

Las reacciones enzimáticas pueden ocurrir a una tasa más rápida que la limitada por difusión usando la “ayuda” del sustrato.

Dentro de las células, las enzimas rara vez pueden difundir libremente como lo hacen en solución diluida, ya que las proteínas tienden a formar grandes complejos o a asociarse con membranas o elementos citoesqueléticos.

O sea, su tasa de transporte es muy lenta.

Eso significa que las reacciones deberían estar limitadas por difusión (el encuentro entre las moléculas es el que pone el límite a la velocidad a la que pueden ocurrir las reacciones). Sin embargo, ocurren a una tasa más rápida.

Una solución común es que las células simplemente no permiten que las moléculas de sustrato que son intermediarios en las vías metabólicas difundan desde el sitio activo de una enzima de la vía a la siguiente. En cambio, las interacciones (de baja afinidad) proteína-proteína entre todas las enzimas de la vía se utilizan para ensamblar un complejo multienzimático gigante en el que el sustrato puede viajar directamente desde el sitio activo de una enzima a otra sin siquiera difundir libremente. Este comportamiento se conoce como canalización a través del sustrato.

Debido a este efecto, es extremadamente difícil predecir la tasa real de transformación bioquímica in vivo, aun cuando se conozcan las concentraciones de sustrato y enzima y se haya medido con precisión la tasa de renovación de la enzima.

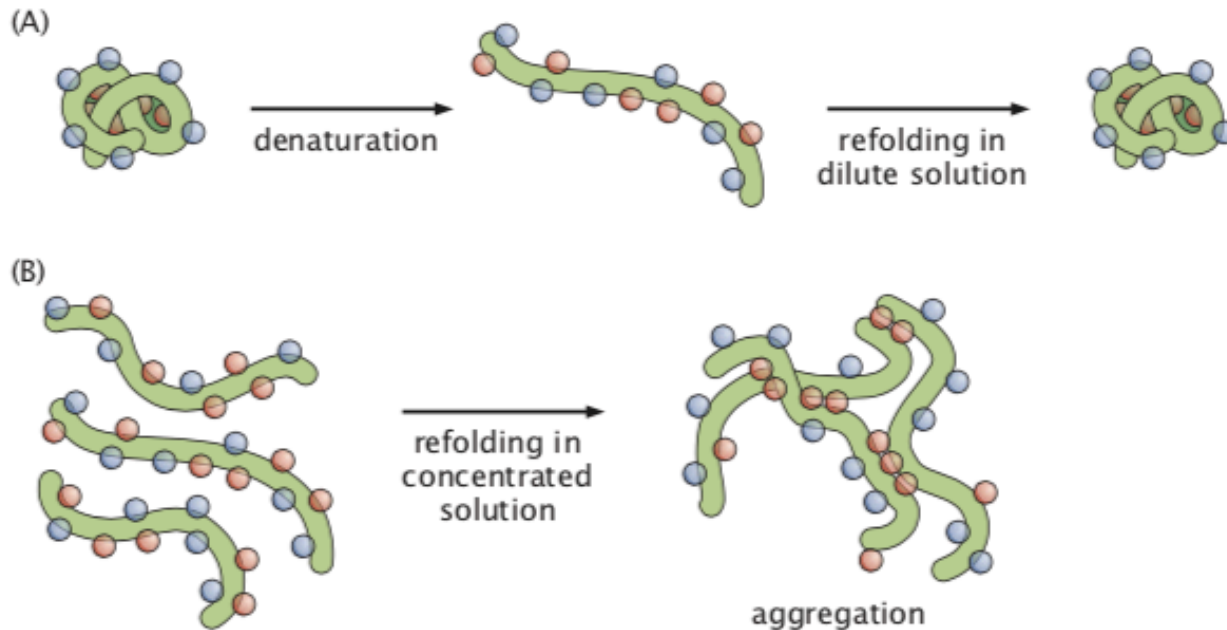


Figure 14.22: Protein folding and aggregation. A protein folded in its native state sequesters hydrophobic domains on the inside to hide the hydrophobic core. Denaturation disrupts the native structure, exposing these hydrophobic patches. (A) When the protein is allowed to refold in very dilute solution, the hydrophobic patches within a single molecule self-associate to reform the native hydrophobic core. (B) At high concentration, the hydrophobic patch of one protein molecule may associate with the hydrophobic patch of another, triggering protein aggregation rather than native refolding. Hydrophobic residues are shown in red, while hydrophilic residues are shown in blue.

concentrations of both substrate and enzyme are known and the

Muchas proteínas pequeñas de estructura relativamente simple se pueden purificar y desnaturalizar con agentes químicos. Cuando se eliminan los agentes desnaturalizantes, las proteínas se vuelven a plegar in vitro a su estructura nativa original. Este tipo de experimentos tienen éxito solo cuando la concentración de proteína es varios órdenes de magnitud menor que las concentraciones reales de proteína dentro de las células. En soluciones más pobladas, las proteínas desnaturalizadas tienden a agregarse por asociación intermolecular de sus dominios hidrófobos, lo que impide la asociación intramolecular adecuada de estos dominios para formar el núcleo hidrófobo de la proteína, como se muestra en la figura.




¿Cómo evitan las células la agregación de proteínas a medida que se sintetizan en el densamente poblado entorno citoplasmático? Hay proteínas especializadas llamadas chaperonas que facilitan el plegamiento de las proteínas aumentando su velocidad y evitando la agregación de intermediarios proteicos parcialmente plegados. Hay chaperones con bisagras como GroEL en bacterias y TRiC en células eucariotas que forman como una pequeña habitación privada en la que una cadena polipeptídica individual puede plegarse libremente sin peligro de chocar aleatoriamente con las partes hidrofóbicas de otras cadenas.

La segunda clase de chaperones se unen a los dominios hidrofóbicos de las proteínas nacientes a medida que emergen del ribosoma y evitan su agregación hasta que todo el dominio de la proteína se ha traducido y está listo para plegarse.

Difusión en entornos abarrotados

Una opción super sencilla: un paseo al azar donde la probabilidad de moverse a un lado o al otro es menor que $1/2$, más específicamente, es: $(1-\phi)/2$ con ϕ la fracción de volumen ocupada por moléculas más grandes que las de solvente. Hay entonces una probabilidad de que la partícula se quede en su sitio.

Figure 14.23: Trajectories and weights for a one-dimensional random walk that takes into account the effect of crowding.

TRAJECTORY	PROBABILITY	DISPLACEMENT x
	$\frac{1}{2}(1-\phi)$	a
	$\frac{1}{2}(1-\phi)$	$-a$
	ϕ	0

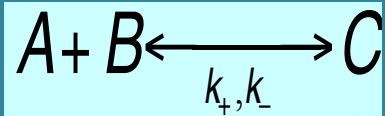
El desplazamiento cuadrático medio resulta:

$$\langle x^2 \rangle(t) = \frac{t}{\tau} \times \langle x^2 \rangle(\tau) = \frac{a^2}{\tau} (1 - \phi) t.$$

¿qué pasa si los caminadorxs azarosos se pegan a cosas que están en la célula? Pasemos al pizarrón.

