

Receptores Elípticos de Membrana: La Clave para una Absorción Efectiva

*Jason Peña, †Leonardo Dagdug
jason.penamunoz@gmail.com, dll@xanum.uam.mx

Resumen

Estudio de diferentes modelos de quimiorrepción, 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.

Introducción

La secuencia de intercambio de información entre células vecinas se resume a tres pasos: recepción, transducción y respuesta. Para reducir el alcance de las componentes moleculares que se consideraron en la investigación, nos concentramos en el estudio de los receptores de membrana, parte fundamental del primer paso de transmisión de información intercelular en la captación de ligandos (i.e moléculas de señalización). Estos receptores son extremadamente importantes debido a las características que aportan a las células.

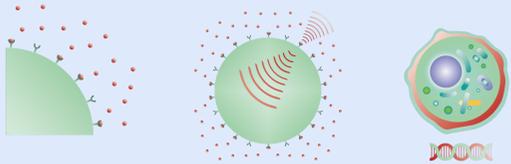


Figura 1: Representación esquemática de la secuencia de intercambio de información intercelular. Se representa la interacción receptor-ligando, la transducción (amplificación de señales moleculares) y una respuesta fisiológica específica, la transcripción de ADN en el núcleo celular.

Si se quieren 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. En este caso, la difusión es el mecanismo físico-matemático para la comprensión analítica del problema.

Referencias

- [1] Berg, H. C. & Purcell, E. M. (1977). *Physics of chemoreception*. Biophysical Journal, 20(2), 193-219. doi:10.1016/s0006-3495(77)85544-6
- [2] Collins, F. C. & Kimball, G. E. (1949). *Diffusion-controlled reaction rates*. Journal of Colloid Science, 4(4), 425-437. doi:10.1016/0095-8522(49)90023-9
- [3] 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
- [4] 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
- [5] 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
- [6] 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
- [7] 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

Información de Contacto

Departamento de Física de Sistemas Complejos.
Universidad Autónoma Metropolitana.
Unidad Iztapalapa.

Web <https://ixtlan.izt.uam.mx/leo/>

Email *jason.penamunoz@gmail.com

Email †dll@xanum.uam.mx

Elementos Matemáticos para Receptores de Membrana

El Modelo de Berg & Purcell

En el modelo de Berg & Purcell (BP) se describe la difusión de moléculas de señalización hacia un esfera reflejante de radio a con N receptores circulares de radio s en su superficie. Dicha esfera se encuentra inmersa en un medio difusivo infinito. Para encontrar este resultado es necesario conocer la forma explícita de la constante de corriente de difusión asociada a un absorbente esférico perfecto de radio a , y la correspondiente a un disco absorbente de radio s que descansa sobre un plano reflejante, el *disco de Weber*, a través de las ecuaciones de Fick en el estado estacionario. Estas propiedades físicas se nombran, la constante de Smoluchowski,

$$k_S = 4\pi Da, \quad (1)$$

y la constante de Hill,

$$k_H = 4Ds, \quad (2)$$

respectivamente. A través de la utilización del análogo

^aSiendo σ la cantidad de área ocupada por los parches circulares y k la constante de permeabilidad en el sistema.

eléctrico en la ecuación del estado estacionario, que es equivalente al cálculo de la capacitancia en un espacio libre de carga del mismo sistema[1], se obtiene el resultado de ligandos absorbidos por unidad de tiempo para el modelo de célula esférica con quimiorreceptores circulares, a saber

$$k_{AE} = k_S \frac{Ns}{Ns + a\pi}. \quad (3)$$

La Modificación de Zwanzig y Szabo

Cuando un cuarto de la membrana es cubierta por receptores los resultados de la simulación son 5% más grandes que la predicción en el modelo de BP[4]. Es necesaria la inclusión del efecto de interferencia y permeabilidad en los receptores. Esta modificación altera el cálculo de la constante de corriente de difusión, que se escribe ahora como sigue^a[5]

$$\frac{1}{k_{ZS}} = \frac{1}{k_S} + \frac{(1-\sigma)}{Nk_H} + \frac{1}{Nk\pi s^2}. \quad (4)$$

