

Receptores elípticos de membrana: la clave para una absorción efectiva



Lic. Jason Brandon Peña Muñoz
Dr. Leonardo Dagdug Lima
Departamento de Física
Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Iztapalapa

Resumen

Los modelos de transporte de moléculas estudiados a través de la difusión ofrecen un panorama importante para la descripción de los fenómenos microscópicos en la naturaleza. En este artículo se presentan algunos modelos de quimiorrección, desde el absorbente esférico perfecto, el uso del disco de Weber, y el enfoque de Berg y Purcell, hasta la solución generalizada de Zwanzig y Szabo, que considera el efecto de interferencia y los receptores parcialmente absorbentes. Se presenta una discusión sobre las condiciones bajo las cuales este efecto es realmente necesario. Posteriormente extrapolamos la solución de Dudko usando una comparación dimensional para la constante de corriente de difusión asociada a receptores de forma arbitraria en una célula esférica y contrastamos la eficiencia de absorción en quimiorreceptores circulares y elípticos usando como referencia al absorbente esférico perfecto. Se encontró que la geometría elíptica ofrece un modelo plausible en la anatomía celular, un resultado que podría explicar la variación de estructura en los quimiorreceptores y los cambios fisiológicos observados en las membranas celulares.

Palabras Clave

Células, membranas, difusión, modelos biológicos, biofísica, quimiorreceptores.

Abstract

Models of molecules transport through diffusion offer an important insight into the description of microscopic phenomena in nature. In this article we go through some models of chemoreception, from the perfect spherical absorbent, the use of Weber's disk, and the develop of Berg and Purcell approach, to Zwanzig and Szabo generalized solution where interference effect and

partially absorbing receptors are considered. A discussion on the conditions under which this effect is truly necessary is presented. Afterwards, we extrapolate Dudko's solution using a dimensional comparison for rate constant diffusion to receptors of arbitrary shape on a spherical cell and contrast the absorption effectiveness on circular and elliptical chemoreceptors using as reference the perfect spherical absorber. We found that the elliptical geometry offers a plausible model in cellular anatomy, a result that could explain the structure variation on chemoreceptors and the observed physiological changes on cells.

Keywords

Cells, membranes, diffusion, biological models, biophysics, chemoreceptors.

Introducción

La célula es la unidad morfológica y funcional de los seres vivos, están guiadas por reacciones químicas que crean y demantelan estructuras biológicas, sustentan el metabolismo y hacen copias de ellas mismas. Las células son necesarias para la vida, pero además de su existencia es necesario que funcionen correctamente y muchas veces eso depende de la comunicación celular. Probablemente uno de los lugares más comunes en donde se pueden encontrar quimiorreceptores (i.e. proteínas encargadas de la recolección de información) es en la membrana celular: una bicapa lipídica encargada de delimitar el medio exterior e interior de una célula, además de regular el transporte de sustancias que entran o salen de esta. Una molécula que lleva información de una célula a otra es llamada molécula de señalización, ligamento, unión o simplemente ligando. Este tipo de partículas puede tener diferentes características, entre ellas se encuentran

las moléculas gaseosas de señalización, las cuales introducen cambios fisiológicos o bioquímicos en el organismo, tal como lo hace el oxígeno, el dióxido de carbono, óxido de nitrógeno o los gastrotransmisores (Reece *et al*, 2011). Se tienen también las biomoléculas hidrofílicas que gracias a su selectividad polar generada por el contacto con el agua son capaces de formar bicapas y evitar el contacto con otros medios acuosos; es importante mencionar que las moléculas de señalización son usualmente más pequeñas que los quimiorreceptores. La secuencia de intercambio de información entre células vecinas se resume a tres pasos: recepción, transducción y respuesta. La recepción es el proceso mediante el cual un ligando entra en contacto con el receptor. Por otro lado, la transducción se refiere a la transformación de un tipo de señal o energía en otra de distinta naturaleza, es decir, la célula convierte determinada señal o estímulo exterior en una respuesta específica. Este es el momento en el que el receptor puede cambiar de forma y modificar la conformación de las moléculas, lo que da lugar a lo que se le conoce como

camino de señales de transducción, que comúnmente sirve para amplificar una señal inicial. Finalmente existen distintas respuestas que pueden ocasionarse debido a la amplificación de la señal recibida, la porción de ADN presente en el núcleo puede transcribirse, por ejemplo.

Existen células que tiene contacto directo una con la otra, en este caso hay uniones entre ellas, pequeñas conexiones que funcionan como medio de transporte para iones o proteínas. A su vez, cuando las células no están unidas hay diferentes tipos de interconexión entre ellas; en la señalización paracrina se secreta un ligando que induce cambios en las células cercanas, se altera el comportamiento o la diferenciación celular en los receptores y su efecto depende del gradiente de concentración. Lateralmente, el intercambio de mensajes sinápticos involucra neurotransmisores, lo que permite la dispersión de impulsos eléctricos entre neuronas y por ende el funcionamiento del sistema nervioso, todo a través de las espinas dendríticas; estos receptores son selectivos, actúan como un

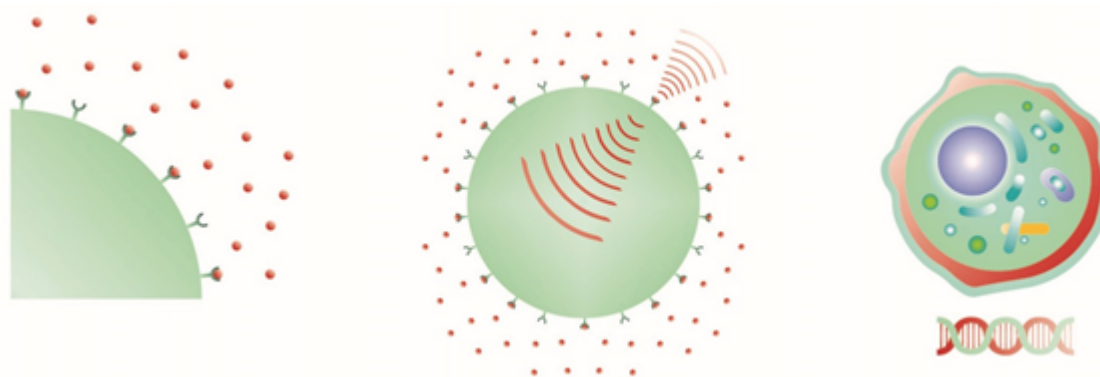


Figura 1: Secuencia de intercambio de información intercelular. Se representa la interacción receptor-ligando, la transducción (amplificación de señales moleculares) y una respuesta fisiológica específica, la transcripción de ADN en el núcleo celular.