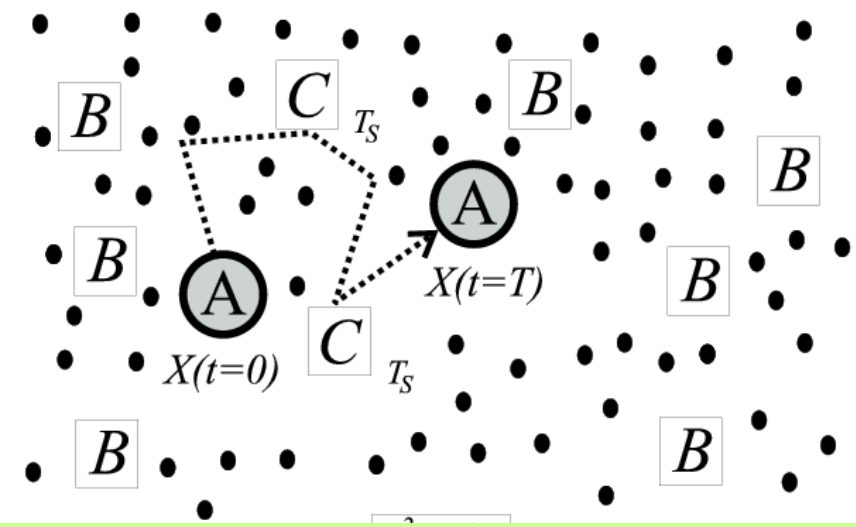
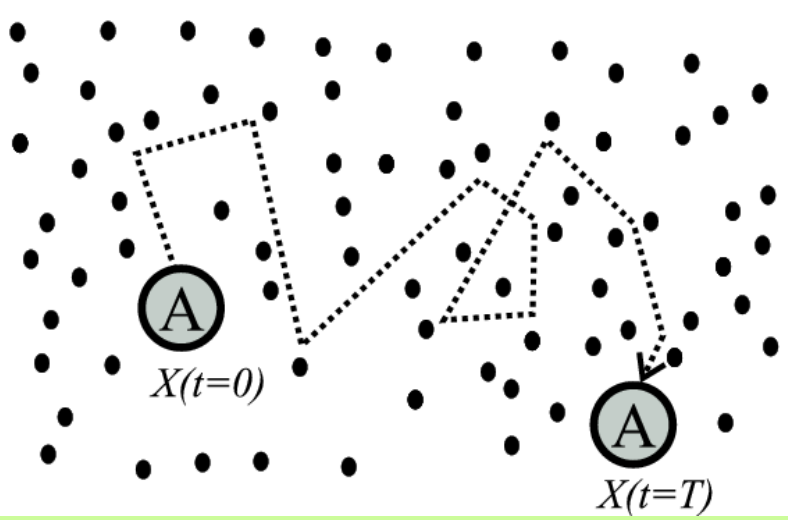
Ésta es la idea de la “difusión efectiva” (que vimos con patterns de Turing)

Caso más simple:



Con B y C moviéndose a la misma tasa o no moviéndose ($m_B \gg m_A$)

Ilustración para B y C inmóviles



Si el coeficiente de difusión “libre” de A es D_f , entonces:

$$\langle r^2(t) \rangle = 2 d D_f t \text{ cuando } [B]=0 \text{ y } \langle r^2(t) \rangle = 2 d D_f t_f = 2 d [(D_f t_f)/t] t, \text{ si } [B] \neq 0$$

Entonces, $D_{eff} = D_f \langle t_f \rangle / (\langle t_f \rangle + \langle t_b \rangle)$

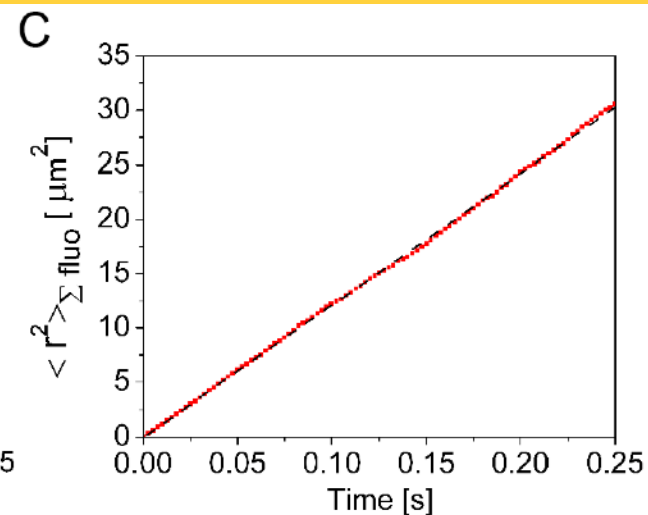
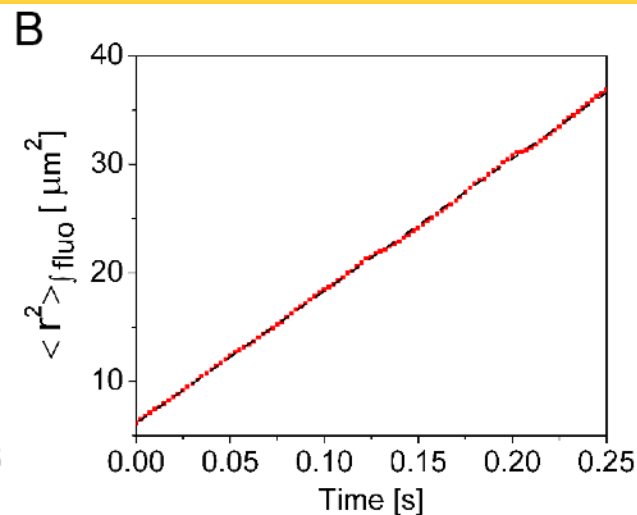
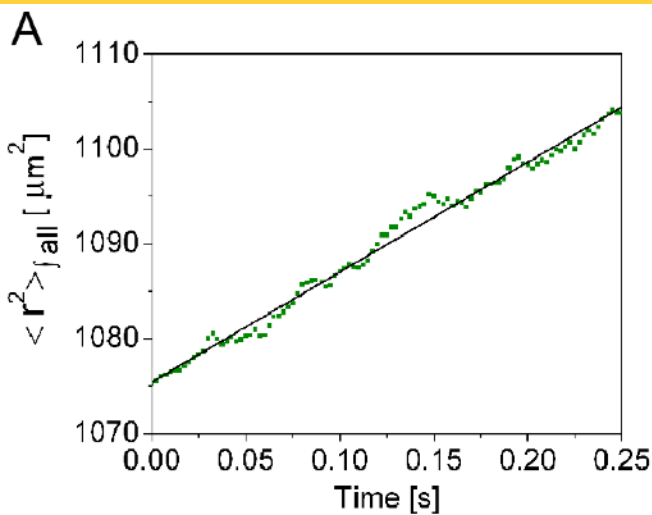
$$D_{eff} = \frac{\langle t_f \rangle D_f + \langle t_b \rangle D_s}{\langle t_f \rangle + \langle t_b \rangle}$$

Si B y C difunden con coef, D_s , entonces:

$\langle t_f \rangle$ y $\langle t_b \rangle$ son funciones de las concentraciones y las tasas de reacción
 Problema: ¿cuáles? Depende si estamos siguiendo a una sola partícula o a varias que difunden y se van pegando.

En el caso de la difusión libre, cuando hay una situación de equilibrio y se agregan algunas partículas en una región, la tasa a la que esta perturbación se va desparramando en el tiempo está determinada por el mismo coeficiente de difusión que el que da el $\langle x^2 \rangle$.

