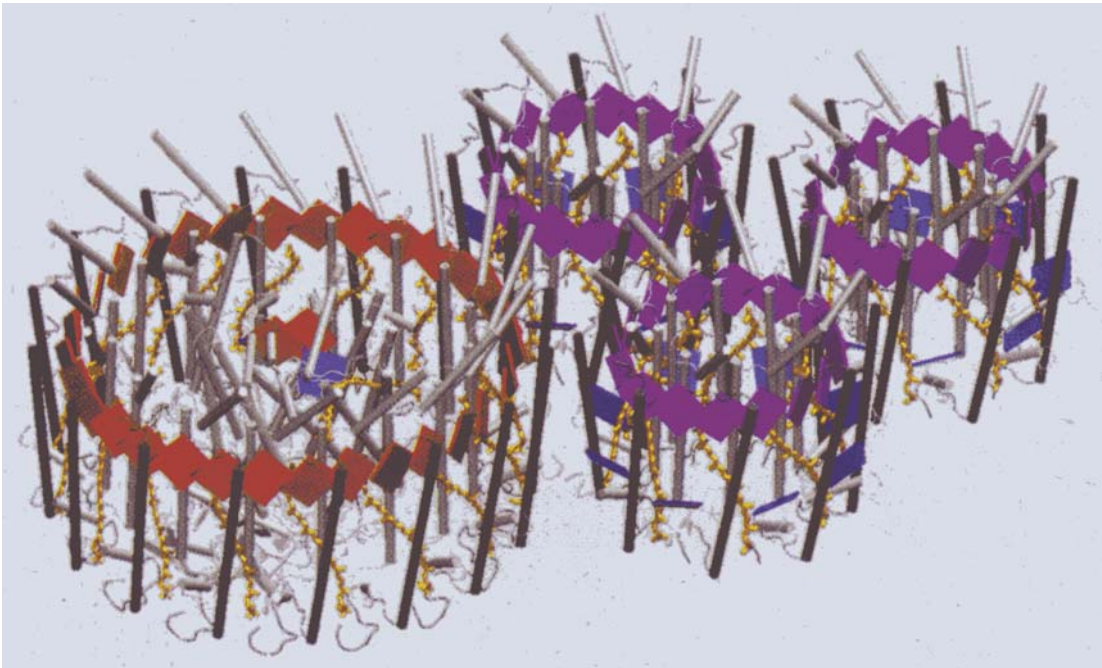


Figura 3. El aparato recolector de luz es el equivalente biológico de una fotocelda. Está compuesto de un reactor (círculo mayor) y de complejos circulares recolectores de luz ordenados cerca del reactor (círculos pequeños). Un entorno rico en proteínas (cilindros) forma la armazón para la organización de las moléculas de colorante.

Todos los aparatos moleculares de las células biológicas se componen de materiales relativamente blandos y están por lo tanto sujetos a intensas fluctuaciones térmicas. Entonces, ¿cómo es que estos aparatos pueden cumplir con su función, siendo que al parecer se requiere de un orden preciso de sus partes para evitar efectos cuánticos de interferencia?. La solución a esta pregunta es una de las tareas más fascinantes de la biofísica teórica. Sus implicaciones de carácter fundamental y su grado de dificultad matemática están a la altura de cualquiera de los principales problemas de la física moderna.

Espectroscopía de fuerza en biomoléculas aisladas

Comprender mejor a las macromoléculas biológicas: medición de fuerzas en moléculas aisladas y su simulación por computadora.

Prácticamente todos los procesos corporales que involucran intercambio de sustancias son provocados y controlados por proteínas altamente especializadas a las que, con buenas razones, se les podría llamar las nanomáquinas bioquímicas de las células. Avances recientes, en especial en experimentos con moléculas aisladas y en su simulación con ayuda de computadoras de alto rendimiento, permiten observar algunas de estas nanomáquinas trabajando. Al hacerlo, aparecen mecanismos asombrosos que hasta ahora es imposible reproducir artificialmente.