filtro para ciertas moléculas e incluso poseen organelos que son capaces de cambiar la densidad proteica como respuesta a la alteración de la frecuencia de información recibida, de esta forma mantienen una actividad neuronal constante (Shah, M. M., 2014). Por último, la señalización endocrina produce sustancias especiales que son liberadas en el torrente sanguíneo, viajan por este medio hasta alcanzar su objetivo, tales sustancias son conocidas como hormonas. En síntesis, las moléculas de señalización pueden generar procesos dentro y fuera de las células, con respuestas locales o globales.

Para reducir el alcance de las componentes moleculares que se consideran en este artículo, nos concentramos en el estudio de los receptores de membrana, parte fundamental del primer paso de transmisión de información intercelular. Estos receptores son extremadamente importantes debido a las características que aportan a las células; los quimiorreceptores son capaces de modificar el comportamiento fisiológico a través de su interacción con el medio en el que se encuentra, sin mencionar que los receptores y ligandos son los candidatos perfectos para su manipulación; se puede alterar la estructura del receptor-ligando para lograr una asociación o disociación de la constante de corriente de difusión y, como consecuencia, de las capacidades de señalización celular (Lauffenburger & Linderman, 1993). Si se quiere comprender cuantitativamente los efectos observados en sistemas complejos, en donde la conducta queda sintetizada en parámetros exactos medibles, como la concentración o corriente de difusión, es necesaria la introducción de un modelo matemático. Las ecuaciones de difusión son capaces de modelar el fenómeno de la comunicación intercelular, además de dar información sobre la

estructura de la naturaleza microscópica y de la geometría de los receptores de membrana. En las siguientes secciones de este artículo se hablará sobre los diferentes modelos de quimiorrecepción y la extrapolación de los resultados obtenidos por Dudko, Berezhkovskii y Weiss para la comparación entre la difusión de moléculas de señalización hacia quimiorreceptores elípticos y quimiorreceptores circulares, ambos parcialmente absorbentes sobre una célula con membrana esférica.

La Descripción Macroscópica del Movimiento Molecular

Generalmente, es difícil lograr una simplificación en los sistemas biológicos, pues la interconexión de las componentes que forman su organización es muy compleja, debido a eso, los modelos matemáticos son considerados la vía de la estructuración de hipótesis, ya que permiten el reconocimiento completo de las variables y parámetros requeridos para el entendimiento de fenómenos naturales. La difusión es de gran ayuda para el análisis cuantitativo del movimiento aleatorio de partículas inmersas en un fluido, el movimiento browniano (Braun E., 1995), además de ser capaz de guiarnos cualitativamente en la comprensión de los efectos observados microscópicamente a través de un estudio macroscópico.

La *difusión* es la migración aleatoria de moléculas o partículas pequeñas como consecuencia del movimiento causado por la energía térmica y choques al azar con las moléculas vecinas del medio en el que se encuentra, generalmente un medio acuoso. Las ecuaciones de Fick modelan este fenómeno de transporte de materia analíticamente, fueron propuestas por el científico alemán Adolf Fick en 1855 para

explicar este comportamiento, tiempo después fueron reconocidas como las leyes que gobiernan el transporte de materia, estas dos relaciones matemáticas se escriben a continuación

$$\vec{J} = -D\nabla C(\vec{r}, t), \quad (1)$$

$$\frac{\partial C(\vec{r}, t)}{\partial t} = D\nabla^2 C(\vec{r}, t). \quad (2)$$

En donde \vec{J} es el flujo de partículas por unidad de área por unidad de tiempo, D el coeficiente de difusión, que en este artículo se supondrá constante, y $C(\vec{r}, t)$ la concentración de sustancia difundida que depende del tiempo y de la posición. La primera ecuación dice que el flujo de partículas sumergidas en un medio acuoso tiene una dirección preferencial, va desde una región de alta concentración a las regiones de baja concentración, además, si las partículas están uniformemente distribuidas la variación de concentración en el espacio es nula, su derivada espacial es cero, y por transitividad el flujo de partículas también lo será; cuando esto sucede se dice que el sistema está en equilibrio. Por otro lado, analizando la segunda ecuación, se puede ver que si la pendiente de descripción es constante entonces la concentración es estacionaria, lo que se traduce físicamente en que entran tantas partículas en lugares de baja concentración como salen de un espacio de alta concentración. Resolver las ecuaciones de difusión significa conocer las fluctuaciones de densidad de sustancia en el tiempo y en el espacio, lo que permite caracterizar al sistema e incluso hacer predicciones de su comportamiento a tiempos posteriores, algo que resulta sumamente útil cuando se tienen condiciones a la frontera especiales que simulan los sistemas biológicos microscópicos. Sin embargo, este proceso no resulta siempre sencillo, princi-

palmente por dos factores, el acoplamiento espacial-temporal y las condiciones a la frontera. Aunque si dentro del sistema en donde ocurre la difusión existe el mismo número de fuentes y sumideros la distribución de moléculas en el espacio no será uniforme, en vez de esto se aproximará a un estado estacionario (lo que se asemeja bastante a nuestros intereses biológicos), en donde las variables que definen su comportamiento permanecen invariantes respecto al tiempo t , en el límite de esta aproximación se tendrá que

$$\frac{\partial C(\vec{r}, t)}{\partial t} \rightarrow 0.$$

Esta consideración reduce a la ecuación (2) a la ecuación de Laplace, a saber

$$\nabla^2 C(\vec{r}, t) = 0. \quad (3)$$

La simplificación representa una gran ventaja, pues la ecuación de Laplace ha sido profundamente estudiada en la rama de electromagnetismo, en particular en la electrostática. A continuación, se hablará de los elementos del modelo esférico celular con quimiorreceptores en la superficie y el uso de la ecuación (3) en la descripción de la constante de corriente de difusión.