Simulación: Situación de equilibrio inicial. En $t = 0$, se agregan algunas partículas en un cubo. Las partículas añadidas se distinguen del resto. Todas difunden libremente con $D_f = 20 \mu\text{m}^2/\text{s}$.



$$\langle r^2 \rangle_{\int x} \approx \frac{1}{N} \sum_i n_i r_i^2$$

$$\langle r^2 \rangle_{\Sigma} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i(t) - x_{i0})^2$$

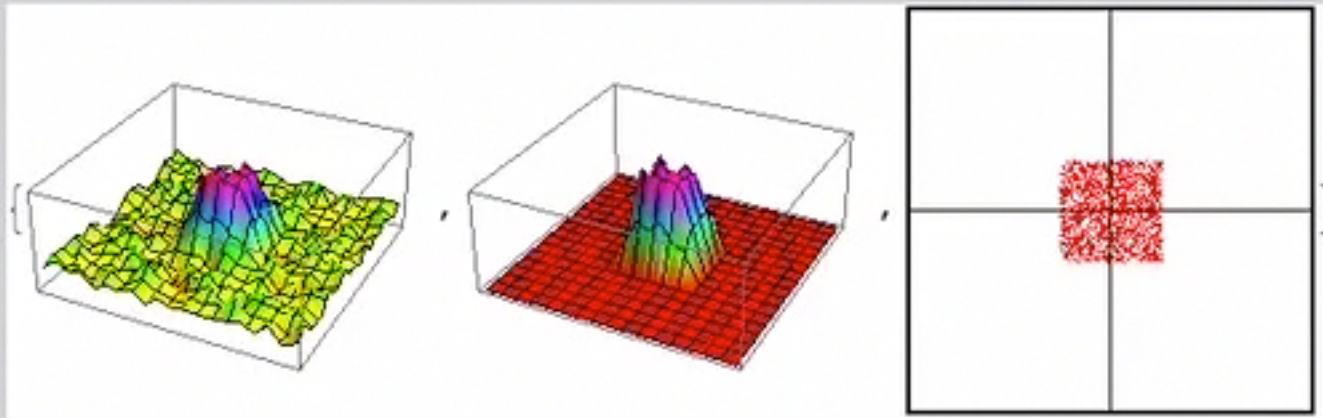
all: sumando sobre todas las partículas (pero $N = \#$ marcadas).

fluor: sumando sobre las marcadas

Promedio de los $\langle \Delta r^2 \rangle$ de las partículas agregadas.

En todos los casos la pendiente es la misma ($6 D_f \sim 120 \mu\text{m}^2/\text{s}$)

Simulación de un sistema de partículas que difunden libremente con $D_f=20\mu\text{m}^2/\text{s}$. Inicialmente: 20000 partículas uniformemente distribuidas en un cubo de $(20\mu\text{m})^3$ a las que se agrega un “bolus” de 1875 partículas fluorescentes en un cubo central de $(5\mu\text{m})^3$.

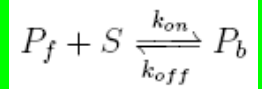


Izq: Diferencia entre la concentración de todas las partículas en cada posición e instante y la concentración de equilibrio.

Centro: Concentración de las partículas (marcadas) agregadas.

Der: proyección 2D de las posiciones de las partículas agregadas

En Pando et al, PNAS 2006 encontramos que esta igualdad no se satisface para coeficientes efectivos. Estudiamos un sistema formado por partículas, P , que difundían con coeficiente libre, D_f , y que reaccionaban con trampas inmóviles, S , con concentración total, S_T , según:



Supusimos una situación inicial de equilibrio sin partículas marcadas con P_{feq} , P_{beq} , S_{eq} :

$$S_{eq} = \frac{K_D S_T}{K_D + P_{feq}}$$

with: $K_D = k_{off}/k_{on}$

Y estudiamos la evolución temporal después de:

1. Agregar una pequeña cantidad de partículas marcadas (P^t) localmente.
2. Suponer todas las partículas de una región marcadas (FRAP).
3. Similar a 1 pero agregando partículas no marcadas (P^u).

Obtuvimos que la dinámica era asintóticamente difusiva con coeficientes de difusión: D^t & D^u ($D^t < D^u$)

Single molecule: $D^t = \frac{D_f}{1 + \frac{S_{eq}}{K_D}}$

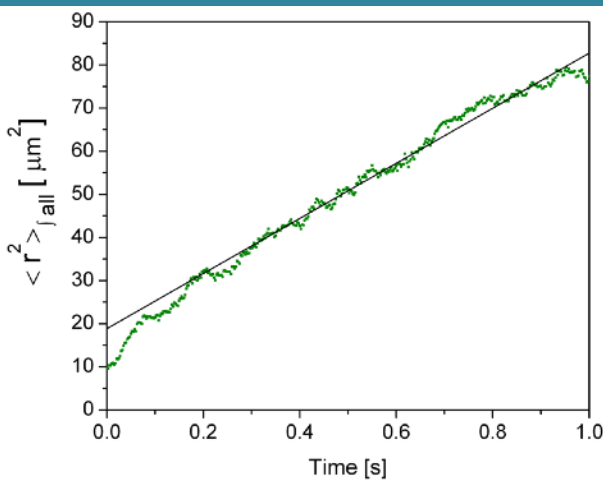
Collective: $D^u = \frac{D_f}{1 + \frac{S_{eq}}{K_D} \frac{S_{eq}}{S_T}}$

Para el MSD de una partícula marcada, para el desparramo de un "bolus" de partículas marcadas o para el caso de FRAP.

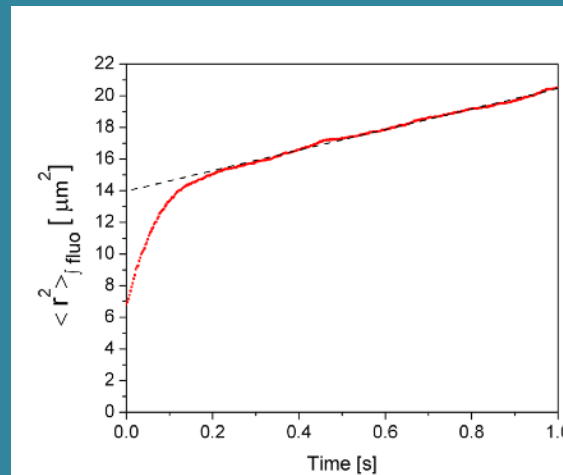
Para la tasa a la que la pequeña inhomogeneidad local se desparrama cuando es de partículas no marcadas.

Simulación para la que esperamos $D^t = 0.7 \mu\text{m}^2/\text{s}$ y $D^u = 10.2 \mu\text{m}^2/\text{s}$

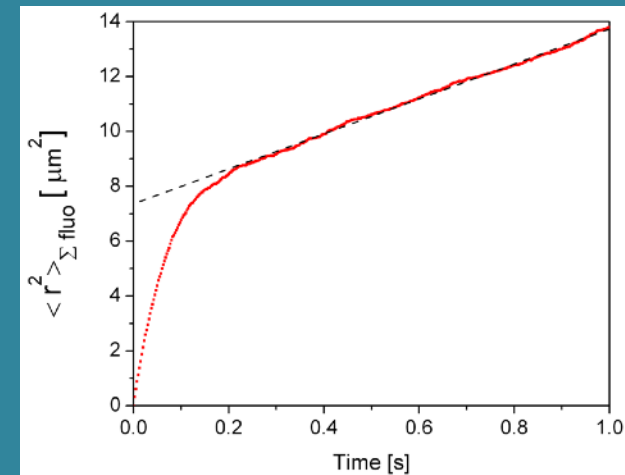
Simulación: Similar a la anterior, pero ahora hay partículas y trampas inmóviles que reaccionan entre sí. En $t=0$, situación de equilibrio entre partículas y trampas y se agregan partículas distinguibles de las anteriores en un cubo de $(5 \mu\text{m})^3$.



$\langle r^2 \rangle$ calculado con toda las partículas. Da $D \sim 10.65 \mu\text{m}^2/\text{s}$



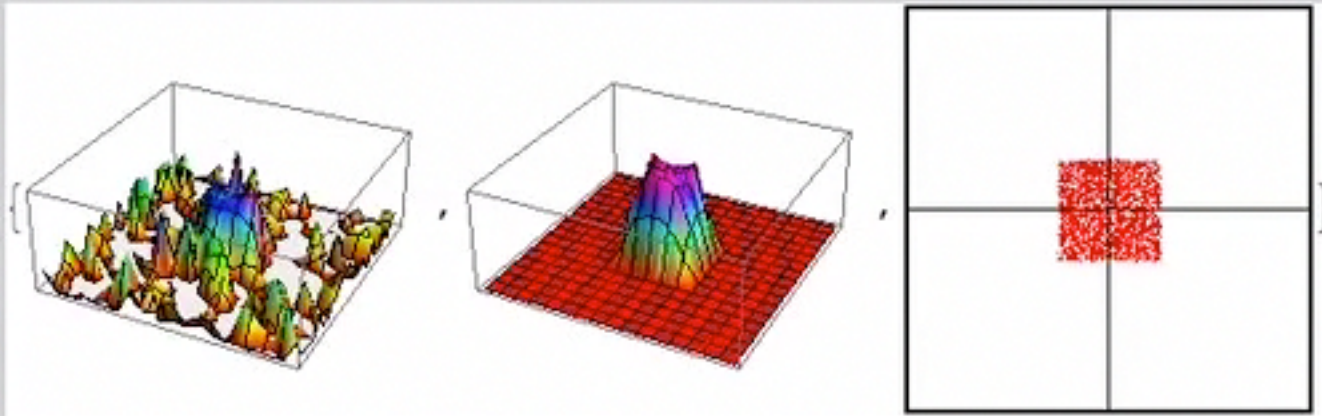
$\langle r^2 \rangle$ calculado con partículas marcadas. Da $D \sim 1.08 \mu\text{m}^2/\text{s}$



Promedio de los MSD de las partículas agregadas. Da $D \sim 1.06 \mu\text{m}^2/\text{s}$.