Una de las principales propiedades de los sistemas biológicos es su capacidad de autoorganización. La enorme variedad de interacciones entre las biomoléculas permite la formación de sistemas complejos como las células, e incluso organismos completos. Tan sólo la distribución espacial de las moléculas, como el plegado de las proteínas o la estructura del ADN, representan ejemplos impresionantes de autoorganización. Más de 13000 estructuras proteínicas conocidas eliminan toda duda de su complejidad y gran capacidad de organización espacial¹¹. Para entender estos procesos a nivel molecular es necesario aclarar de qué forma las interacciones interatómicas involucradas (puentes de hidrógeno, interacciones de van der Waals, etc.) conducen a una estructura definida.

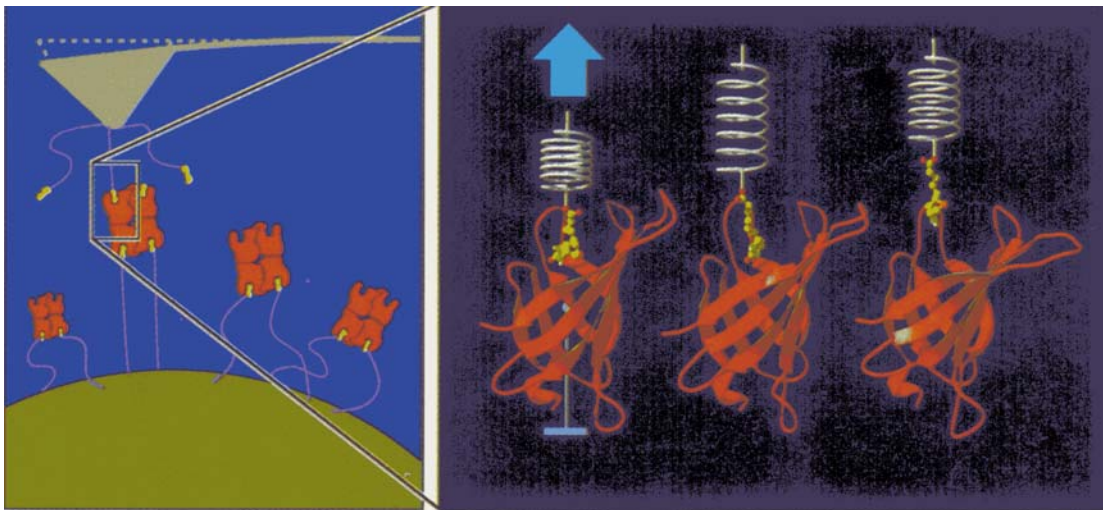


Figura 4. Con ayuda del microscopio de fuerza atómica es posible estirar moléculas aisladas y medir las fuerzas resultantes (a la izquierda se muestra un esquema del montaje experimental y a la derecha una visualización de la simulación por computadora).

Hace ya mucho tiempo que puede medirse la energía de unión o de plegado de las interacciones implicadas. Por ejemplo, con ayuda de técnicas calorimétricas puede obtenerse como promedio en colectivo. Sin embargo, estos experimentos nada dicen sobre los potenciales que determinan en detalle la estructura espacial de las biomoléculas. Para esto, sería necesario hacer experimentos mecánicos sobre una sola de ellas. Pero,

¿cómo puede fijarse una molécula aislada por sus extremos y estirarse controladamente para medir las fuerzas resultantes?. Con la invención del microscopio de tunelamiento por Gerd Binnig y Heinrich Rohrer en 1982 y posteriormente del microscopio de fuerza atómica por Binnig, Gerber y Quate, se creó simultáneamente una herramienta que permite precisamente hacer esto. La punta de la aguja de un microscopio de fuerza atómica tiene un radio de curvatura de aproximadamente 10nm. Por su parte, los biopolímeros poseen un tamaño típico de varios nanómetros. Con esto se asegura que aunque sea sobre una superficie repleta de biopolímeros, la punta sólo afectará a uno, o a unos cuantos, sobre los cuales podrán hacerse experimentos mecánicos de forma controlada¹².