Elementos Matemáticos para el Modelo de Receptores de Membrana El transporte de moléculas de señalización es efectuado principalmente por difusión, el movimiento está limitado por la viscosidad, no por la inercia de las partículas. La energía térmica es suficiente para perturbar el movimiento de la partícula en cuestión. En esta sección se hablará de los modelos matemáticos que conducen a la descripción de la recepción de ligandos en una célula. Consideremos una esfera absorbente de radio a , que bien puede modelar a una micela o proteína

esférica, inmersa en un medio difusivo infinito y con algunas condiciones especiales, tal que cuando los ligandos entran en contacto con su superficie son absorbidos completamente y por lo tanto quedan fuera del conjunto inicial de concentración en el medio. La condición a la frontera de paredes absorbentes queda bien definida si se exige que en $r = a$ la concentración sea cero (i.e. $C(a) = 0$). Es conveniente trabajar con coordenadas esféricas, de esta manera que el laplaciano de la concentración, despreciando variaciones en las direcciones angulares, es

$$\frac{1}{r^2} \frac{d}{dr} \left(r^2 \frac{dC}{dr} \right) = 0. \quad (4)$$

La solución para $C(\vec{r})$ que cumple con las condiciones a la frontera está dada por

$$C(\vec{r}) = C_\infty \left(1 - \frac{a}{r} \right). \quad (5)$$

C_∞ es la concentración para puntos lejanos a la célula. Mediante esta cantidad es posible encontrar la expresión matemática para el flujo y la corriente de difusión, que se relacionan a través de $I = \vec{A} \cdot \vec{J}$, siendo A el área transversal asociada a la esfera. La corriente resulta

$$I_{AE} = 4\pi DC_\infty a. \quad (6)$$

La corriente es proporcional no al área de la esfera, sino a su radio. A medida que a incrementa el área superficial crece como a^2 pero el gradiente de concentración decrece como $1/a$. Este resultado es simple pero fundamental para el desarrollo de la teoría.

Por otra parte, es preciso mencionar el estudio de la difusión hacia un disco absorbente que descansa sobre un plano reflejante.

La difusión hacia un disco absorbente

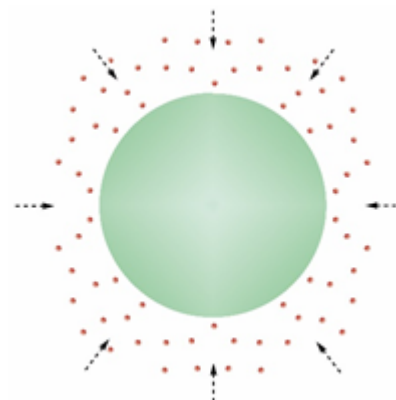


Figura 2: Absorbente esférico de radio a en un medio infinito que inicialmente contiene una concentración C_∞ , la cual logra mantenerse constante muy lejos de la superficie. Las flechas indican la dirección del flujo mientras que las moléculas de señalización de se muestran en color rojo.

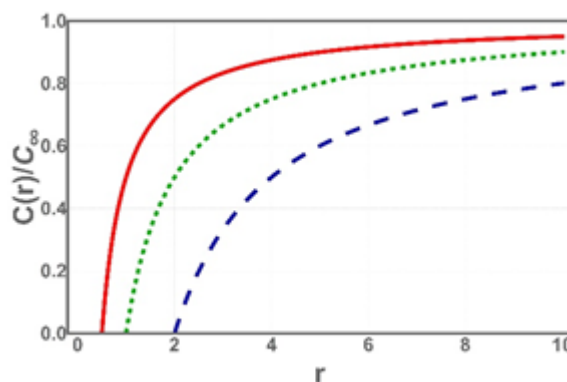


Figura 3: Distribución de concentración hacia un absorbente esférico perfecto de radio a . En rojo $a = 0.5$, en verde $a = 1$ y en azul $a = 2$.

es un modelo que permite ampliar los resultados obtenidos por Berg y Purcell (BP) a otras geometrías de interés en el estado estacionario con estas mismas propiedades, como la difusión a través de una pared que separa dos medios semi-infinitos, un absorbente elíptico o la difusión a través de N discos absorbentes en una superficie esférica, de ahí su gran importancia en los distintos sistemas solubles con las ecuaciones de Fick independientes del tiempo. Se considera una superficie absorbente en forma de disco de radio s en un medio semi-infinito. Al igual que en el modelo de célula esférica, cada partícula que entra en contacto con la superficie se extrae del conjunto inicial de moléculas. Se supone que la coordenada cilíndrica está sobre la superficie absorbente; el eje central pasa perpendicularmente a través del área de interés. Sea r la distancia radial medida desde el eje central y z la dirección axial en el plano, tal como se muestra en la siguiente figura.

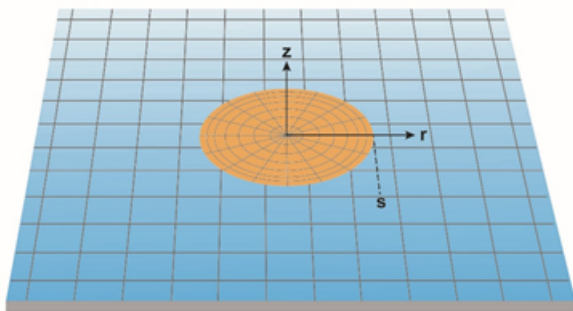


Figura 4: Representación de un disco absorbente, en amarillo, de radio s en el plano frontera de un medio semi-infinito, que se pinta en azul. Las líneas de flujo van en dirección $-\hat{z}$.