Movies: distribution of all and added particles and individual particles shown as functions of time.

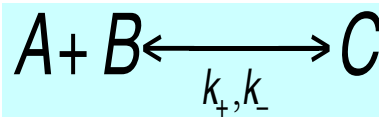
Videos de la simulación para el sistema de partículas que difunden y reaccionan con trampas inmóviles.



Como en el caso anterior, el panel de la izquierda muestra la concentración de todas las partículas por encima del equilibrio. El panel central muestra la concentración de las partículas añadidas (fluorescentes). El panel de la derecha muestra (una proyección bidimensional de) las posiciones de las partículas agregadas. Esto es lo que se observaría si pudiera identificarse cada una de las partículas agregadas. El desvío de la concentración de todas las partículas respecto del equilibrio se suaviza tan rápido en el caso de la izquierda que solo es obvio en unos pocos fotogramas. La perturbación de partículas fluorescentes, en cambio, tarda mucho más en disiparse.

Volvamos a la explicación intuitiva que dimos antes

Caso más simple:



Con B y C moviéndose a la misma tasa o no moviéndose ($m_B \gg m_A$)

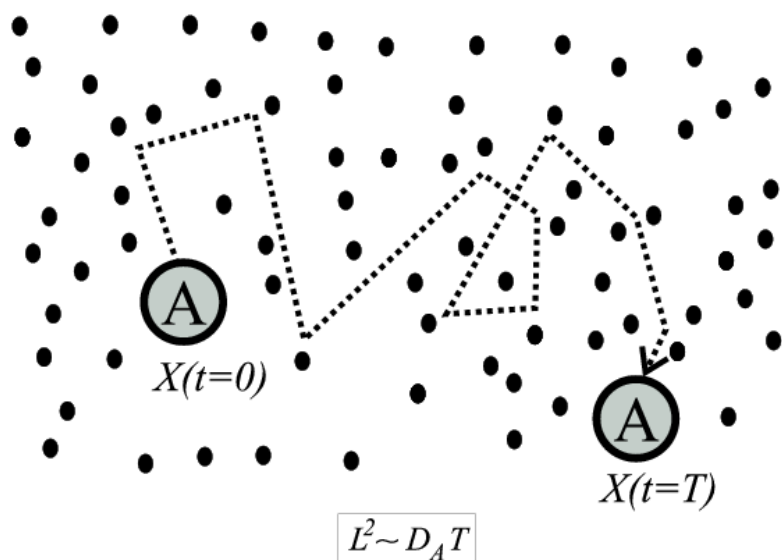


Figure 1 (a)

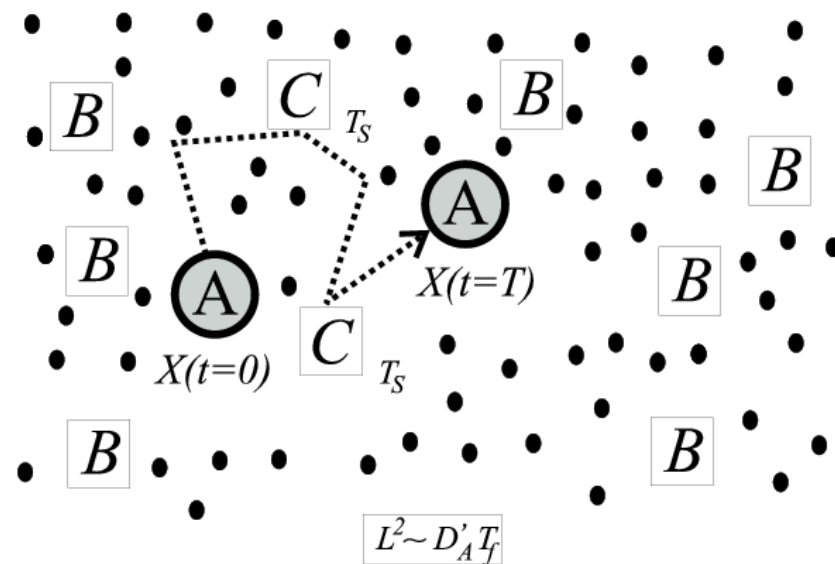


Figure 1 (b)

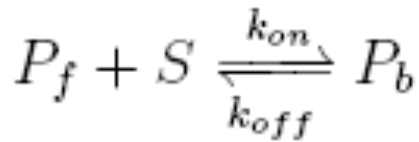
$$D_{eff} = \frac{\langle t_f \rangle D_f + \langle t_b \rangle D_s}{\langle t_f \rangle + \langle t_b \rangle}$$

El coeficiente de difusión efectivo depende de la concentración de la sustancia que difunde. La ecuación de evolución ya no es lineal en la concentración!

La no linealidad es la principal diferencia respecto del primer cálculo que hicimos hoy de difusión en medios abarrotados.

La explicación intuitiva es "sencilla" para D_{\dagger} :

Dado



Resulta

$$\langle t_f \rangle = \frac{1}{k_{on} S_{eq}} \quad \langle t_b \rangle = \frac{1}{k_{off}}$$

y

$$D_{eff} = \frac{\langle t_f \rangle D_f + \langle t_b \rangle D_S}{\langle t_f \rangle + \langle t_b \rangle}$$

Da D_{\dagger}

Es adecuada cuando se sigue una partícula única que no afecta la dinámica de las trampas (cuya concentración permanece igual a S_{eq}).

Pero si uno quiere seguir muchas partículas la situación es más complicada porque no son independientes entre sí: todas compiten por las trampas y esto introduce un acoplamiento. El problema es no lineal.

Un poco de intuición

Tanto

$$D^t = \frac{D_f}{1 + \frac{S_{eq}}{K_D}}$$

como

$$D^u = \frac{D_f}{1 + \frac{S_{eq}}{K_D} \frac{S_{eq}}{S_T}}$$

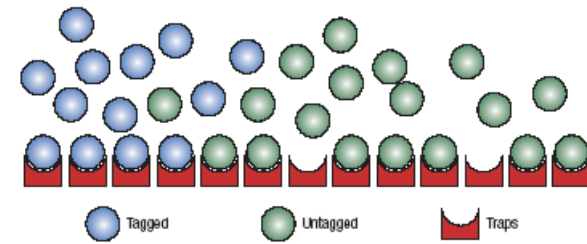
son de la forma:

$$D^{ef} = \frac{D_f}{1 + \frac{t_b}{t_f}}$$

Pero D^t con: $t_f = 1/k_{on} S_{eq}$
 $t_b = 1/k_{off}$

y D^u con un t_b "vestido":
 $t_b = 1/(S_T k_{off}/S_{eq})$

A medida que la pequeña perturbación se propaga, algunas partículas que ya estaban unidas a las trampas comienzan a liberarse, lo que aumenta la tasa a la que viaja la perturbación. Esto no sucede si la perturbación inicial se puede distinguir de las atrapadas previamente. La tasa de propagación está determinada únicamente por las partículas agregadas.