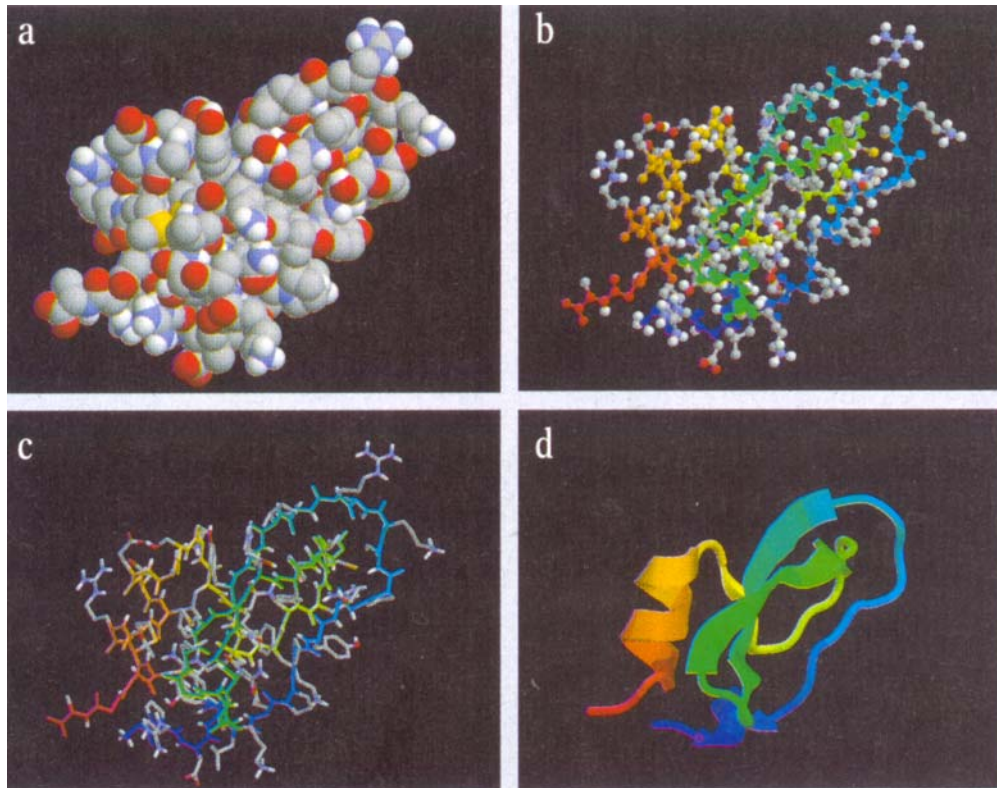


Figura 5. A diferencia de los polímeros sintéticos, en una proteína la posición de cada uno de los átomos está definida con una precisión de fracciones de angstrom. El cuadro (a) muestra una visualización computacional de cada uno de los 568 átomos de la proteína *bovine pancreatic trypsin inhibitor* (BPTI) compuesta de 58 aminoácidos y que en caso necesario puede bloquear a la enzima digestiva *trypsin*. Los cuadros (b) y (c) muestran la misma proteína, pero en una representación que permite identificar más fácilmente la estructura química. El diagrama mostrado en (d) renuncia a los detalles discretos de la estructura y muestra a la proteína como una membrana unidimensional.

Aún con esta técnica, la forma exacta en que ocurre el desdoblamiento de la molécula no puede obtenerse directamente del experimento. No obstante, una vez identificados los aspectos más relevantes del proceso, estos pueden simularse, átomo por átomo, con ayuda de computadoras¹³. Para tal fin suele usarse el método de dinámica molecular que permite considerar todas las fuerzas atómicas involucradas y obtener de ellas el

movimiento de cada uno de los átomos por integración numérica de las ecuaciones de Newton.

Con ayuda de este esquema híbrido experimento-simulación ya ha sido posible realizar avances considerables en la comprensión de fenómenos como la identificación molecular^{12,13}, que entre otras cosas permite explicar la forma en que el sistema inmunológico detecta cuerpos extraños y los combate, y las propiedades elásticas de biomoléculas¹⁴, que entre otras cosas permiten entender cómo la proteína muscular *titina* se encarga de que células musculares deformadas recuperen su forma original. En las citas proporcionadas al final del artículo es posible encontrar más ejemplos relacionados¹¹⁻¹⁴. Gracias al proyecto del genoma humano se conocen actualmente unas 10^7 secuencias de estas “máquinas”. De ellas, unas 13000 son conocidas estructuralmente a escala atómica. Descubrir su funcionamiento es uno de los mayores retos de la biofísica.