El proceso para obtener la expresión analítica de la concentración en este caso

no es simple, pero la estructura de la corriente de difusión resulta serlo,

$$I_{DW} = 4sC_{\infty}D. \quad (7)$$

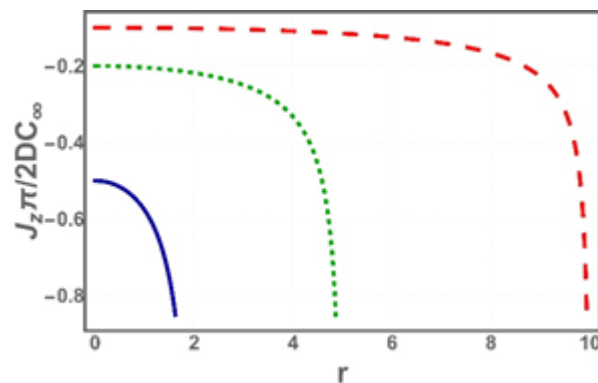


Figura 5: Líneas de flujo J_z en función de la distancia radial r para distintos valores de s . En azul $s = 2$, en verde $s = 5$ y en rojo $s = 10$.

El parámetro que indica la capacidad de absorción en una célula está contenido en la forma en la que se escribe la corriente de difusión y es llamada la constante de corriente de difusión, es decir, la parte de las ecuaciones (6) y (7) que es independiente de la concentración constante a grandes distancias, C_{∞} . Es así como se obtiene la constante de Smoluchowski

$$k_S = 4\pi Da, \quad (8)$$

y la constante de Hill

$$k_H = 4Ds, \quad (9)$$

respectivamente. Estos valores característicos serán útiles en las siguientes secciones para la deducción de resultados y comparación de efectividad de nutrición en diferentes geometrías de quimiorreceptores, pues indican el número de ligandos difundidos por unidad de tiempo a través

de la superficie absorbente. El modelo de la célula esférica es una combinación del absorbente esférico perfecto y el disco de Weber, que son los elementos para la creación de los modelos celulares.

Modelo de Célula Esférica, Efecto de Interferencia y Selectividad de Ligandos.

La ecuación del estado estacionario es análoga a la ecuación para el potencial electrostático en un espacio libre de carga (Berg, H. C. & Purcell, E. M., 1977), esto implica que la corriente de difusión puede escribirse como

$$I = 4\pi DcC_\infty. \quad (10)$$

Siendo c la capacitancia eléctrica de un conductor aislado con la misma forma y tamaño que el absorbente. La concentración C_∞ es análoga al potencial V en los sistemas eléctricos, en los cuales se obedece la ley de ohm; esta ley establece que la corriente en un resistor es igual a la caída de potencial entre las terminales dividida por la resistencia. Entonces, si se quiere conocer la corriente de difusión en un absorbente puede calcularse la capacitancia del sistema eléctrico e introducirla en (10), siempre y cuando el absorbente de interés cumpla geoméricamente con las características de superficie equipotencial. Al resolver el problema de N discos absorbentes en una superficie esférica, que simula a una célula, se utiliza el análogo eléctrico en una forma alternativa: Se supone una esfera de radio a inmersa en un fluido que contiene partículas brownianas, cuya concentración no cambia en el tiempo, de tal forma, que los quimiorreceptores pueden considerarse como unidades absorbentes sobre la superficie esférica. Cada uno de estos parches es

circular y de radio s , inmersa en un fluido que contiene partículas brownianas, cuya concentración no cambia en el tiempo, de tal forma, que los quimiorreceptores pueden considerarse como unidades absorbentes sobre la superficie esférica. Cada uno de estos parches es circular y de radio N veces el área de un solo parche, $N\pi s^2$, mientras que el área de la célula es $4\pi a^2$. La fracción cubierta por los receptores está determinada por la relación que sigue

$$\sigma = \frac{Ns^2}{4a^2}.$$

Las características de los receptores fueron ya presentadas, en cambio la superficie esférica a la cual los receptores están añadidos es ahora impermeable y por lo tanto el flujo en cualquier punto de ella es cero. Se busca la corriente de difusión del sistema considerando que la concentración a grandes distancias es constante e igual a C_∞ . En el caso extremo, cuando $N = 1$, teniendo en cuenta que $s \ll a$, se puede pensar que el comportamiento de la corriente es el mismo que cuando se tiene un disco absorbente en un plano que delimita un medio semi-infinito, lo cual corresponde al disco de Weber. Con receptores lo suficientemente separados se dice que la corriente resultante será proporcional a N , esto da lugar al caso extremo contrario, teniendo un número de parches tan grande que prácticamente toda la esfera está cubierta de ellos y es en su totalidad absorbente. Este escenario representa el máximo en la corriente y se recupera el resultado de la ecuación (6), la constante de Smoluchowski.

Si la densidad de receptores en la superficie es baja entonces el problema de las partículas en difusión es aditivo y se reduce a la descripción de los puntos intermedios, esto permite que la corriente se pueda

escribir como

$$I_{AE} = Nk_H C(a). \quad (11)$$

Usando la primera ecuación de Fick se tiene que

$$\frac{\partial C(r)}{\partial r} 4D\pi r = Nk_H C(a).$$

Integrando en el espacio en donde la concentración no es nula y haciendo el límite cuando $r \rightarrow \infty$ se construye una expresión analítica para la concentración en la superficie, esto es

$$C(a) = \frac{C_\infty}{1 + \frac{Nk_H}{4\pi Da}}. \quad (12)$$

Hay dos límites en para la concentración sobre la membrana celular; cuando $\frac{Nk_H}{4\pi Da} \gg 1$ se recupera la condición del absorbente esférico perfecto $C(a) \rightarrow 0$. El siguiente límite es cuando $\frac{Nk_H}{4\pi Da} \ll 1$ entonces $C(a) = C_\infty$. La capacidad de absorción se vuelve tan baja que la concentración de moléculas es uniforme. Se concluye que la capacidad de recepción de ligandos no se ve afectada al añadir una distribución de receptores circulares en la superficie.