Let us think of the pipe in equilibrium and focus at the "pipette" located at $x=0$. Let us suppose that, at $t=0$, we add some colored particles at $x=-\lambda$. At $t=\Delta t$, the pipette at $x=0$ receives some colored, $N_c(\Delta t)$ and some uncolored particles, $N_u(\Delta t)$. If they are all free, $N_c(\Delta t) = \alpha N_c(-\lambda, 0)$ and $N_u(\Delta t) = \alpha N_u(-\lambda, 0)$. If there are reactions, the added particles will induce a release of bound particles which are initially all uncolored. Some added particles will become bound. Thus, $N_c(\Delta t) = \alpha N_c(-\lambda, 0)$ and $N_u(\Delta t) = \alpha' N_u(-\lambda, 0)$ with $\alpha' > \alpha$ which implies that $N_c(\Delta t) + N_u(\Delta t) > \alpha (N_c(-\lambda, 0) + N_u(-\lambda, 0))$. Thus, all the particles diffuse faster than the colored ones.

So, we have one diffusion coefficient, D^t , ruling the mean square displacement and another one, D^u , ruling the rate of spread of a perturbation in the concentration (if particles are distinguishable it's D^t instead!). Algo similar sucede con las soluciones no ideales, i.e., con polímeros

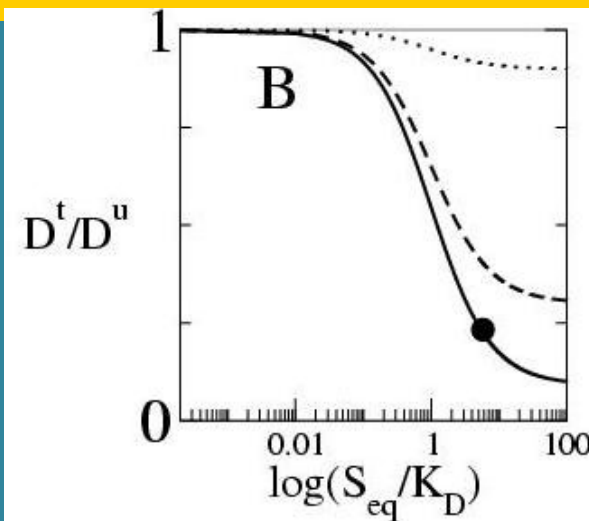
En cuánto pueden diferir D^t y D^u ?

Un montón! Ejemplo con $D_S = 0$

$$D^t = \frac{D_f}{1 + \frac{S_{eq}}{K_D}} = \frac{D_f}{1 + \frac{S_T}{K_D + P_{feq}}} \leq D^u = \frac{D_f}{1 + \frac{S_{eq}}{K_D} \frac{S_{eq}}{S_T}} = \frac{D_f}{1 + \frac{S_T K_D}{(K_D + P_{feq})^2}}$$

Son aproximadamente iguales si $P_{feq} \ll K_D$ y $\gg P_{feq} \gg K_D, S_T$

Su cociente puede ser muy pequeño para S_{eq}/K_D grande y peque S_{eq}/S_T .



Solid: $S_{eq}/K_D = .1$

Dashed: $S_{eq}/K_D = .3$

Dotted: $S_{eq}/K_D = 9$

Usando esta diferencia pudimos explicar los resultados aparentemente contradictorios sobre la difusión del FT, Bicoid, en embriones de mosca (algo que les mencioné hace muchas clases y que volveremos a ver pronto).

FRAP	FCS
<p>In FRAP the fluorescence is bleached in a small region. Fluorescence recovers because fluorescent particles enter this bleached region.</p>	<p>In FCS all particles are fluorescent. Fluorescence fluctuations in a small volume are monitored. Fluctuations occur because particles enter and leave the volume.</p>
<p>Effective diffusion is D^t</p>	<p>Effective diffusion is D^u. D^t can be inferred if fluorescent and non-fluorescent particles coexist in FCS.</p>

Experimentos realizados para estimar el coeficiente de difusión de Bicoid dieron:

$$D_{\text{FRAP}} = 0.3-1 \mu\text{m}^2/\text{s}$$

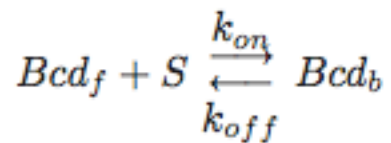
$$D_{\text{FCS}} \text{ various diffusing components: } 14, 1.6, 0.095 \mu\text{m}^2/\text{s}$$

The disparate estimates of Bicoid's diffusion using FRAP and FCS can be explained within a comprehensive framework if one assumes that Bcd diffuses and reacts with slowly moving or immobile binding sites.

If that's the case, our theory on effective diffusion coefficients (and which one is measured by different experimental techniques) can explain the difference between these two estimates.

In fact, we have considered the simplest model with Bcd diffusing and interacting with a single type of traps, S:

Reaction scheme:



Reaction Diffusion eqs:

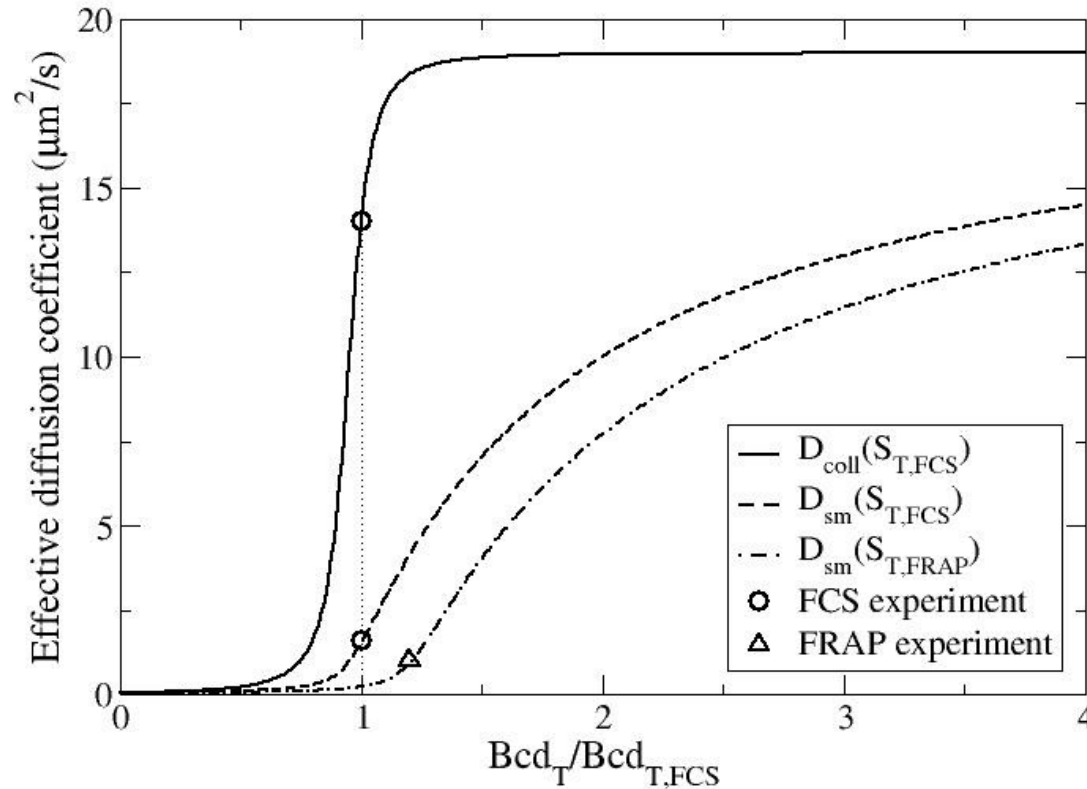
$$\begin{aligned} \frac{\partial [Bcd_f^t]}{\partial t} &= D_f \nabla^2 [Bcd_f^t] - k_{on} [Bcd_f^t] [S] + k_{off} [Bcd_b^t] \\ \frac{\partial [Bcd_f^u]}{\partial t} &= D_f \nabla^2 [Bcd_f^u] - k_{on} [Bcd_f^u] [S] + k_{off} [Bcd_b^u] \\ \frac{\partial [Bcd_b^t]}{\partial t} &= D_S \nabla^2 [Bcd_b^t] + k_{on} [Bcd_f^t] [S] - k_{off} [Bcd_b^t] \\ \frac{\partial [Bcd_b^u]}{\partial t} &= D_S \nabla^2 [Bcd_b^u] + k_{on} [Bcd_f^u] [S] - k_{off} [Bcd_b^u] \\ \frac{\partial [S]}{\partial t} &= D_S \nabla^2 [S] - k_{on} [Bcd_f] [S] + k_{off} [Bcd_b], \end{aligned}$$

We used this simple model to obtain a mechanistic interpretation of the parameters derived with FRAP and FCS (when applied to Bicoid).