Preguntas físicas de la biología celular

El estudio de biopolímeros rígidos y el modelado de motores moleculares.

Las células vivas son sistemas altamente organizados con propiedades mecánicas sorprendentes¹⁵. Pueden, por ejemplo, soportar tensiones extremas y cambiar su forma en segundos. Estas habilidades son posibles gracias al citoesqueleto: una red fibrosa intracelular hecha de biopolímeros de distintas longitudes y rigidez, y de un “zoológico” de proteínas reguladoras asociadas. Aparte de sus tareas mecánicas, los filamentos del citoesqueleto también funcionan como rieles para motores moleculares que se ocupan de los procesos de transporte intracelulares necesarios para la vida, forman micromúsculos para el movimiento de las células y respaldan procesos esenciales para la división celular. La identificación y comprensión de los principios físicos que describen estos fenómenos son de importancia fundamental para la biología celular.

Desde el punto de vista de la física, los biopolímeros y las proteínas motóricas del citoesqueleto representan sistemas modelo casi ideales para la investigación de preguntas fundamentales de la física de polímeros y de sistemas lejos del equilibrio. En comparación con los polímeros sintéticos, los filamentos del citoesqueleto poseen escalas de tiempo y longitud mucho mayores. Esto abre nuevas posibilidades para el estudio experimental de las soluciones poliméricas. Ya no es necesario restringirse al estudio de propiedades mecánicas macroscópicas de la solución, si no que ahora es posible observar la estructura y dinámica interna. Por ejemplo, existe la posibilidad de marcar fibras aisladas con moléculas fluorescentes, o con partículas coloidales, y observar su movimiento en la solución polimérica con métodos ópticos directos, con gran resolución espacial y temporal¹⁶. De esta forma, las propiedades macroscópicas pueden explicarse en términos de procesos moleculares. Con ayuda de métodos mecánico-ópticos se puede incluso observar el movimiento de una proteína aislada¹⁷. Por ejemplo, cuando una proteína motórica se mueve a lo largo de un filamento del citoesqueleto. Así, poco a poco mejoran las mediciones cuantitativas de las variables involucradas en los procesos

microscópicos que permiten entender fenómenos tan alejados del equilibrio y tan complejos como el movimiento y la división celular, o como la transcripción de la información genética. A la luz de estos ejemplos y de otros más que se citan al final del artículo¹⁸, es razonable esperar que la colaboración interdisciplinaria entre biólogos y físicos conduzca a descubrimientos importantes hacia la comprensión de los procesos que tienen lugar en organismos vivos.