Al sustituir la ecuación (12) en la propuesta (11) y dividir entre la concentración C_∞ , el resultado para la constante de corriente de difusión es

$$k_{AE} = K_S \frac{N_S}{N_S + a\pi}. \quad (13)$$

Este resultado fue presentado por BP en 1977 como una representación de la absorción de nutrientes en una micela o proteína esférica, una estructura de agrupación molecular que une un conjunto que partículas. Probablemente, una de las condiciones más importantes bajo la

cual la igualdad representada en (13) es válida es la escala de separación entre parches absorbentes vecinos, ya que si es lo suficientemente grande se puede despreciar el efecto de sumideros entre receptores (i.e. para un número de parches grande los quimiorreceptores comienzan a interferir entre sí, comportándose uno como sumidero en la vecindad del otro.). Sin embargo, las simulaciones de dinámica browniana muestran inconsistencias conforme el número de receptores aumenta y el área ocupada por los parches circulares sobre la esfera se vuelve más grande. Cuando un cuarto de la membrana es cubierto por receptores los resultados de la simulación son 5% más grandes que la predicción en el modelo de BP (Zwanzig, R., 1990). Es necesaria la inclusión del efecto de interferencia y permeabilidad en los receptores. La modificación de Zwanzig para incluir los sumideros consiste en un factor extra en un término del denominador de k_{AE} que considera el espacio no ocupado por los receptores $(1 - \sigma)$. Esta modificación altera el cálculo de la constante de corriente de difusión, que se escribe ahora como sigue

$$k_z = k_S \frac{N_S}{N_S + \pi a(1 - \sigma)}. \quad (14)$$

El resultado anterior se puede generalizar considerando que los receptores no son totalmente absorbentes, sino que en ellos mismos hay un proceso de selectividad, en otras palabras, se tienen parches parcialmente absorbentes. Las condiciones a la frontera se ven modificadas por una constante de permeabilidad en donde se guarda la información de aceptación y rechazo de las moléculas de señalización, los cambios son evidentes en las ecuaciones para el flujo de difusión

$$D \frac{\partial C}{\partial \vec{r}} = kC.$$

En la nueva condición se puede ver que si $k \rightarrow \infty$ los receptores son perfectamente absorbentes, mientras que para una constante k que es finita se logra la propiedad de filtración de partículas a través de los parches, finalmente cuando $k \rightarrow 0$ la superficie es completamente reflejante. Mediante la aproximación de medio efectivo, Zwanzig y Szabo deducen la forma analítica de la constante de corriente de difusión cuando están presentes tanto la interferencia como la selectividad, esta relación se escribe a continuación

$$\frac{1}{k_{zs}} = \frac{1}{k_S} + \frac{(1 - \sigma)}{N k_H} + \frac{1}{N k \pi s^2}. \quad (15)$$

Cabe recalcar que en los resultados anteriores se supone que los receptores o parches absorbentes son siempre de forma circular, esta suposición puede alejar al modelo de la realidad, es por esa razón que una formulación teórica de receptores no circulares es necesaria, en la siguiente sección se habla de la generalización de la constante de corriente de difusión para receptores de cualquier forma que descansan sobre un plano reflejante.

Quimiorreceptores de Diferentes Geometrías

Para alcanzar la generalización de la ecuación (15) a receptores de geometría arbitraria es necesario modificar la expresión para la constante k_H y el área πs^2 , por sus correspondientes menos particulares. Uno de los sistemas que surge como expansión natural de los receptores circulares son los receptores elípticos de semieje mayor a_1 y semieje menor a_2 , ya que en el caso en que $a_1 = a_2$ se recupera la simetría circular (ver figura 6).

Durante la investigación se replicaron los

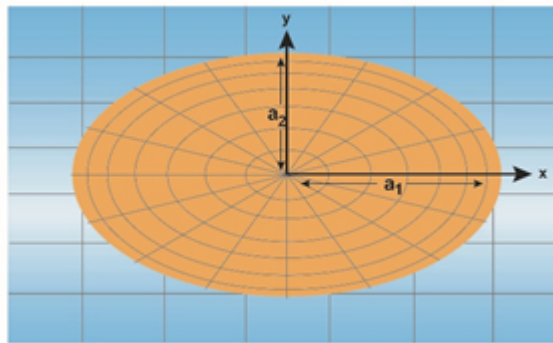


Figura 6: Quimiorreceptor elíptico con semieje mayor a_1 , semieje menor a_2 y excentricidad ϵ en una superficie reflejante.

resultados de Dudko, Berezhkovskii y Weiss mediante la comparación dimensional de la constante de corriente de difusión para receptores de geometría elíptica, una de ellas obtenida mediante el cálculo de la capacitancia en el análogo eléctrico y otra resultante de una propuesta puramente geométrica. Por el método del cálculo de la capacitancia del sistema se consigue escribir la constante de corriente como

$$k_\epsilon = \frac{2\pi D a_1}{k_{ei}(\epsilon)}. \quad (16)$$

Con

$$k_{ei}(\epsilon) = \int_0^{\pi/2} \frac{d\theta}{\sqrt{1 - \epsilon^2 \sin^2 \theta}}. \quad (17)$$