In particular, we could fit the parameters of the model from the experimental results

In this way, we could explain the various experimental results within a comprehensive framework reconciling the diffusion coefficient estimates and the time it takes for the gradient to be formed (más sobre esto más adelante!).

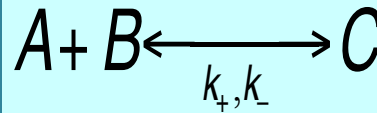
Using the fitted parameters we then asked by how much could the effective diffusion coefficients vary with [Bcd]?



Effective diffusion coefficients as functions of the total Bcd concentration (normalized to the FCS situation) for 2 uniform trap concentrations: $S_T = S_{T,\text{FCS}}$ (interph) and $S_T = S_{T,\text{FRAP}}$ (mitosis).

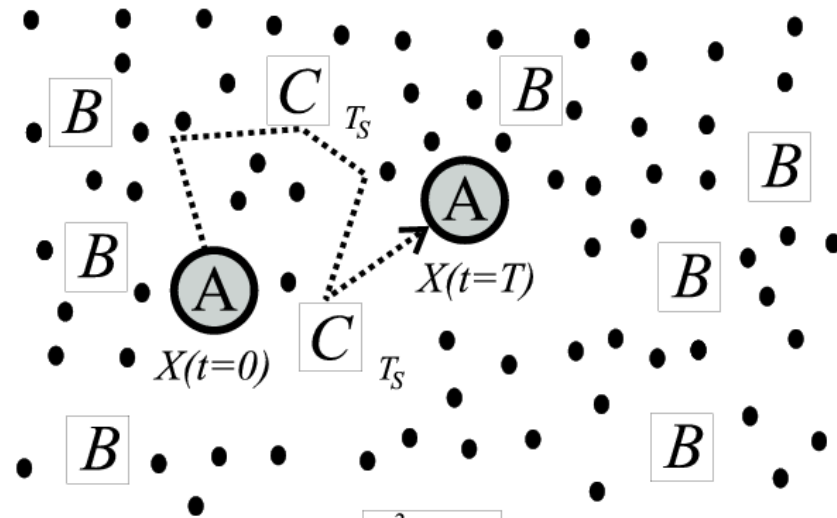
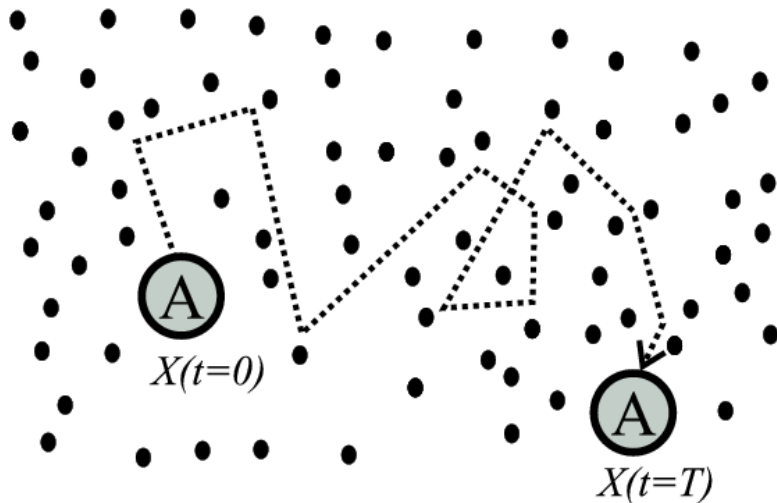
Volvamos a esta figura que ya vimos mil veces

Caso más simple:



Con B y C moviéndose a la misma tasa o no moviéndose ($m_B \gg m_A$)

Ilustración para B y C inmóviles



Si el coeficiente de difusión “libre” de A es D_f , entonces:

$$\langle r^2(t) \rangle = 2d D_f t \text{ cuando } [B]=0 \text{ y } \langle r^2(t) \rangle = 2d D_f t_f = 2d [(D_f t_f)/t] t, \text{ si } [B] \neq 0$$

Entonces, $D_{eff} = D_f \langle t_f \rangle / (\langle t_f \rangle + \langle t_b \rangle)$

$$D_{eff} = \frac{\langle t_f \rangle D_f + \langle t_b \rangle D_s}{\langle t_f \rangle + \langle t_b \rangle}$$

Si B y C difunden con coef, D_s , entonces:

O sea, acá, una vez que la partícula se pega a la trampa nos interesa el tiempo que permanece pegada (el tiempo de espera) que para la reacción simple tiene distribución exponencial con media $1/k$.

La existencia de un tiempo medio de espera finito es fundamental para que el transporte se pueda describir como difusivo.

Esto está íntimamente relacionado con el teorema central del límite (que explica la distribución Gaussiana de los desplazamientos como vimos hace bastante en el curso). En particular, habíamos visto que si el tiempo entre 2 choques sucesivos, τ , es finito y el caminador se mueve luego en una dirección al azar e independiente de la del desplazamiento anterior:

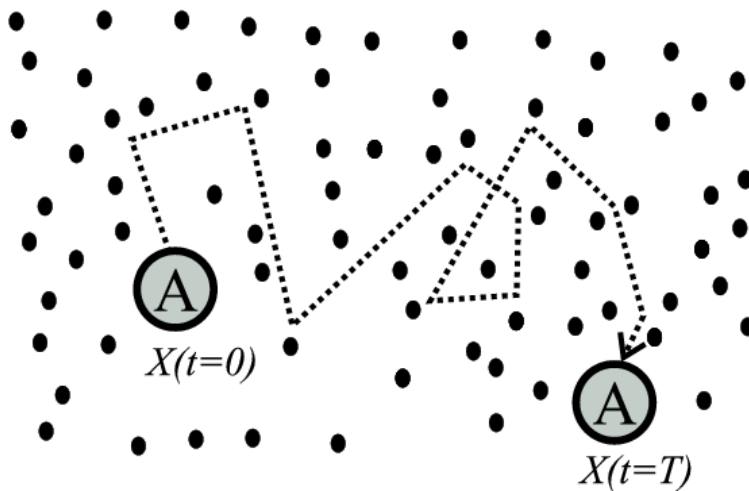
el desplazamiento, $r(t)$, del paseador después de un tiempo $t \gg \tau$ es la suma de muchos desplazamientos al azar independientes entre sí. Por el teorema central del límite la probabilidad de que $r(t)$ esté dentro de un volumen de tamaño d^3r alrededor del valor, r , es la Gaussiana:

$$P(\mathbf{r}, t)d^3r = \frac{1}{(4\pi Dt)^{d/2}} \exp\left(-\frac{\mathbf{r}^2}{4Dt}\right).$$

La varianza es el desplazamiento cuadrático medio:

$$\langle |\mathbf{r}(t)|^2 \rangle = 2dDt.$$

Con d el número de dimensiones y D el coeficiente de difusión ($[D]=\text{longitud}^2/\text{tiempo}$).



$$\langle L^2 \rangle \sim D_A T$$

Figure 1 (a)

Y vimos también que, si se consideran N partículas que realizan sus paseos al azar independientemente entre sí, entonces, la densidad de probabilidad, P , Gaussiana también sirve para describir la concentración de los paseadores como función de la posición y el tiempo, $c(\mathbf{r}, t)$, para una condición inicial en que todas las partículas están en el origen (así el desplazamiento es igual a la posición en t).

$$c(\mathbf{r}, t) = NP(\mathbf{r}, t) = \frac{N}{(4\pi Dt)^{d/2}} \exp\left(-\frac{\mathbf{r}^2}{4Dt}\right),$$

Esta concentración es una solución de la ecuación de difusión:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c.$$

Los paseos al azar con tiempos de espera con distribuciones, $\phi(\tau)$, distintas de la exponencial (en particular, con distribuciones cuya media diverge, por ejemplo: $\phi(\tau) \propto \tau^{-(1+\alpha)}$ and $0 < \alpha < 1$.) dan lugar a otras relaciones entre el desplazamiento cuadrático y el tiempo, en particular, a comportamientos subdifusivos:

$$\langle r^2(t) \rangle \sim t^\alpha$$

con $\alpha < 1$. Si $\alpha > 1$ se dice que el desplazamiento es supra-difusivo.