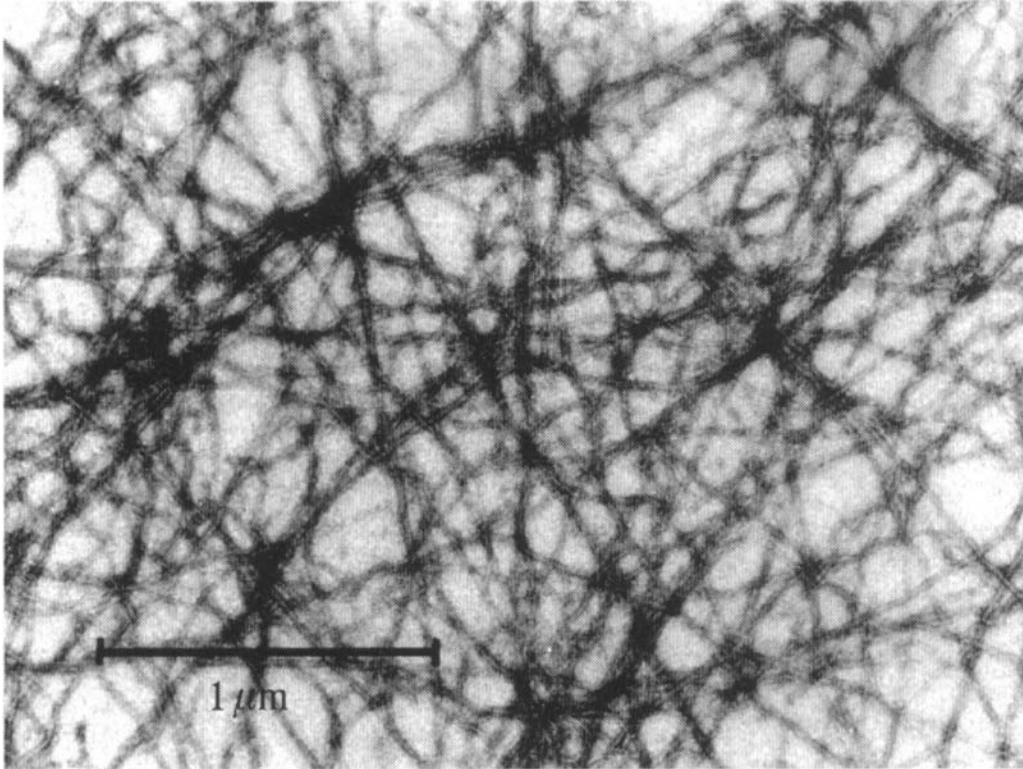


Figura 6. La distribución espacial de biopolímeros en solución diluida (0.4 mg/ml) semeja la de palillos chinos arrojados al azar sobre una mesa. Los filamentos proteínicos forman la armazón de las células. Son considerablemente más rígidos que los polímeros sintéticos. La foto, tomada con un microscopio electrónico, muestra filamentos de actina con un diámetro de 8-9nm. *In vivo* son capaces de alcanzar longitudes de hasta 100μm.

Notas

Además de presentar un análisis actualizado del desarrollo moderno de la física de materiales biológicos con ayuda de algunos ejemplos específicos, este artículo tiene como segundo propósito contribuir con la opinión del autor a la discusión recientemente desarrollada en las páginas de Avance y Perspectiva (A y P) sobre la relación entre la física y la biología: Marcelino Cerejido, *La ciencia: ¿una rama de la biología?*, A y P **18**, 379 (1999); Miguel A. Pérez A., en su reseña del libro *The sun, the genome and the internet* de Freeman J. Dyson, A y P **19**, 60 (2000); Gabriel López C., *Sobre la falta de costumbre de terciar*, A y P **19**, 163 (2000).

Los ejemplos descritos en este artículo muestran que los físicos pueden jugar un papel importante en el desarrollo de nuevos métodos de estudio de los materiales biológicos, así como en la búsqueda de los principios fundamentales de su autoorganización y de su función. Esto con la condición de que acepten la complejidad de los biomateriales y se enfrenten a las preguntas centrales de la biología. En este proceso, la habilidad de los físicos de reducir interdependencias complejas a leyes universales es realmente requerida. No hay duda de que las leyes conocidas de la física y de la biología son compatibles, pero el que la vida se rija por leyes físicas o no es una pregunta abierta que, en caso de llegar a serlo, tarde o temprano será resuelta por indagación científica, independientemente de los posibles radicalismos biológicos o reduccionistas de los protagonistas de esta aventura.

Buena parte del material de este artículo fue tomada del número de febrero de la Revista de la Sociedad Alemana de Física, *Physikalische Blätter* **57** (2001) Nr. 2, en el cual se discute ampliamente sobre el tema biofísica.

Se agradece el apoyo económico proporcionado por CONACyT a través del proyecto para el desarrollo de campos nuevos, emergentes y rezagados (convocatoria 1998-1999): “Materiales Biomoleculares”.