Bajo la aproximación de valores pequeños para la excentricidad ϵ se obtuvo que

$$k_\epsilon = 4D a_1 \left[1 - \frac{\epsilon^2}{4} - \frac{5\epsilon^4}{64} + O(\epsilon^5) \right]. \quad (18)$$

Por otro lado, la propuesta geométrica en la constante corriente, resultante del análisis de las unidades del coeficiente de difusión, la concentración y la propia corriente es

$$k_G = \frac{2^{1+2v}}{\pi^{1-v}} A^v P^{1-2v} D. \quad (19)$$

En donde v es un parámetro por determinar, A es el área del receptor y P su perímetro. El factor numérico es obtenido al requerir que (19) se reduzca correctamente a la constante de Hill si se trata de un receptor circular. Se supone una elipse cuya área y perímetro quedan determinados por

$$A_\epsilon = \pi a_1^2 \sqrt{1 - \epsilon^2}, \text{ y}$$

$$P_\epsilon = 4a_1 \int_0^{\pi/2} \sqrt{1 - \epsilon^2 \sin^2 \theta} d\theta,$$

respectivamente. Introduciendo las últimas cantidades en la ecuación (19) y aproximando para valores pequeños de la excentricidad se tiene que

$$k_\epsilon^{approx} = 4a_1 D \left[1 - \frac{\epsilon^2}{4} - \frac{3}{64} (1 + 2v) \epsilon^4 + O(\epsilon^5) \right]. \quad (20)$$

Mediante una comparación directa de las ecuaciones (18) y (20) se infiere que $v = 5$ y por lo tanto la ecuación (19) toma la siguiente forma

$$k_G = \left(\frac{2^5 AP}{\pi^2} \right)^{1/3} D. \quad (21)$$

La importancia de la ecuación (21) es que se puede utilizar en cualquier tipo de receptor sobre cualquier tipo de superficie reflejante y equipotencial. La expresión general para la constante de corriente de difusión en N parches parcialmente absorbentes de forma arbitraria en una superficie con condiciones a la frontera de reflexión, en la cual se considera el efecto de interferencia entre receptores vecinos, queda completamente determinada por la siguiente expresión (Dudko, O.k., Berezhkovskii, A. M. & Weiss, G. H., 2004)

$$\frac{1}{k_D} = \frac{1}{k_R} + \frac{(1 - \sigma)}{N k_G} + \frac{1}{N k A_R}, \quad (22)$$

donde k_R es la constante de corriente de difusión de la superficie en donde descansan los parches cuando esta se considera completamente absorbente, mientras que k_G es la asociada a la geometría de los receptores sobre la membrana reflejante; σ es la cantidad de área ocupada por los parches y A_R el área de estos últimos, finalmente la constante de permeabilidad k es la responsable de la selectividad en los quimiorreceptores, contiene la información de selección de partículas que pasan a través de las paredes de la membrana. La derivación de esta ecuación permite calcular k_D de forma rápida y eficiente si se conocen las cantidades requeridas, que a su vez no resultan difíciles de calcular, al menos en el caso de k_G , siempre y cuando se tengan en cuentas las consideraciones en su deducción. Se puede calcular incluso la corriente si se tiene conocimiento del comportamiento de la sustancia en difusión a distancias grandes de la célula. En el caso de tener una combinación de parches con características distintas sobre la membrana, digamos perfectamente absorbentes y selectivos entonces la ecuación correcta es

$$\frac{1}{k_{DC}} = \frac{1}{k_R} + \frac{(1 - \sigma)}{N_1 k_G} + \frac{1}{N_2 k A_R}. \quad (23)$$

Siendo N_1 el número de receptores totalmente absorbentes y N_2 el número de parches con un grado de permeabilidad asociado. Si el número de parches con filtro es nulo entonces el último término de la ecuación (23) no tiene lugar y regresamos a la formulación de Zwanzig escrita en (14). Con esto es posible hacer un estudio de lo que sucede en una célula esférica que contiene receptores circulares, elípticos o de

cualquier geometría.

Receptores Elípticos en una Célula con Membrana Esférica

Regresemos al modelo de la célula esférica propuesto por BP, en específico a la ecuación (13). Se puede ver que la constante de corriente de difusión asociada a la esfera con quimiorreceptores en la superficie es menor a la constante de Smoluchowski por un factor de $1 + \pi a/Ns$. Además, dicha corriente de difusión alcanza su valor máximo cuando $N = \pi a/s$, un número de receptores sorprendentemente pequeño relativo al tamaño de la célula completa. Teniendo en mente que una célula es 5000 veces más grande que los quimiorreceptores o las moléculas de transporte, (Berg, H C., 1983) se puede tener una aproximación del número de parches necesarios con la capacidad de absorber la mitad de las moléculas de señalización que una célula con membrana perfectamente absorbente recibiría. En otras palabras, podemos comparar directamente la efectividad de absorción de partículas en dos escenarios distintos; uno en donde se tienen receptores circulares uniformemente distribuidos sobre la superficie y otro en donde una esfera cuenta con un hemisferio completamente absorbente y otro perfectamente reflejante.

Calculando a través del máximo se obtiene que el número de receptores que iguala al hemisferio absorbente es $N_{max} = 15700$, una parte pequeña de la superficie de la esfera completa. Esta cantidad representa una fracción de $1/6250$, es decir, el número de receptores requeridos para alcanzar $k_S/2$ es mínimo, debido a esto es posible implementar miles de tipos de quimiorreceptores o parches selectivos, todos con diferentes características e independientes uno del

otro, lo que se asemeja a o que es una célula real (Galanti et al, 2018). Además de esto, se permite una distribución uniforme de receptores lo que hace que se pueda despreciar, para efectos prácticos, el efecto de interferencia introducido por Zwanzig. Si queremos considerar quimiorreceptores permeables en una célula esférica de radio a la ecuación (22) es ahora