Todos estos casos de transporte con $\alpha \neq 1$ se conocen como difusión anómala.

Otras formas de generar difusión anómala a partir de paseos al azar (además de considerar distribuciones de tiempo de espera con media divergente) son:

Movimiento browniano fraccionario: los saltos entre choques se de un tamaño tal que

$\langle x(t)x(s) \rangle = 1/2(t^{2H} + s^{2H} - (t - s)^{2H})$ Si $H=1/2$, se recupera el paseo al azar habitual, si

$H < 1/2$, resulta subdifusivo y si $H > 1/2$, superdifusivo. Este modelo describe la difusión de partículas en un fluido viscoelástico. A menudo se ha argumentado que el apiñamiento molecular en la célula da lugar a microviscosidad y, por tanto, a una difusión anómala. En particular, se lo propuso como modelo de difusión de telómeros en el núcleo.

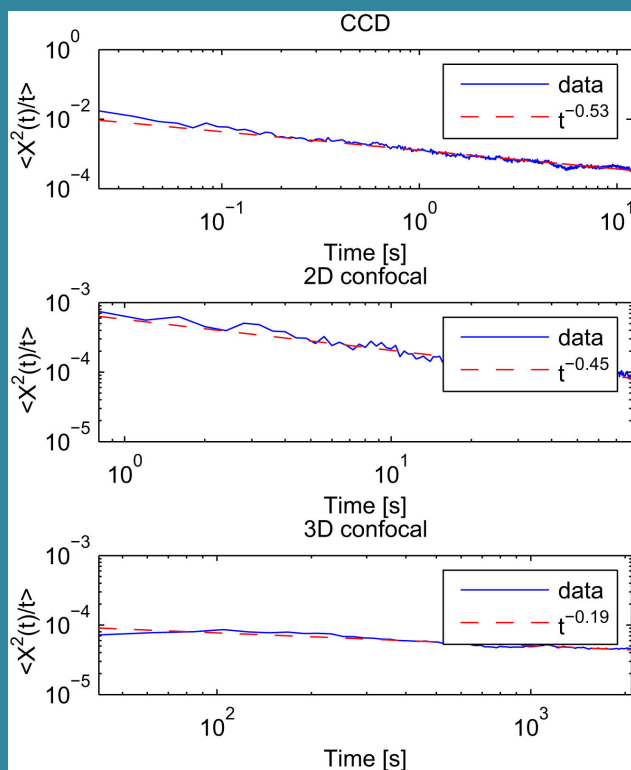


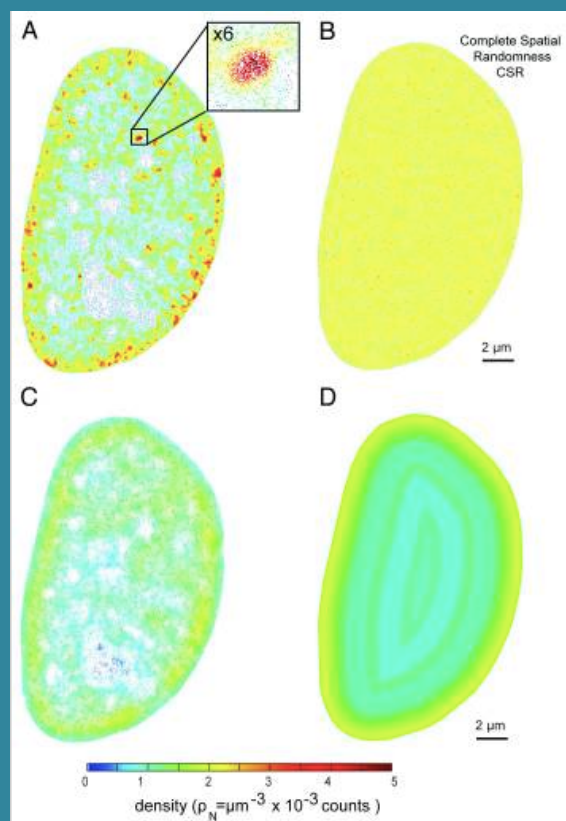
Figura de “Universal Algorithm for Identification of Fractional Brownian Motion. A Case of Telomere Subdiffusion”, de Burnecki et al, Biophys J (2012).

$$\langle X^2(t)/t \rangle$$

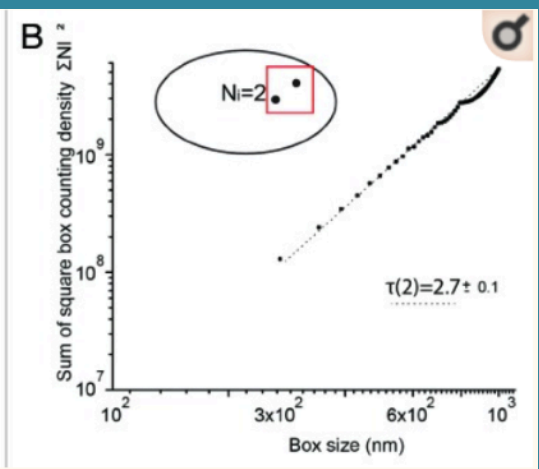
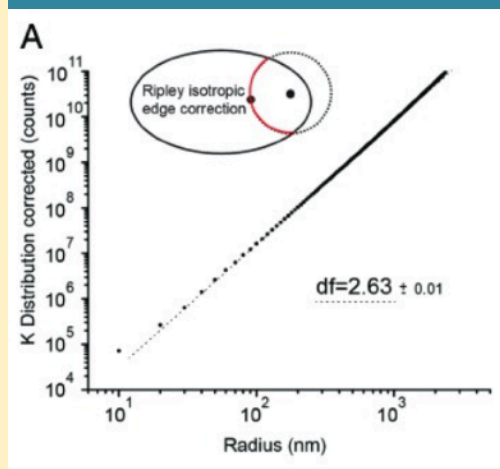
calculado como el promedio del conjunto (líneas continuas) y funciones tipo ley de potencia ajustadas (líneas discontinuas). Cada panel corresponde a un tipo de experimento que observa distintos regímenes de tiempo.

Paseos aleatorios en medios fractales: Los fractales son objetos matemáticos, típicamente auto-similares, caracterizados por una dimensión no entera. ¿Cómo puede ser? (pasemos al pizarrón).

Algunos autores han propuesto que la organización de la cromatina sigue, aproximadamente, una estructura fractal. Las caminatas aleatorias sobre fractales son subdifusivas debido a la correlación espacial de los desplazamientos. El factor de escala de la ley de potencia del MSD con el tiempo es $2/d_w$, con d_w la dimensión de la caminata que depende del fractal. Aunque la pertinencia de un modelo de red fractal para describir la difusión molecular todavía está en debate, se justifica intentar integrar las características multiescala de la organización celular en un modelo fractal.