1. H. Helmholtz, *Über die Erhaltung der Kraft (Sobre la conservación de la fuerza)*, Physik Verlag, Weinheim 1983.
2. E. Mach, *Science of Mechanics*, Open Court Publishing Company 1960.
3. E. Schrödinger, *What Is Life?*, Cambridge 1992.
4. P. T. Saunders, *Morphogenesis*, North Holland, Amsterdam 1992.
5. A. V. M. Herz, B. Sulzer, R. Kühn y J. L. van Hemmen, *Europhys. Lett.* **7**, 663 (1988); R. Kempter, W. Gerstner y J. L. van Hemmen, *Phys. Rev. E* **59**, 4498 (1999); D. O. Hebb, *The Organization of Behavior*, Wiley, New York 1949; W. Gerstner, R. Kempter, J. L. van Hemmen y H. Wagner, *Nature* **383**, 76 (1996); A. Georgopoulos, A. B. Schwartz y R. E. Kettner, *Science* **233**, 1416 (1986); W. Stürzl, R. Kempter y J. L. van Hemmen, *Phys. Rev. Lett.* **84**, 5668 (2000); P. H. Brownell, *Science* **197**, 497 (1977); *Sci. Am.* **251**, 94 (1984); W. M. Hartmann, *Physics Today* **52**, 23 (1999); M. Konishi, *Sci. Am.* **268**, 34 (1993).
6. P. Fromherz, A. Offenhäusser, T. Vetter y J. Weis, *Science* **252**, 1290 (1991); P. Fromherz y A. Stett, *Phys. Rev. Lett.* **75**, 1670 (1995).
7. P. Fromherz, C. O. Müller y R. Weis, *Phys. Rev. Lett.* **71**, 4079 (1993); R. Weis, B. Müller y P. Fromherz, *Phys. Rev. Lett.* **76**, 327 (1996); R. Weis y P. Fromherz, *Phys. Rev. E* **55**, 877 (1997); M. Jenkner y P. Fromherz, *Phys. Rev. Lett.* **79**, 4705 (1997); D. Braun y P. Fromherz, *Phys. Rev. Lett.* **81**, 5241 (1998).
8. P. Fromherz, V. Kiessling, K. Kottig y G. Zeck, *Appl. Phys. A* **69**, 571 (1999).

9. A. Prinz y P. Fromherz, *Biol. Cybernetics* **82**, L1 (2000).
10. X. Hu, T. Ritz, A. Damjanović y K. Schulten, *J. Phys. Chem. B* **101**, 3854 (1997); D. Dexter, *J. Chem. Phys.* **21**, 836 (1953); A. Damjanović, T. Ritz y K. Schulten, *Phys. Rev. E* **59**, 3293 (1999); *Biophys. J.* **79**, 1695 (2000); I. Barvik, C. Warns, T. Neidlinger y P. Reineker, *Chem. Phys.* **240**, 173 (1999); D. Xu y K. Schulten, *Chem. Phys.* **182**, 91 (1994); B. McMahon, J. Müller, C. Wraight y G. U. Nienhaus, *Biophys. J.* **74**, 2567 (1998).
11. C. Branden y J. Tooze, *Introduction to Protein Structure*, Garland Publishing, New York (1991).
12. E. L. Florin *et al.*, *Science* **264**, 415 (1994).
13. H. Grubmüller *et al.*, *Science* **271**, 997 (1996).
14. M. Rief *et al.*, *Science* **275**, 1295 (1997); *Science* **276**, 1109 (1997); S. Israilev *et al.*, *Biophys. J.* **72**, 1568 (1997); B. L. Smith *et al.*, *Nature* **399**, 761 (1999); H. Lu *et al.*, *Biophys. J.* **75**, 662 (1998); B. Heymann y H. Grubmüller, *Phys. Rev. Lett.* **84**, 6126 (2000); P. Marszalek *et al.*, *Nature* **402**, 100 (1999).
15. B. Alberts *et al.*, *Molecular Biology of the Cell*, Garland Publishing, 3^a edición, New York (1994).
16. J. Käs, H. Strey y E. Sackmann, *Nature* **368**, 226 (1994).
17. A. D. Mehta *et al.*, *Science* **283**, 1689 (1999).
18. F. C. MacKintosh y C. F. Schmidt, *Current Opinion in Coll. & Interf. Sci.* **4**, 300 (1999); J. Wilhelm y E. Frey, *Phys. Rev. Lett.* **77**, 2581 (1996); B. Hinner *et al.*, *Phys. Rev. Lett.* **81**, 2614 (1998); I. Rayment *et al.*, *Science* **261**, 50 (1993); K. Svoboda, C. F. Schmidt, B. J. Schnapp y S. M. Block, *Nature* **365**, 721 (1993); K. Visscher, M. J. Schnitzer y S. M. Block, *Nature* **400**, 184 (1999); F. Jülicher, A. Adjari y J. Prost, *Rev. Mod. Phys.* **69**, 1269 (1997); J. Howard, *Nature* **389**, 561 (1997); A. Vilfan, E. Frey y F. Schwabl, *Eur. Phys. J. B* **3**, 535 (1998); *Europhys. Lett.* **45**, 283 (1999).