$$\frac{1}{k_{PD}} = \frac{1}{k_S} + \frac{1}{Nk_G}. \quad (24)$$

Para receptores circulares, usando la constante de Hill se obtiene que

$$k_c = k_S \frac{1}{1 + \frac{\pi a}{Nk_S}}. \quad (25)$$

A medida que k disminuye la capacidad de absorción en la célula también lo hace, los receptores se hacen menos eficientes y entonces el número de parches necesario para absorber la misma cantidad de proteínas aumenta. El valor de N que hace que se alcance la mitad de k_S en esta geometría está dado por

$$N_{max:c} = \frac{\pi a}{k_S}. \quad (26)$$

Para poder visualizar el número de receptores que contiene una célula con estas características definimos los valores estándar en la literatura, (Berg, H. C. & Purcell, E. M., 1977) $a = 5\mu m$, $s = 10\text{\AA}$ y una permeabilidad del 50%, es decir $k = 0.5$. Con esto el número de receptores es $N_{max:c} \approx 31416$. Naturalmente se necesitan más receptores que cuando se consideraba $k \rightarrow \infty$.

A continuación, se presenta una gráfica del comportamiento del número de receptores en función de la constante de

permeabilidad o selección.

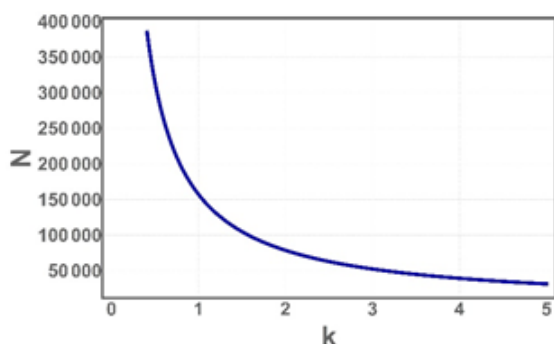


Figura 7: Número de receptores circulares de radio s necesarios para alcanzar $k_S/2$ en función de la constante de permeabilidad k .

Usando la ecuación (18) y (24) se encuentra la constante de corriente para receptores elípticos de semieje mayor a_1 , semieje menor a_2 ($a_2 = s$) y excentricidad ϵ , a saber

$$k_{er} = k_S \frac{1}{1 + \frac{\pi a \sqrt{1 - \epsilon^2}}{N k a_2 \left[1 - \frac{\epsilon^2}{4} - \frac{5\epsilon^4}{64} \right]}}. \quad (27)$$

El valor máximo para N es

$$N_{max:\epsilon} = \frac{\pi a \sqrt{1 - \epsilon^2}}{k a_2 \left[1 - \frac{\epsilon^2}{4} - \frac{5\epsilon^4}{64} \right]}. \quad (28)$$

Mientras la excentricidad crece el número de receptores disminuye, aunque es importante tener en cuenta que la excentricidad debe ser un número pequeño, ya que la constante k_ϵ se encuentra suponiendo que ϵ tiende a cero. Con los valores establecidos como estándar para la escala celular y $\epsilon = 0.1$, la aproximación da como resultado $N_{max:\epsilon} \approx 31337$. La dependencia de $N_{max:\epsilon}$ en función de la excentricidad se puede ver

gráficamente en la siguiente figura.

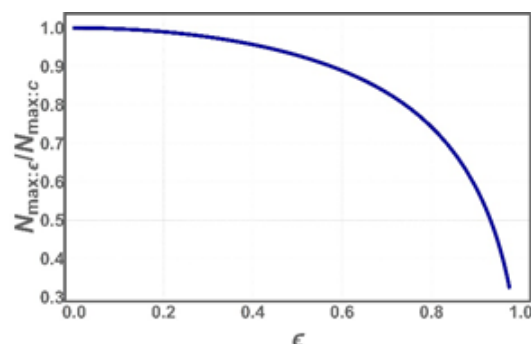


Figura 8: Número de receptores elípticos con semieje mayor a_1 , semieje menor a_2 y permeabilidad $k = 0.5$ en función de la excentricidad ϵ , dividido entre el número de receptores necesarios para cuando se trata con parches circulares.

Para una mejor apreciación de este resultado se calculó el área superficial ocupada por los receptores elípticos haciendo una expansión a cuarto orden del área absorbente, que en términos del número de receptores en los dos sistemas y σ es

$$\zeta = \frac{N_{max:\epsilon}}{N_{max:c}} \left(1 + \frac{\epsilon^2}{2} + \frac{3\epsilon^4}{8} \right) \sigma. \quad (29)$$

Naturalmente, se necesitará más espacio en la membrana celular si se utilizan receptores elípticos con la condición de que $a_2 = s$, pero ¿cuánto, exactamente? Con los resultados obtenidos anteriormente se puede ver que se necesitan alrededor de 80 receptores menos que si se utilizan receptores circulares. Comparando la superficie ocupada σ con ζ y haciendo que el semieje menor de la elipse coincida con el radio del parche circular (lo que reduce y restringe la deformación de la elipse) se encuentra que $\frac{\sigma N_{max:\epsilon}}{\zeta N_{max:c}} = 0.997487$. Este número nos dice que los receptores elípticos ocupan solo

Excentricidad ϵ	$N_{max:c} - N_{max:\epsilon}$	$(1 - \frac{\sigma}{\zeta})$
0.1	80	1/400
0.2	320	1/100
0.3	738	1/50
0.4	1361	1/25

Tabla 1: Contraste de los parámetros en los sistemas circular y elíptico en función de la excentricidad. Se muestra la excentricidad, la diferencia en número de receptores sobre la superficie, $N_{max:c} - N_{max:\epsilon}$, y la fracción de área adicional a la que cubren los parches circulares sobre la membrana celular.

0.25 % más espacio que los parches circulares, una cantidad mínima si se piensa que el sistema circular ocupa aproximadamente 1/30000 de la membrana celular en esta configuración permeable.