Distribución de la histona H2B, una de las 4 centrales que forman el nucleosoma, obtenida con microscopía de localización por fotoactivación (PALM)



Dimensión fractal en la correlación de la distribución de H2B. (A) Distribución de dist entre 2 puntos, $K(r)$. Ésta sigue una ley de potencia que puede interpretarse como la dimensión fractal de correlación, df , de H2B. (B) Promedio del número al cuadrado de detecciones por caja cúbica al en función del radio de la caja. Esto da una estimación de la dimensión de correlación fractal df .

En una situación real, en general, estas distribuciones con colas largas (como las del tiempo de espera no exponencial) tienen un corte (porque las observaciones duran un tiempo finito). Por lo tanto dan lugar a un comportamiento anómalo transitorio, lo que también se ve en las observaciones experimentales.

Desplazamiento cuadrático medio esquemático (MSD) para transporte subdifusivo intermedio. La difusión libre a escalas microscópicas es seguida por el transporte subdifusivo en escalas de tiempo intermedias. En un sistema físico, el crecimiento subdifusivo termina típicamente en un segundo cruce, donde el MSD crece linealmente de nuevo con constante de difusión reducida, $D \ll D_0$, o donde se satura, p. Ej. debido a límites como la membrana celular.

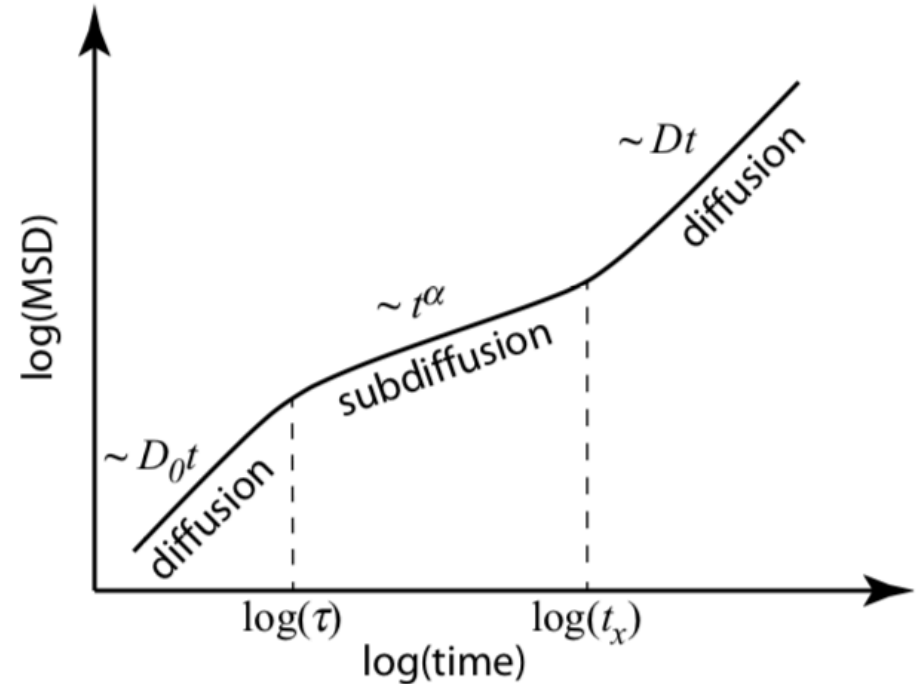


Figure 1. Schematic mean-square displacement (MSD) for intermediate subdiffusive transport. Free diffusion at microscopic scales is followed by subdiffusive transport at intermediate time scales. In a physical system, the subdiffusive growth ends typically at a second crossover, where the MSD grows linearly again with reduced diffusion constant, $D \ll D_0$, or where it saturates, e.g. due to boundaries like the cell membrane.

El transporte dentro de las células también puede ser super-difusivo.

Uno de ellos es el proceso de correr y caer, que consiste en fases alternadas de movimiento activo rápido y pasivo lento que conducen a una difusión anómala transitoria. Observado inicialmente para el movimiento de las bacterias, se ha utilizado recientemente para describir, entre otras cosas, el movimiento de los motores a lo largo de los filamentos citoesqueléticos.

Las proteínas motoras realizan una serie de pasos sobre el filamento, luego se sueltan y difunden en el citoplasma. Algo similar podría suceder con los FTs. También se propusieron vuelos de Lévy para el transporte de motores sobre filamentos de actina.

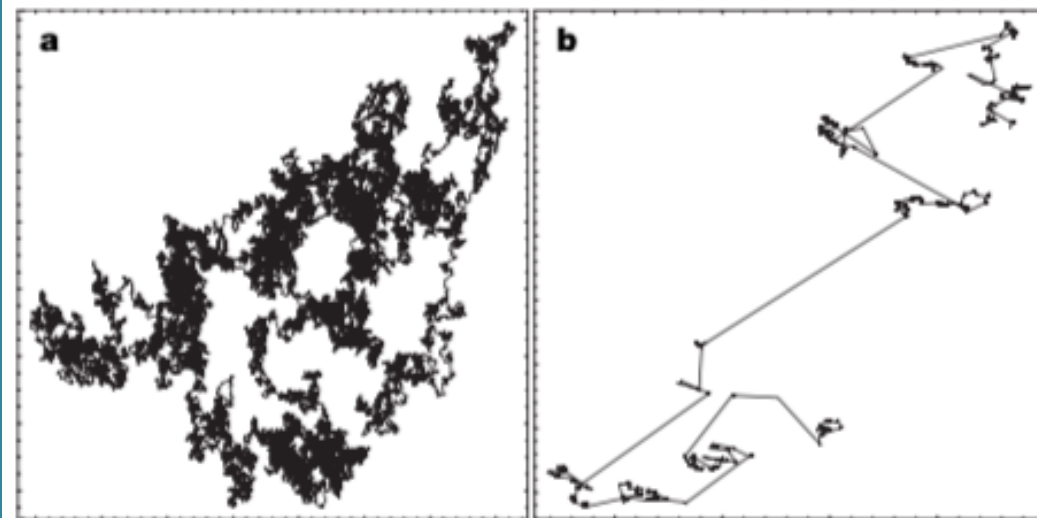


Figure 1 | Random walk trajectories. a, Normal diffusive random walk; b, Lévy random walk with $\gamma = 2$ (Lévy flight). In the normal diffusive random walk, each step contributes equally to the average transport properties. In the Lévy flight, long steps are more frequent and make the dominant contribution to the transport.

Barthelemy et al, 2008

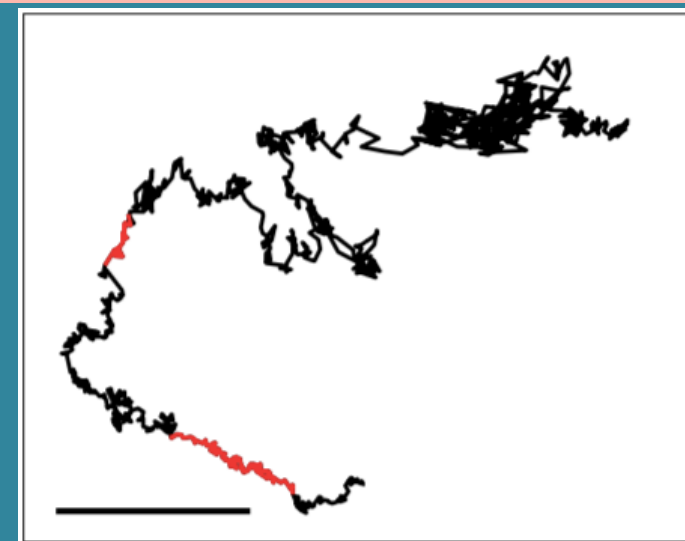


FIG. 2: (color online) A representative trajectory of a melanosome followed during 70 s with 0.07 s resolution. The lighter colored segments represent the periods of rectilinear motion where the speed of the motor-driven motion was computed. The cell was stimulated with 100 nM of MSH. Scale bar = $0.5\mu\text{m}$

Luciana Bruno et al, 2009