Receptores Elípticos de Membrana

Una formulación teórica de receptores no circulares es necesaria. Lo que da lugar a 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, es decir^a

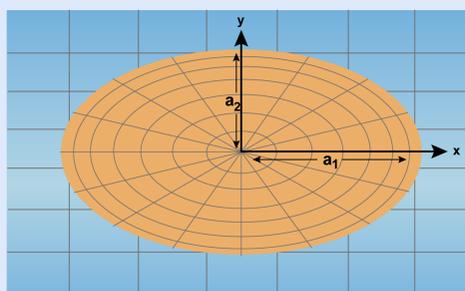


Figura 2: Quimiorreceptor elíptico con semieje mayor a_1 , semieje menor a_2 y excentricidad ϵ en una superficie reflejante.

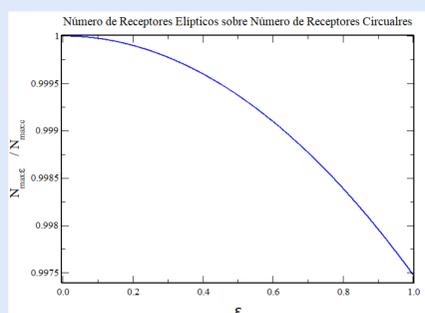
$$\frac{1}{k_D} = \frac{1}{k_S} + \frac{(1-\sigma)}{Nk_G} + \frac{1}{Nk_A R}. \quad (5)$$

Con^b

$$k_G = \left(\frac{2^5 AP}{\pi^2} \right)^{1/3} D. \quad (6)$$

¿Una superficie absorbente o receptores de membrana?

Los resultados de BP muestran que el número de receptores circulares necesarios para igualar la capacidad de absorción de un hemisferio absorbente es $N_{max} = 15,700$. Esta cantidad representa una fracción de $1/6250$ sobre la membrana esférica, es decir, el número de receptores requeridos para alcanzar $k_S/2$ es mínimo (se puede despreciar el efecto de interferencia). Sin embargo, la geometría juega un papel importante; al utilizar receptores circulares con una permeabilidad del 50%, el número de parches necesarios es $N_{max:c} = 31,416$. Naturalmente se necesitan más receptores que cuando se consideraba $k \rightarrow \infty$. Al operar con receptores elípticos, en donde se fija el semieje mayor al radio del círculo del cálculo anterior y se establece una excentricidad de $\epsilon = 0.1$, el resultado es $N_{max:\epsilon} = 31,337$. La dependencia de $N_{max:\epsilon}$ en función de la excentricidad se puede ver gráficamente en la siguiente figura.



^aResultado obtenido mediante la comparación dimensional de la constante de corriente de difusión para receptores de geometría elíptica.

^bEn donde A es el área del receptor y P su perímetro.

Figura 3: 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, sobre el total de los receptores circulares en términos del número de receptores en los dos sistemas y σ ; se presenta la siguiente tabla.

Excentricidad ϵ	$N_{max:c} - N_{max:\epsilon}$	Área ocupada ζ
0.1	80	1/400
0.2	320	1/100
0.3	738	1/50
0.4	1,361	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.

Más aún, al fijar el área de los receptores $A_C = A_c$ es posible comparar ambas constantes de corriente de difusión en cada uno de los sistemas, lo que permite escribir una relación entre ellas, bajo las condiciones enunciadas, a saber

$$\frac{k_{G\epsilon}}{k_{GC}} = \left[\frac{1 - \frac{\epsilon^2}{4} - \frac{3}{64}\epsilon^4}{(1 - \epsilon^2)^{1/4}} \right]^{1/3}. \quad (7)$$

Este número es siempre mayor a uno, es decir, $k_{G\epsilon} > k_{GC} \forall \epsilon > 0$. ¡La capacidad de absorción en los receptores elípticos es más grande!. Tener receptores elípticos es más eficiente que tener receptores circulares; ocupan la misma cantidad de área sobre el plano pero pueden absorber más moléculas de señalización.

Conclusiones

Una distribución de quimiorreceptores es tan buena como un hemisferio absorbente perfecto. Además de esto, se puede decir que lo más 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 geometría de quimiorreceptores en 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.