Una distribución de quimiorreceptores es tan buena como el absorbente esférico perfecto. Se puede decir entonces que lo óptimo es que una célula tenga quimiorreceptores elípticos; a través de esta geometría la célula puede absorber las moléculas de señalización presentes en el medio de difusión sin la necesidad de un gran número de parches, esto permite que se puedan tener receptores de diferentes tipos y con diferentes propósitos. Contar con una efectividad óptima de absorción en la membrana celular se traduce en señalización e intercomunicación continua entre células con diferentes mecanismos de recepción de ligandos, locales o de largo alcance. Es necesario reconocer la importancia de la recepción de partículas y como es que la capacidad de absorción de una célula está directamente relacionada con el buen funcionamiento de los procesos biológicos, desde el metabolismo hasta las redes neuronales.

Conclusiones

En el artículo se presentó uno de los problemas de encuentros biomoleculares más importantes en la biología y fisicoquímica, la admisión de moléculas de señalización en receptores de membrana. Dentro de la investigación se analizaron distintos modelos de quimiorrecepción, desde el sistema clásico de BP hasta la extrapolación de la generalización a receptores de forma arbitraria en donde se consideró el efecto de interferencia y selectividad. Este análisis conduce a conclusiones sorprendentes. La geometría más eficiente en los receptores de membrana resultó ser la geometría elíptica, en donde, debido a la gran disponibilidad de espacio, es posible despreciar el efecto de interferencia propuesto por Zwanzig. Además de la optimización, este tipo de parches permite la implementación de otros quimiorreceptores con distintos funcionamientos y propósitos, lo que se asemeja más a la naturaleza, con un costo en el espacio ocupado despreciable del orden de 8.33×10^{-6} . Sin mencionar que los receptores elípticos admiten la deformación de los canales mediante a variación de la excentricidad, lo que permitiría regresar a la anatomía clásica con parches absorbentes circulares o incluso modificarse a formas más complejas para adaptarse a la estructura de los ligandos. El entendimiento

de los detalles detrás del fenómeno de señalización es de gran interés para la comunidad científica y la geometría de los receptores tiene un papel fundamental en el proceso de adaptación espacial para la recepción nutrientes o el rechazo sustancias tóxicas en una célula. La descripción expuesta en este artículo sobre la estructura y geometría de los receptores de membrana brinda características importantes para la bioingeniería celular sobre la relación entre receptor-ligando y sus propiedades moleculares; a través de ellas, se pueden mejorar los modelos cuantitativos para la modificación parámetros que gobiernan la intercomunicación celular, una técnica que ofrece incontables aplicaciones en biotecnología, ya sea en el sector científico, industrial o farmacéutico, como lo es la creación de medicamentos que imitan, regulan o interfieren en la liberación de moléculas de señalización, por ejemplo. Será necesario comparar los resultados expuestos con las simulaciones de dinámica browniana para seguir descifrando propiedades de la estructura celular en la naturaleza, nuestra respuesta, receptores elípticos de membrana; la clave para una absorción efectiva.

Referencias

Berg, H C. (1983). *Random Walks in Biology*. New jersey, USA: Princeton University Press.

Berg, H. C. & Purcell, E. M. (1977). Physics of chemoreception. *Biophysical Journal*, 20(2), 193-219. doi:10.1016/s0006-3495(77)85544-6

Berezhkovskii, A. M., Dagdug, L., Lizunov, V. A., Zimmerberg, J. & Bezrukov, S. M. (2012). Communication: Clusters of

absorbing disks on a reflection wall: Competition for diffusing particles. *The Journal of Chemical Physics*, 136(21), 211102. doi:10.1063/1.4726015

Dagdug, L., Vázquez, M.-V., Berezhkovskii, A. M., & Zitserman, V. Y. (2016). Boundary homogenization for a sphere with an absorbing cap of arbitrary size. *The Journal of Chemical Physics*, 145(21), 214101. doi:10.1063/1.4968598

Douglas A. Lauffenburger, Jennifer J. Linderman. (1993). *Receptors Models for Binding, Trafficking and Signaling*. New York, USA: Oxford University Press.

Dudko, O.k., Berezhkovskii, A. M. & Weiss, G. H. (2004). Rate constant for diffusion-influenced ligand binding to receptors of arbitrary shape on a cell surface. *The Journal of Chemical Physics*, 121(3), 1562-1565. doi:10.1063/1.1763137

Eliezer Braun. (1995). *Un Movimiento en Zigzag*. México, DF: Fondo de Cultura Económica

Galanti, Marta & Fanelli, Duccio & Traytak, Sergey & Piazza, Francesco. (2018). Diffusion to Capture and the Concept of Diffusive Interactions.

Northrup, S. H. (1988). Diffusion-controlled ligand binding to multiple competing cell-bound receptors. *The Journal of Physical Chemistry*, 92(20), 5847-5850. doi:10.1021/j100331a060

Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V. y Jackson, R. B. (2011). *Cell communication*. Campbell biology (210-231). San Francisco, CA: Pearson.

R. Phillips, J. Kondev, J. Theriot, H. G. Garcia. (2013). *Physical Biology of the Cell*. New York, USA: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC.

Shah, M. M. (2014). Dendrites. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, 970. doi:10.1016/b978-0-12-385157-4.00056-7

Shoup, D. & Szabo, A. (1982). Role of diffusion in ligand binding to macromolecules and cell-bound receptors. *Biophysical Journal*, 40(1), 33-39. doi:10.1016/s0006-3495(82)84455-x

Stephanie E. Bronson, Christine Konradi (2010) in *Handbook of Behavioral Neuroscience*.

Zwanzig, R. (1990). Diffusion-controlled ligand binding to spheres partially covered by receptors: an effective medium treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. doi:10.1073/pnas.87.15.5856

Zwanzig, R. & Szabo, A. (1991). Time dependent rate diffusion-influenced ligand binding to receptors on cell surfaces. *Biophysical journal*, 60(3), 671-678. doi:10.1016/s0006-3495(91)82096-3